# Medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opioidavhengighet

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 31 –2008
Kunnskapsoppsummering

kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Rapporten ble bestilt av Helsedirektoratet og vil inngå som en del av kunnskapsgrunnlaget for å besvare hvorvidt og hvordan gravide kvinner med opioidavhengighet bør vedlikeholdsbehandles med opioid-agonistene metadon eller buprenorfin. **Metode:** Vi søkte systematisk etter litteratur i internasjonale forskningsdatabaser, og valgte ut studier som oppfylte våre predefinerte inklusjonskriterier. Studiene ble gruppert og analysert etter fire hovedspørsmål. Vi vurderte deretter den metodiske kvaliteten, trakk ut data, analyserte, og oppsummerte resultatene. **Resultat:** Vi inkluderte 30 studier: Fire randomiserte kontrollerte studier, en ikke-randomisert klinisk kontrollert studie og 25 kohortstudier. De fleste studiene hadde middels til lav metodekvalitet. Kvaliteten av dokumentasjonen for utfallene var enten svært lav eller lav vurdert etter GRADE systemet. Det betyr at vi ikke kan trekke sikre konklusjoner om effekten av medikamentell vedlikeholdsbehandling for gravide med opiatavhengighet. **Konklusjon:** Det er vanskelig å finne et solid empirisk grunnlag for sikre konklusjoner på problemstillingene i denne kunnskapsoppsummeringen. Hvordan vedli-

*(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavsplass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-230-5 ISSN 1890-1298

nr 31–2008

kunnskapssenteret

*(forts.)* keholdsbehandlingen best skal gjennomføres må bli gjenstand for flere studier av høy kvalitet før sikre konklusjoner kan trekkes.

**Tittel** Medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opioidavhengighet
**Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
**Ansvarlig** John-Arne Røttingen, *direktør*
**Forfattere** Rigmor C Berg / Aina Winsvold, *forskere* [*]
Hege Kornør, *forsker*
Simon Øverland, *forsker*
Geir Smedslund, *forsker*
Karianne Thune Hammerstrøm, *bibliotekar*
Kari Storetvedt, *overlege*
Jon Johnsen, *overlege*
Heidi Hansen, *jordmor*
Kristin Tømmervik, *fagsjef*
**ISBN** 978-82-8121-230-5
**ISSN** 1890-1298
**Rapport** 31
**Prosjektnr** 429
**Rapporttype** Systematisk kunnskapsoppsummering
**Antall sider** 90
**Oppdragsgiver** Helsedirektoratet
**Sitering** 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 opioidavhengighet. Rapport nr 31, 2008 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, november 2008

[*] Berg og Winsvold er begge førsteforfattere. Berg overtok som prosjektleder i siste halvdel av prosjektet.

# Forkortelser/forklaringer

| | |
|---|---|
| Apgarskår | Indeks som brukes til å vurdere funksjon hos nyfødte basert på hjerterate, respirasjon, muskeltonus, hudfarge og reaksjon på stimuli. |
| Buprenorfin | Syntetisk opioid som brukes i lave doser som smertestillende og i høye doser til vedlikeholdsbehandling av opioidavhengighet. |
| CCT | Kontrollert forsøk (controlled clinical trial). Det er et studiedesign hvor deltakerne er fordelt (ikke randomisert) til intervensjon- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenligne utfall i behandlings/ intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. |
| Forest plot | Et diagram som presenterer et samlet effektestimat i en meta-analyse. |
| Gestasjonsalder | Fosterets alder regnet fra unnfangelsestidspunkt. |
| GRADE | Et verktøy for å vurdere kvaliteten på tilgjengelig forskning. Hensikten med å gradere er å ha en forståelig og presis måte å informere på om i hvilken grad vi kan stole på resultatene av forskningen. |
| ITT-analyse | Intention to treat-analyse. En analyse hvor alle deltakere i en studie blir analysert i den gruppen de ble fordelt til, uavhengig av om de faktisk fikk intervensjonen som ble gitt til denne gruppen eller ikke. |
| KI | Konfidensintervall. Dette er feilmarginen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga av tilfeldige variasjoner. Med en viss sikkerhet (ofte 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjon. |
| Kohortstudie | Studie av en gruppe mennesker (kohort) fulgt over tid for å undersøke årsaker til sykdom, prognoser eller skade. Mennesker som er, har vært, eller kan bli eksponert sammenlignes med ikke-eksponerte for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall. |
| LAR | Legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengige |

| | |
|---|---|
| Metadon | Syntetisk opioid som hovedsakelig brukes til vedlikeholdsbehandling av opioidavhengighet. |
| Meta-analyse | En statistisk metode som kombinerer resultatet av to eller flere empiriske studier. Det finnes ulike metoder for å gjennomføre en meta-analyse. |
| Naltreksonimplantat (NIT) | Opioid antagonist (motgift) som sys inn under huden hvor virkestoffet avgis langsomt over flere uker eller måneder. |
| NAS | Neonatalt abstinens syndrom. |
| Opioider | Samlebegrep på naturlige, semisyntetiske og syntetiske substanser som binder seg til opioidreseptorer i hjernen og har en smertestillende og euforisk effekt. |
| Poly-substance | Samtidig bruk av flere enn en type stoffer. |
| Prematur fødsel | Fødsel før utløp av normal svangerskapslengde, her definert som før 37 uker etter unnfangelse. |
| RR | Relativ risiko. Sannsynligheten for at et utfall (f.eks. død) skjer i en eksposisjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i en gruppe med en annen eksposisjon. |
| RCT | Randomisert kontrollert forsøk (randomised controlled trial). Det er et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjon- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenligne utfall i behandlings/intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. |
| SMD | Standardisert gjennomsnittsdifferanse (standardised mean difference). Effektestimat som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgruppene i en meta-analyse når studiene bruker forskjellige målemetoder for utfallet. |
| WMD | Vektet gjennomsnittsdifferanse (weighted mean difference). Effektestimat som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgruppene, vektet med hensyn på variasjon og utvalgsstørrelse. Brukes når studiene i en meta-analyse bruker samme målemetode for utfallet, eller når det bare er én studie som rapporterer utfallet. |

# Oppsummering

**Bakgrunn**: Denne rapporten ble bestilt av Helsedirektoratet og vil inngå som en del av kunnskapsgrunnlaget for å besvare hvorvidt og hvordan gravide kvinner med opioidavhengighet bør vedlikeholdsbehandles med opioid-agonistene metadon eller buprenorfin. Vi har sett på hvilke behandlingseffekter medikamentell vedlikeholdsbehandling med metadon og buprenorfin gir ved bruk gjennom svangerskap, sammenlignet med annen eller ingen behandling.

**Problemstillinger**: Hva er effekten av:
1) ulik dosering av metadon under svangerskapet på mor og barn?
2) standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling (metadonbehandling pluss psykososiale tiltak) på mor og barn?
3) metadonbehandling sammenlignet med annen medikamentell behandling på mor og barn?
4) metadonbehandling sammenlignet med ingen medikamentell behandling på mor og barn?

**Metode**: Vi søkte systematisk etter litteratur i internasjonale forskningsdatabaser, og valgte ut studier som oppfylte våre predefinerte inklusjonskriterier. Studiene ble gruppert og analysert etter de fire spørsmålene. Vi vurderte deretter den metodiske kvaliteten, trakk ut data, analyserte, og oppsummerte resultatene.

**Resultater**: Vi inkluderte 30 studier: Fire randomiserte kontrollerte studier, en ikke-randomisert klinisk kontrollert studie og 25 kohortstudier. De fleste studiene hadde middels til lav metodekvalitet. Kvaliteten av dokumentasjonen for utfallene var enten svært lav eller lav vurdert etter GRADE systemet. Det betyr at vi ikke kan trekke sikre konklusjoner om effekten av medikamentell vedlikeholdsbehandling for gravide med opiatavhengighet.

**Konklusjon**: Det er vanskelig å finne et solid empirisk grunnlag for sikre konklusjoner på problemstillingene i denne kunnskapsoppsummeringen. Hvordan vedlikeholdsbehandlingen best skal gjennomføres må bli gjenstand for flere studier av høy kvalitet før sikre konklusjoner kan trekkes.

# Sammendrag

## BAKGRUNN

Vedlikeholdsbehandling med opioidagonistene metadon eller buprenorfin er den mest utbredte behandlingen for opioidavhengighet internasjonalt (1). Fagfolk i flere land anbefaler legemiddelassistert (medikamentell) rehabilitering (i Norge forkortet LAR), også for gravide kvinner med opioidavhengighet (2;3). Medikamentell vedlikeholdsbehandling innebærer at kvinnen bruker opioider gjennom hele eller deler av svangerskapet, og at barnet kan få abstinenssymptomer etter fødselen. Slik behandling kan også føre til at barnets fødselsvekt vil være mindre enn gjennomsnittet for nyfødte. Mulige langtidsvirkninger kan være utviklings- og atferdsproblemer. Mulige fordeler ved LAR for gravide kvinner med opioidavhengighet er at hun på et tidlig stadium i svangerskapet kan stabiliseres og inngå et samarbeid både om sin egen og barnets velferd. En slik stabilisering kan være vanskeligere å oppnå uten LAR. Norsk praksis for håndtering av gravide kvinner som bruker illegale opioider er hovedsakelig avvenning og ikke-medikamentelle tiltak. Det er uenighet i det kliniske miljøet om hvilket behandlingsalternativ som er det beste for mor og barn. Denne rapporten vil være en del av grunnlaget for å kunne besvare spørsmålet om hvorvidt og hvordan gravide kvinner med opioidavhengighet bør vedlikeholdsbehandles med opioidagonistene metadon eller buprenorfin.

Vi stilte følgende hovedspørsmål:

1. Hva er effekten av ulike doseringsmengder av metadon under svangerskapet på mor og barn?
2. Hva er effekten av standard metadonbehandling versus kombinasjonsbehandling (metadonbehandling pluss psykososiale tiltak) på mor og barn?
3. Hva er effekten av metadonbehandling versus annen medikamentell behandling (buprenorfin / langtidsvirkende morfin / naltreksonimplantat) på mor og barn?
4. Hva er effekten av metadonbehandling versus ingen medikamentell behandling på mor og barn?

Oppsummert var prosjektets hovedmål å undersøke behandlingseffekter og skadevirkninger på mor og barn av metadon- og buprenorfinmedisinering under svangerskap, sammenlignet med annen eller ingen behandling.

## MANDAT

Daværende Sosial- og helsedirektoratet (nå Helsedirektoratet), Avdeling Rusmidler, bestilte i 2006 en kunnskapsoppsummering av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om effektene av medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide opioidavhengige kvinner. Bakgrunnen for bestillingen var at Helse- og omsorgsdepartementet ba Helsedirektoratet om å utarbeide en veileder for behandling av gravide i legemiddelassistert re-

habilitering (LAR). Denne kunnskapsoppsummeringen er utarbeidet for å støtte arbeidet med en slik veileder.

## METODE

I juni 2007 søkte vi etter relevant litteratur i følgende databaser: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, OVID EMBASE, OVID PsycINFO, og OVID CINAHL. Vi søkte etter studier med følgende studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte effektvurderinger og kontrollerte observasjonsstudier (kasus-kontroll og kohortstudier). I tillegg gikk vi gjennom relevante systematiske oversikter for å identifisere enkeltstudier som vi kunne ha gått glipp av.

To prosjektmedarbeidere gjorde uavhengige vurderinger av studier for inklusjon og av de inkluderte studienes metodiske kvalitet. Til dette brukte vi et inklusjonsskjema og sjekklister. Vi oppsummerte studiene i tekst, tabeller samt meta-analyser der det var mulig.

Vi identifiserte 1104 artikler og etter å ha vurdert titler, sammendrag og artikler i fulltekst fant vi 30 artikler som oppfylte inklusjonskriteriene. Det var fire randomisert kontrollerte studier (RCT), en klinisk kontrollert studie (CCT) og 25 kohortstudier. Artiklene ble vurdert i fire hovedgrupper: Sammenligning av ulike doser metadon; Standard metadonbehandling versus kombinasjonsbehandling; Metadonbehandling versus buprenorfinbehandling og langtidsvirkende morfinbehandling og naltreksonimplantat behandling; Metadonbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling.

## RESULTATER

Tre kohortstudier så på effekt av ulike doser metadon, men disse studiene var for ulike og resultatene for mangelfullt rapportert til at de kunne vurderes samlet i en meta-analyse. Ingen av studiene rapporterte effekt på svangerskapskontroll, hodeomkrets, atferd, kognitiv og motorisk utvikling eller omsorg som utfall. I studien som sammenlignet under og over 100 mg metadondose, som er aktuelt for norske forhold, var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene hva gjelder neonatalt abstinens syndrom (NAS), gestasjonsalder eller fødselsvekt.

To studier (en RCT og en CCT) sammenlignet standard metadonbehandling versus kombinasjonsbehandling. Kombinasjonsbehandling omfattet standard metadonbehandling pluss terapi, svangerskapskontroller og andre psykososiale tiltak. Forskningsgrunnlaget var lite og vi kunne ikke utføre meta-analyser. Resultatene i de enkelte studiene antydet at kvinner som mottar kombinasjonsbehandling møter opp på flere svangerskapskontroller, men kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget var veldig lav, slik at vi ikke kan trekke sikre konklusjoner.

Totalt syv inkluderte studier (to RCT og fem kohortstudier) sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling. Flere studier indikerte lavere forekomst av NAS hos barn av mødre som mottok buprenorfinbehandling, men meta-analysen viste ingen signifikant forskjell. Derimot viste meta-analysen at signifikant flere mødre i buprenorfingruppen ble utskrevet med barnet og / eller hadde omsorg for barnet etter 36 måne-

der. Fire studier (en RCT og tre kohortstudier) sammenlignet metadonbehandling med langtidsvirkende morfinbehandling. Samlet viste meta-analysen av to observasjonsstudier økt forekomst av NAS ved bruk av morfin sammenlignet med metadonbehandling. Forøvrig var det ingen andre signifikante forskjeller mellom gruppene og resultatene varierte mellom å være i favør av morfin til å være i favør av metadon. Det må fremheves at resultatene er usikre fordi kvaliteten på dokumentasjonen for disse utfallene var veldig lav.

Vi inkluderte 15 kohortstudier som sammenlignet effekt av metadonbehandling med ingen medikamentell behandling. Mange utfallsmål av interesse i denne kunnskapsoppsummeringen var ikke inkludert, men vi fant resultater for mortalitet, retensjon, premature fødsler, NAS, fødselsvekt, gestasjonsalder og omsorg. Meta-analysene viste at kvinner som fikk metadonbehandling gikk til signifikant flere svangerskapskontroller og oftere beholdt omsorgen for barnet enn opioidavhengige gravide uten medikamentell vedlikeholdsbehandling. Meta-analysene av fødselsvekt og gestasjonsalder viste at gjennomsnittlig vekt og gestasjonsalder var høyere i gruppen som fikk metadonbehandling. Samtidig viste analysene høyere forekomst av NAS hos nyfødte av mødre på metadonbehandling sammenlignet med gruppen som ikke mottok medikamentell behandling. Det var også nødvendig med lengre behandlingstid for NAS i denne gruppen. Meta-analysene viste derimot ingen signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til mortalitet og premature fødsler. Kvaliteten på dokumentasjonen for disse utfallene var også veldig lav, derfor er resultatene så usikre at det ikke er mulig å trekke noen konklusjoner.

## KONKLUSJON

På tvers av de 30 inkluderte artiklene var det stor variasjon i hvilke utfallsmål som var studert og også hvordan resultatene var rapportert. Den store variasjonen og mangel på oppfølgingsstudier gjorde at det var vanskelig å oppdrive et empirisk grunnlag for solide konklusjoner på hovedproblemstillingene. Kunnskapsgrunnlaget er for lite og for mangelfullt til at vi kan trekke konklusjoner med hensyn til metadondosering, omfang på metadonprogram og behandling med metadon i forhold til buprenorfin og morfin. Dokumentasjonen er også av veldig lav kvalitet når det gjelder utfallene ved sammenligningen av metadonbehandling med ingen medikamentell behandling. Resultatene i denne kunnskapsoppsummeringen må derfor betraktes som foreløpige. Fagmiljøene bør gjennomføre og sammenstille studier av høy kvalitet, slik at vi kan få økt kunnskap og bedre beslutningsgrunnlag.

# Key messages

**Background**: The Norwegian Directorate of Health commissioned the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) to do a review about the effects of opioid agonist treatment for pregnant opioid dependent women. The review would help answer the question of whether and how opioid dependence in pregnant women should be managed with the opioid agonists methadone and buprenorphine. The issue to be addressed was what kind of treatment effects methadone and buprenorphine medication caused during pregnancy on mother and child, compared to other or no treatment. We examined four effect questions: (1) Different dose levels of methadone; (2) Standard methadone maintenance treatment (MMT) versus enhanced MMT; (3) MMT versus other opioid agonist treatment (buprenorphine, slow-release morphine, Natrexone implant treatment (NIT)); (4) MMT versus no medical maintenance treatment. We focused on the effects of such treatments on the opioid dependent women and their children.
**Methods**: In June 2007, we searched systematically for relevant literature in international scientific databases, selected studies according to pre-set criteria, appraised the methodological quality using checklists, and summarised the results in tables and in meta-analyses. We analysed the studies according to the four above mentioned foci.
**Results**: We included and summarised results from a total of 30 studies; four randomised controlled trials, one non-randomised clinical control trial and 25 non-randomised effect evaluations. Most studies were of medium or low quality and GRADE showed that the quality of the evidence was very low or low for all outcomes. With respect to dose level, there were too few studies and they were too heterogenous for us to perform any meta-analysis. This was true also for the question of standard versus enhanced MMT. With respect to the question of effect differences between MMT and buprenorphine, the meta-analysis showed that treatment with buprenorphine resulted in more mothers keeping custody of their children. However, GRADE documented very low quality for this outcome. According to our meta-analysis, methadone resulted in significantly fewer incidences of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) compared to slow-release morphine, but GRADE showed very low quality for this outcome. Lastly, with respect to effect differences between MMT and no medical maintenance treatment the meta-analyses showed that there were more cases of NAS among newborns of mothers receiving MMT compared to newborns of mothers receiving no treatment, and a longer treatment period was needed for these babies. However, women receiving MMT reported more prenatal visits, gave birth to babies with higher birth weight and gestation age, and these women were more likely to keep custody of their child compared to women receiving no treatment. GRADE showed very low quality for these outcomes.
**Conclusion**: The evidence base in this review was of very low quality and several questions could not be adequately answered. The current evidence base is insufficient to draw conclusions regarding the differential effects of various methadone dosages and standard versus enhanced MMT. Our meta-analyses suggested that there is an increased risk of NAS among newborns of mothers receiving MMT, and a longer treatment period is required. On the other hand, MMT led to some positive outcomes such as higher birth weight and parental custody. The evidence base included in this review was of low quality and the results are therefore tentative. There is an urgent need for more studies of high quality on the effects of medical maintenance treatment for opioid dependent pregnant women.

# Executive summary

## Effects of opioid agonist treatment for pregnant opioid dependent women

### BACKGROUND

The opioid agonists methadone and buprenorphine are the most common treatments for opioid dependence internationally (1). Specialists in several countries recommend medical opioid treatment (in Norway defined as medically assisted rehabilitation (LAR)) during pregnancy, or at least during parts of the pregnancy. This treatment involves possible negative effects such as Neonatal Abstinence Syndrome (NAS), reduced birth weight and possibly long term developmental and behavioural problems in the child. Likely positive effects is that the women early in pregnancy can be stabilized and enter into a collaboration with health workers about their own and their babies' welfare. Norwegian practice for treatment of pregnant women with opioid dependence using illegal drugs is detoxification and non-medical interventions, but there is an ongoing discussion about what treatment is preferable. This report will help to answer the questions whether and how opioid addiction in pregnant women should be managed with the opioid agonists methadone and buprenorphine. The main issue to be addressed is what kind of treatment effects methadone- and buprenorphine medication cause during pregnancy on mother and child compared to other or no treatment. We designed four questions:

1. What are the effects of different dose levels of methadone?
2. What are the effect of standard methadone maintenance treatment (MMT) compared to enhanced MMT?
3. What are the effects of MMT compared to other opioid agonist treatments (buprenorphine, slow-release morphine, and Natrexone implant treatment (NIT))?
4. What are the effects of MMT compared to no medical maintenance treatment?

The present review was commissioned by the Norwegian Directorate of Health.

### METHODS

In June 2007 (with a supplemental search in September 2008), we searched systematically for relevant literature in the international scientific databases The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, OVID EMBASE, OVID PsycINFO, and OVID CINAHL. In addition, we examined reference lists in relevant systematic reviews to identify single studies that we might otherwise have missed. Two reviewers independently evaluated studies for inclusion using a pre-designed inclusion form, and then appraised the methodological quality of the included studies with appropriate check lists. We summarised the studies in tables and in meta-analyses. We organized the studies within four groups, in accordance with our review questions: Effects of dose levels of methadone; Effects of standard MMT versus enhanced MMT; Effects of MMT versus other opioid agonist treatments; Effects of MMT versus no medical maintenance treatment.

## RESULTS

We included 30 studies; four randomised controlled trials, one non-randomised clinical control trial and 25 non-randomised effect evaluations (observational studies). Most studies (84%) were of medium or low quality, GRADE showed that the quality of the evidence was very low or low for all outcomes. About half of the studies were from year 2000 or more recent, and slightly more than half (55%) were from the US. With respect to question one, which dealt with dose levels, three studies met our inclusion criteria. These were too heterogenous for us to perform any meta-analyses. This was true also for the question of effects of standard versus enhanced MMT, though the two individual studies included showed more positive results for prenatal visits and birth weight when the mothers received enhanced MMT. For question three, which examined the effects of MMT versus other opioid agonist treatments, we included nine studies. Our meta-analysis of seven studies about the effects of MMT versus buprenorphine suggested that treatment with buprenorphine resulted in fewer premature births and more mothers kept custody of their children, compared to MMT, but GRADE showed very low quality for these outcomes. We included four studies about the effects of MMT versus slow-release morphine treatment and the results indicated that MMT is preferable to morphine when it comes to NAS, but GRADE dosumented very low quality for the outcome. We included 15 non-randomised effect evaluations that assessed the effects of MMT versus no medical maintenance treatment. According to the meta-analysis, there was a higher incidence of NAS among newborns of mothers receiving MMT compared to those of mothers receiving no treatment, and longer treatments were needed for these babies. On the other hand, women receiving MMT attended more prenatal visits, gave birth to babies with higher birth weight and gestational age, and these women were more likely to maintain custody of their child compared to mothers receiving no medical maintenance treatment. However, GRADE showed very low quality for these outcomes.

## CONCLUSIONS

There was great variation among the 30 included studies in quality, outcomes, and how the results were presented. These variations, coupled with an evidence base of very low quality and few long-term follow up studies make it difficult to form an empirical basis for drawing solid conclusions about the questions asked in this report. The current evidence base is insufficient to draw conclusions regarding the differential effects of various methadone dosages and standard versus enhanced MMT. Our meta-analyses suggested that there is an increased risk of NAS among newborns of mothers receiving MMT, and a longer treatment period is required. On the other hand, MMT led to some positive outcomes such as higher birth weight and parental custody. Given the very low quality of the evidence base, the results presented in this report are tentative. There is an urgent need for more studies of high quality on the effects of medical maintenance treatment for opioid dependent pregnant women.

# Innhold


**FORKORTELSER/FORKLARINGER** **2**
Bakgrunn 5
Mandat 5
Metode 6
Resultater 6
Konklusjon 7
Background 9
Methods 9
Results 10
Conclusions 10

**INNHOLD** **11**

**FORORD** **13**

**PROBLEMSTILLING** **15**

**INNLEDNING** **16**

**METODE** **17**
Litteratursøk 17
Inklusjonskriterier 17
Eksklusjonskriterier 18
Artikkelutvelgelse 19
Oppsummering og analyser 19

**RESULTATER** **22**
Kunnskapsgrunnlaget 22
Effekt av ulike metadondoser 26
Effekt av standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling 27
Effekt av metadonbehandling sammenlignet med annen medikamentell behandling 29
Effekt av metadonbehandling sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling 35

**DISKUSJON** **45**

**KONKLUSJON** **50**

**REFERANSER** **51**

**VEDLEGG** **55**
Vedlegg 1 Søkestrategier 55
Vedlegg 2 Ekskluderte studier 65
Vedlegg 3 Summary of findings tabeller 73
Vedlegg 4 Sjekklister 82
Vedlegg 5 Resultater 84

# Forord

I oktober 2006 bestilte Helsedirektoratet, Avdeling Rusmidler ved Gabrielle Welle-Strand en kunnskapsoppsummering om virkningene av ulike legemiddelassisterte rehabiliteringer av opioidavhengige gravide kvinner. Bakgrunnen for bestillingen var at Helse- og omsorgsdepartementet har bedt Helsedirektoratet om å utarbeide en veileder for behandling av gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Den foreligende kunnskapsoppsummeringen skal brukes under utarbeidelsen av en slik veileder.

Kunnskapssenterets interne prosjektgruppe har bestått av:

- Rigmor C Berg, forsker (prosjektleder)
- Aina Winsvold, forsker
- Hege Kornør, forsker
- Simon Øverland, forsker
- Geir Smedslund, forsker
- Karianne Thune Hammerstrøm, forskningsbibliotekar

Prosjektplanen ble utarbeidet våren 2007 og rapporten var ønsket ferdigstilt sommeren 2008. Kunnskapssenteret satte også sammen et ekspertpanel etter forslag fra oppdragsgiver og fra medlemmer i panelet. Det ble satt sammen for å sikre at relevante utfall for vedlikeholdsbehandlingen ble inkludert, samt for å få hjelp med andre faglige spørsmål. Ekspertpanelet var en bred sammensetning av personer med klinisk kompetanse og forskningskompetanse:[†]

- Brittelise Bakstad, Prosjektansvarlig, Universitetet i Oslo
- Ann-Mari Brubakk, Professor, Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet
- Heidi Hansen, Jordmor, Akershus Universitetssykehus
- Jon Johnsen, Overlege, Sykehuset Asker og Bærum HF
- Rolf Lindemann, Seksjonsoverlege, Ullevål Universitetssykehus
- Egil Nordlie, Overlege, Borgestadklinikken
- Kristin Tømmervik, Fagsjef, Lade Behandlingssenter
- Kari Storetvedt, Overlege, Bergensklinikkene

Utkast til rapport ble vurdert av interne og eksterne fagfeller:

[†] Listet i alfabetisk rekkefølge.

- Marianne Klemp Gjertsen, Forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Arne Klyve, Undervisningssjef, Bergensklinikkene
- Inger Natvig Norderhaug, Seksjonsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Liv Merete Reinar, Seksjonsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Monica Sarfi, Stipendiat/psykolog, Universitetet i Oslo og Aline Barnevernssenter
- Gunn Elisabeth Vist, Forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

| | | |
|---|---|---|
| Gro Jamtvedt | Bjørg Høie | Rigmor C Berg |
| *Avdelingsdirektør* | *Seksjonsleder* | *Forsker, prosjektleder* |

# Problemstilling

Bestillingen fra Helsedirektoratet gikk ut på å framskaffe et kunnskapsgrunnlag som kunne hjelpe til å svare på hvorvidt og hvordan gravide kvinner med opioidavhengighet bør vedlikeholdsbehandles med opioidagonistene metadon eller buprenorfin. Prosjektets hovedmål var å undersøke behandlingseffekter og skadevirkninger av metadon- buprenorfinmedisinering under svangerskapet sammenlignet med annen eller ingen behandling. Vi var særlig interessert i å undersøke effekter på dødelighet, retensjon under svangerskapet, prematur fødsel, NAS, fødselsvekt og hodeomkrets, barns atferdsvansker samt motoriske / kognitive utviklingsvansker.

I denne oppsummeringen stilte vi følgende hovedspørsmål:

1. Hva er effekten av ulik doseringsmengde av metadon under svangerskapet på mor og barn?
2. Hva er effekten av standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling (metadonbehandling pluss psykososiale tiltak) på mor og barn?
3. Hva er effekten av metadonbehandling sammenlignet med annen medikamentell behandling (buprenorfin / langtidsvirkende morfin / NIT) på mor og barn?
4. Hva er effekten av metadonbehandling sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling på mor og barn?

Det er viktig å presisere at dette var en sammenligning av forskjellige behandlingsformer for gravide opioidavhengige kvinner: Vi vurderte positive og negative effekter av metodene i forhold til hverandre. Det var derfor ikke ansett som hensiktsmessig, i forhold til spørsmålene som var stilt, å sammenligne med normalgrupper.

# Innledning

Vedlikeholdsbehandling med opioidagonistene metadon eller buprenorfin er den mest utbredte behandlingen for opioidavhengighet internasjonalt (1). En tidligere rapport fra Kunnskapssenteret viste at legemiddelassistert rehabilitering (i Norge kalt LAR) er effektiv med tanke på å holde pasientene i behandling over tid, og å redusere bruken av illegale opioider (4).

Fagfolk i flere land anbefaler LAR også for gravide kvinner med opioidavhengighet (2;3). LAR innebærer at den gravide kvinnen bruker opioider gjennom hele eller deler av svangerskapet, og at barnet kan få abstinenssymptomer, som overfølsomhet, mageproblemer og autonome tegn. Barn født av kvinner som mottar LAR kan ha problemer med å ta til seg føde, uregelmessig søvn, oppkast, dehydrering, dårlig vektøkning og kramper. Abstinenssymptomer kan behandles med morfin eller opiumsdråper (5). Barna kan også ha lavere vekt, lengde og hodeomkrets ved fødselen enn normalgruppe. Mulige langtidsvirkninger kan være utviklings- og atferdsproblemer. Slike problemer hos barn har ofte komplekse årsaker. Kvinner med opioidavhengighet har ofte sammensatte problemer og en høy forekomst av psykiske lidelser som kan påvirke barnet under og etter svangerskapet, uavhengig av opioidbruk.

Mulige fordeler ved LAR for gravide kvinner med opioidavhengighet er at de på et tidlig stadium i svangerskapet kan stabiliseres og inngå et samarbeid om sin egen og barnets velferd. En slik stabilisering kan være vanskeligere å oppnå uten slik behandling.

De fleste kvinner i Norge som er i LAR og blir gravide fortsetter behandlingen gjennom og etter svangerskapet. Pr. 31.12. 2007 var det 4542 pasienter i LAR i Norge, hvorav en tredel kvinner og de fleste av disse i fruktbar alder. Senter for Rus- og avhengighetsforskning ved Universitetet i Oslo opplyser at det frem til 31.12.2007 er født mellom 150 og 170 barn i Norge av mødre som brukte metadon eller buprenorfin i svangerskapet. Årlig blir det nå født mellom 20 og 40 barn av kvinner i LAR. Nåværende anbefalinger for gravide i LAR (LAR-ØST) er å opprettholde metadon eller buprenorfin gjennom graviditeten, eventuelt med noe nedtrapping av doseringen hvis forholdene ligger til rette for det, alternativt noe opptrapping mot slutten av svangerskapet hvis kvinnen blir veldig abstinent.

# Metode

Vi gjennomførte en kunnskapsoppsummering i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok (6).

## LITTERATURSØK

Forskningsbibliotekar Karianne Thune Hammerstrøm søkte etter litteratur i august 2007, med supplerende søk i september 2008. Vi søkte i følgende databaser:

- The Cochrane Library
    - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
    - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
    - Health Technology Assessment Database (HTA Cochrane)
    - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED Cochrane)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE CRD)
    - Health Technology Assessment Database (HTA CRD)
    - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED CRD)
- OVID MEDLINE
- OVID EMBASE
- OVID PsycINFO
- OVID CINAHL

I tillegg gikk vi gjennom relevante systematiske oversikter og kliniske retningslinjer, samt artikler medlemmer i ekspertpanelet foreslo. Den fullstendige søkestrategien presenteres i vedlegg 1.

## INKLUSJONSKRITERIER

Litteratursøket var basert på fem inklusjonkriterier, knyttet til henholdsvis studiedesign, studiepopulasjon, intervensjon, sammenligning, og endepunkt. Vi brukte følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

| | |
|---|---|
| Studiedesign: | Randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte effektvurderinger, kontrollerte observasjonsstudier (kasus-kontroll, kohort). |
| Populasjon: | Gravide kvinner over 18 år med opioidavhengighet (i følge DSM-IV (7) eller ICD-10 (8)) og deres barn. |
| Intervensjoner: | Medikamentell vedlikeholdsbehandling (fortsatt, redusert eller nyoppstartet) med metadon eller buprenorfin. |
| Sammenligninger: | - Forskjellige metadondoseregimer.<br>- Standard metadonbehandling vs kombinasjonsbehandling.<br>- Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling.<br>- Metadonbehandling vs morfinbehandling.<br>- Metadonbehandling vs naltreksonimplantatbehandling.<br>- Metadonbehandling vs ingen vedlikeholdsbehandling (eller placebo). |
| Primære utfall: | - Dødelighet hos mor og barn (etter 16. svangerskapsuke).<br>- Retensjon under svangerskapet (etterlevelse av avtaler/krav i behandlingsprogram, fullføring av nedtrappingsprogram).<br>- Prematur fødsel (fødsel før uke 37).<br>- NAS (start, alvorlighetsgrad, behandling, varighet).<br>- Fødselsvekt og hodeomkrets.<br>- Barns atferdsvansker (som involverer hjelpetjenester), 0-6 år.<br>- Barns motoriske / kognitive utviklingsvansker. |
| Sekundære utfall: | - Andre svangerskapskomplikasjoner (blødninger, svangerskapsforgiftning, infeksjoner, stressreaksjoner og vekst-hemming hos foster).<br>- Skader, sykdommer, misdannelser hos nyfødt.<br>- Apgarskår.<br>- Gestasjonsalder.<br>- Type fødsel (spontan, igangsatt, keisersnitt).<br>- Mors bruk av illegale stoffer, nikotin, alkohol og vanedannende legemidler under svangerskapet og etter fødsel.<br>- Omsorgsevne, fortsatt omsorg for eget barn, samt tilknytning. |

## EKSKLUSJONSKRITERIER

Vi ekskluderte oversiktsartikler og systematiske oversikter. Vi ekskluderte også enkeltstudier som ikke tilfredstilte de forhåndsbestemte inklusjonskravene. Ekskluderte studier er listet i vedlegg 2.

## ARTIKKELUTVELGELSE

Prosjektmedarbeiderne gikk parvis gjennom alle identifiserte titler og sammendrag uavhengig av hverandre. Parene valgte ut potensielt relevante artikler, basert på gjennomlesing av tittel og sammendrag i henhold til inklusjonskriteriene (trinn 1). Hvis prosjektmedarbeiderne var enige om at publikasjonen var relevant ble den inkludert og bestilt i fulltekst. Hvis prosjektmedarbeiderne var enige om at publikasjonen ikke var relevant ble den ekskludert. Ved tvil eller uenighet om relevans bestilte vi artikkelen i fulltekst og vurderte på nytt.

Prosjektmedarbeiderne leste mulig relevante artikler i fulltekst. De vurderte parvis, uavhengig av hverandre, fulltekstartiklene mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene (trinn 2). Vi brukte et eget skjema til dette, hvor følgende informasjon ble registrert:

- studiebeskrivelse: tittel, forfatter, tidsskrift, publikasjonsår
- dato for vurderingen, prosjektmedarbeiderens navn
- relevans av artikkelen med hensyn til problemstilling, utfallsmål, studiedesign og kvalitet

Ved tvil eller uenighet om inklusjon drøftet prosjekmedarbeiderne artikkelen med en tredje prosjektmedarbeider, slik at enighet ble oppnådd.

Vi vurderte deretter den metodiske kvaliteten på de inkluderte studiene i tråd med Kunnskapssenterets sjekklister for aktuelt studiedesign (trinn 3). Den metodiske kvaliteten ble vurdert som høy, middels eller lav (vedlegg 4). To prosjektmedarbeidere vurderte den metodiske kvaliteten på studiene uavhengig av hverandre. Ved uenighet trakk vi inn en tredje person for å avgjøre spørsmålet.

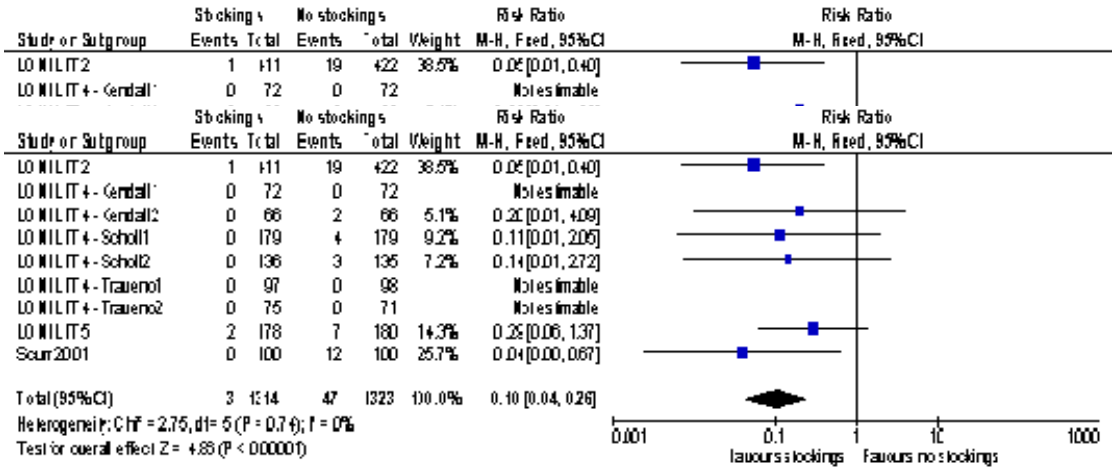
## OPPSUMMERING OG ANALYSER

Vi oppsummerte de inkluderte studiene i tekst og tabeller. Der nødvendig data var tilgjengelig utførte vi meta-analyser for å analysere forskjeller i behandlingsprogram. Effektmål for dikotome utfall var relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall. Relativ risiko refererer til sannsynligheten for at et utfall (f.eks. død) skjer i en eksposisjons- eller behandlingsgruppe (f.eks. metadonbehandling) dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i en gruppe med en annen eksposisjon eller behandling (f.eks. buprenorfinbehandling). For kontinuerlige utfall brukte vi vektet gjennomsnittlig differanse (WMD) der studiene brukte samme måleinstrument, og standardisert gjennomsnittlig differanse (SMD) ved forskjellige måleinstrumenter. Vi beregnet 95 % konfidensintervall både for WMD og SMD.

Resultatene av meta-analysene blir presentert i diagram kalt "forest-plot." Et forest-plot viser effektestimater og konfidensintervaller både for enkeltstudier og for meta-analyser. Hver studie er representert med en firkant ved punktestimatet for effekten av tiltaket med en horisontal linje som strekker seg ut på hver side av firkanten. Firkantens areal og konfidensintervallet viser liknende informasjon, men begge bidrar på ulik måte til figuren. Konfidensintervallet viser variasjonsbredden for effekter av tiltaket som er forenlig med studiens resultater og indikerer hvorvidt hvert av resultatene var statistisk signifikant. Størrelsen på firkanten retter oppmerksomheten mot studier med stor vekt (som

også vanligvis er studier med flere deltakere og smalere konfidensintervaller), som dominerer utregningen av de samlede resultatene.

Eksempel på forest-plot:




Hver linje viser resultatene fra en studie. Den øverste studien har for eksempel en relativ risiko på 0,05. Hele konfidensintervallet er på venstre side av den vertikale linjen - resultatet signifikant. De neste fire konfidensintervallene krysser den vertikale linjen og er derfor ikke signifikante. Diamanten, som er resultatet av meta-analysen angir en relativ risiko på 0,10. Hele diamanten er på venstre side av den loddrette linjen og resultatet er derfor signifikant.

Til venstre har vi en tabell med tallene som analysen bygger på. I den øverste studien var det for eksempel 1 "hendelse" (en "hendelse" er f.eks. død eller skade) av totalt 11 i tiltaksgruppen, mens det var 19 hendelser av totalt 22 i kontrollgruppen. Disse fire tallene er tilstrekkelig for å beregne en risikoratio med tilhørende konfidensintervall. Den øverste studien har det smaleste konfidensintervallet (den er mest presis) og gis dermed også høyest vekting (38 %). Den femte studien ovenfra har det videste konfidendsintervallet og den laveste vektingen (7 %).

Der hvor det var mulig å lage kvantitative sammenstilling av resultater bedømte vi påliteligheten til effektestimatene ved hjelp av instrumentet Grading the Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)[3]. To forskere vurderte påliteligheten uavhengig av hverandre. Ved uenighet ble en tredje forsker trukket inn. GRADE-kategorier som formidler hvilken tillit vi har til resultatene utfra den tilgjengelige dokumentasjonen for hvert utfall er høy, moderat, lav og svært lav. Påliteligheten til effektestimatene er definert:

- Høy kvalitet på dokumentasjonen: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet.
- Moderat kvalitet på dokumentasjonen: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning kan også endre estimatet.

[3] http://www.kunnskapssenteret.no/systemsider/S%C3%B8keresultater?id=59&query=grade

- Lav kvalitet på dokumentasjonen: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.
- Veldig lav kvalitet på dokumentasjonen: Effektestimatet er svært usikkert.

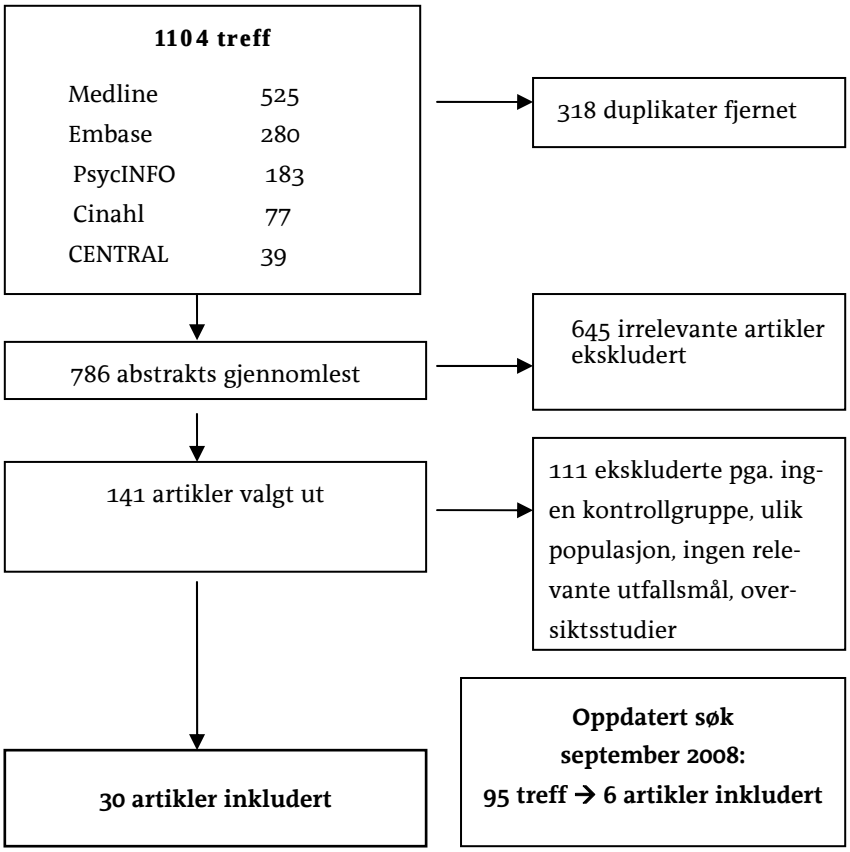
For å fremheve de mest sentrale funnene organiserte vi resultatene i forhold til de fire hovedspørsmålene. Siden vi vurderte mer enn ett dusin utfallsmål rapporterer vi et høyt antall funn. For å fremheve de mest sentrale funnene plasserte vi sekundære utfallsmål med ikke signifikante resultater i vedlegg 5.

# Resultater

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Litteratursøket ble utført i juni 2007 og oppdatert i september 2008. Vi søkte etter både randomiserte og ikke-randomiserte effektstudier. I juni 2007 identifiserte vi 1104 referanser, hvorav 318 var duplikater (figur 1).

**Figur 1: Flytdiagram over utvelgelse av litteratur**




.

Vi leste 786 titler og sammendrag fra det første litteratursøket. Flertallet av disse var verken relevante for vår problemstilling eller i tråd med inklusjonskriteriene. De ble derfor ekskludert (trinn 1). Vi fant 141 artikler som tilsynelatene oppfylte inklusjonskriteriene og leste disse i fulltekst for nærmere vurdering (trinn 2). Av disse publikasjonene var det 30 som oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i den systematiske oversikten.

I september 2008 oppdaterte vi søket. Vi brukte identisk søkestrategi som for det første søket. Vi identifiserte 95 referanser, hvorav seks var nylig publiserte primærstudier som møtte inklusjonskriteriene (40-45). Vi identifiserte også en Cochrane oversikt som besvarte noen av spørsmålene vurdert i foreliggende kunnskapsoppsummering (46). Av tidshensyn inkluderte vi ikke resultatene fra det oppdaterte søket i denne rapporten, men vi tok med studiene i referanselisten.

Blant de 30 inkluderte studiene var det fire randomiserte kontrollerte studier (RCTer) (tabell 1).

**Tabell 1: Inkluderte studier – RCT**

| Studie/Land | Kvalitet | Populasjon | Intervensjon | Sammenligning | Utfall |
|---|---|---|---|---|---|
| **Carroll 1995 (9) USA** | Lav | N= 14, gjsnittalder 28 år. | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling | Svangerskapskontroller, Gestasjonsalder, Vekt, NAS |
| **Fisher 1999 (10) Østerrike** | Middels | N= 48, gjsnittalder 26 år. | Metadon | Morfin | NAS |
| **Fisher 2006 (11) Østerrike** | Høy | N= 18, gjsnittalder 26 år. | Metadon | Buprenorfin | Oppfølging svangerskap, Premature fødsler, NAS, Vekt, Apgar, Gestasjonsalder, Illegale stoffer |
| **Jones 2005 (12) USA** | Middels | N= 20, gjsnittalder 30 år. | Metadon | Buprenorfin | Oppfølging svangerskap, Premature fødsler, NAS, Vekt, Apgar, Gestasjonsalder, Illegale stoffer, Hodeomkrets, Svangerskapskomplikasjoner, Type fødsel |

Av de fire RCTene (9-12) fokuserte tre studier (10-12) på forskjeller i effekt mellom metadon og "annen vedlikeholdsbehandling." Fisher (11) og Jones (12) sammenlignet metadon mot buprenorfin og Fisher (10) sammenlignet metadon med morfin. Carroll (9) sammenlignet to metadonprogrammer, hvorav det ene var et kombinasjonsprogram med metadon pluss ekstra oppfølging under svangerskapet. I alle disse RCTene var deltagerantallet lavt (< 50), og utgjorde samlet 100 mødre og deres barn. Kvaliteten på studiene varierte fra lav til høy (tabell 1).

Vi inkluderte én CCT (tabell 2). Chang (13) sammenlignet standard metadonbehandling med kombinasjonsbehandling (standard metadonbehandling pluss terapi, svangerskapskontroller og andre psykososiale tiltak). Kvaliteten på studien var lav og kun 12 mødre og deres barn var inkludert.

**Tabell 2: Inkluderte studier – CCT**

| Studie/Land | Kvalitet | Populasjon | Intervensjon | Sammenligning | Utfall |
|---|---|---|---|---|---|
| **Chang 1992 (13) USA** | Lav | N= 12, gjsnittalder 27 år. | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling | Illegale stoffer, Retensjon, Gestasjonsalder, Vekt |

Vi inkluderte 25 kohortstudier (tabell 3).

**Tabell 3: Inkluderte studier – Kohort**

| Studie/Land | Kvalitet | Populasjon | Intervensjon | Sammenligning | Utfall |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dashe 2002 (14) USA** | Høy | N= 70, gjsnittalder 38 år. | Lav metadondose | Høy metadondose | Illegale stoffer, Gestasjonsalder, Svangerskapskomplikasjoner, Premature fødsler, Type fødsel, Apgar, NAS, Fødselsvekt |
| **Ebner 2007 (15) Østerrike** | Høy | N= 53, gjsnittalder 27 år. Gruppen var etnisk hvit. | Metadon | Buprenorfin, Morfin | Svangerskapskontroll, Mortalitet, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Apgar, Gestasjonsalder |
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006 (16) Storbritannia** | Middels | N= 108, gjsnittalder 25 år. | Metadon | Ingen behandling | Svangerskapskontroll, Mortalitet, Premature fødsler, NAS, Vekt, Skade, Gestasjonsalder, Apgar, Foreldreomsorg |
| **Finnegan 1977 (17) USA** | Høy | N= 278 nyfødte. | Metadon | Ingen behandling | Mortalitet, Vekt |
| **Fisher 1998 (18) Østerrike** | Middels | N= 82, 7 % hadde ingen utdanning. | Metadon | Buprenorfin, Morfin | Foreldreomsorg etter 36 mnd |
| **Fundaro 1994 (19) Italia** | Lav | N= 161 nyfødte. | Metadon | Ingen behandling | Premature fødsler, NAS |
| **Giles 1989 (20) Australia** | Middels | N= 84, alder ikke oppgitt. | Metadon | Ingen behandling | Svangerskapskontroll, Mortalitet, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Svangerskapskomplikasjoner, Type fødsel, Sigaretter, Illegale stoffer |
| **Hulse 2004 (21) Australia** | Lav | N=107, alder ikke oppgitt. | Metadon | Naltreksonimplantat (NIT) | Gestasjon, Premature fødsler, Apgar, NAS, Vekt |
| **Kandall 1976 (22) USA** | Lav | N= 337 nyfødte. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon, Mortalitet nyfødt, Gestasjonsalder, Premature fødsler, NAS, Vekt, Foreldreomsorg, Illegale stoffer |
| **Kandall 1977 (23) USA** | Lav | N= 316 nyfødte. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon, Mortalitet nyfødt, Gestasjonsalder, Premature fødsler, NAS, Vekt, Foreldreomsorg, Illegale stoffer |
| **Kyei-Aboagye 2000 (24) USA** | Lav | N= 78, gjsnittalder 30 år. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon, Apgar, Vekt, Illegale stoffer |
| **Lejune 2001 (25) Frankrike** | Middels | N= 246, gjsnittalder 29 år. | Metadon | Buprenorfin | Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjonsalder, Type fødsel, Illegale stoffer, Foreldreomsorg |
| **Lejune 2006 (26) Frankrike** | Middels | N= 259, gjsnittalder 29 år. | Metadon | Buprenorfin | Svangerskapskontroll, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjonsalder, Type fødsel, Illegale stoffer, Foreldreomsorg |
| **Lifschitz 1983 (27) USA** | Lav | N= 43, alder ikke oppgitt. | Metadon | Ingen behandling | NAS behandlingsvarighet, 3-årsutfall (bor m/foreldre, welfare, hjemmemiljø, vekt, hodeomkrets) |
| **Lifschitz 1985 (28) USA** | Middels | N= 51. 41 % hvite, 27,5 % hispanic, og 31,5 % svarte. | Metadon | Ingen behandling | NAS behandlingsvarighet, 3-årsutfall (bor m/foreldre, welfare, hjemmemiljø, vekt, hode) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **McCarthy 2005 (29) USA** | Middels | N= 81, gjsnittalder 32 år. | Lav metadondose | Høy metadondose | Illegale stoffer, Sigaretter, Gestasjonsalder, NAS, Fødselsvekt |
| **Newman 1975 (30) USA** | Lav | N= 313 nyfødte. | Metadon (lave doseringer) | Metadon (høye doseringer) | Dødelighet, NAS, Fødselsvekt |
| **Rahbar 1975 (32) USA** | Lav | N= 30, gjsnittalder 23 år. | Metadon | Ingen behandling | Mortalitet mor/barn, NAS, Vekt |
| **Rohrmeister 2001 (33) Østerrrike** | Middels | N= 88 nyfødte. | Metadon | Buprenorfin, Morfin | Mortalitet mor/barn, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjonsalder, Type fødsel |
| **Stimmel 1976 (34) USA** | Lav | N= 85, gjsnittalder 23 år. | Metadon | Ingen behandling | Illegale stoffer, Mortalitet mor/barn, Gestasjonsalder, Svangerskapskomplikasjoner, NAS, Skade hos barn, Vekt |
| **Stimmel 1982 (35) USA** | Middels | N= 128, gjsnittalder 24 år. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon, Mortalitet mor/barn, Gestasjon, Apgar, NAS, Skade hos barn, Vekt |
| **Svikis 1997 (36) USA** | Lav | N= 142, gjsnittalder 28 år. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon |
| **Wilson 1981 (37) USA** | Lav | N= 68, gjsnittalder 26 år. | Metadon | Ingen behandling | Svangerskapskontroll, Stoffbruk, Premature fødsler, NAS, Behandlingsvarighet, Vekst, Mortalitet, Ulykker, Atferd, Utvikling |
| **Zelson 1973 (38) USA** | Lav | N= 91, gjsnittalder 22 år. | Metadon | Ingen behandling | Retensjon, Mortalitet mor/barn, NAS, Vekt |
| **Ziegler 2000 (39) Tyskland** | Middels | N= 99, gjsnittalder 27 år. | Metadon | Ingen behandling | Mortalitet mor, Gestasjon, NAS, Vekt, Foreldreomsorg |

Kvaliteten på kohortstudiene varierte, og bare tre av de 25 studiene (12 %) var av høy kvalitet (14;15;17). De 25 kohortstudiene hadde som oftest mellom 50 og 300 deltagere. De fleste av studiene (16/25, 65 %) sammenlignet effekten av metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling.

*Metodisk kvalitet*

Som det fremgår av tabellene ovenfor og vedlegg 4 vurderte vi at fire (13 %) av studiene hadde høy metodisk kvalitet, 12 (40 %) hadde middels kvalitet og 14 (47 %) hadde lav kvalitet.

Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av dokumentasjonen for hvert enkelt endepunkt for de ulike sammenligningene (vedlegg 3). Dokumentasjonen for alle utfallsmål ble vurdert til å ha veldig lav kvalitet, bortsett fra to utfallsmål som ble vurdert til å ha lav kvalitet: NAS i sammenligningen av ulike metadondoser (vedlegg 3, tabell v1) og prematur fødsel i sammenligningen av metadonbehandling med buprenorfinbehandling (vedlegg 3, tabell v3).

*Generell beskrivelse*

Av de 30 inkluderte artiklene var 12 (46 %) publisert i 2000 eller senere, men syv (23 %) ble publisert i 1970-årene. Ingen norske studier oppfylte inklusjonskriteriene, og flertallet av de inkluderte studiene (56 %) var basert på data fra USA.

Datamaterialet i tre av de inkluderte artiklene, Lifschitz 1983, Lifschitz 1985 og Wilson 1981 var overlappende, men artiklene hadde ulike fokus hva gjelder utfallsmål og benyt-

tet i noen grad data fra oppfølgningsundersøkelser. Vi trakk ut data fra disse studiene på en slik måte at vi unngikk overlapp. Datamaterialet i artiklene fra Stimmel (1976 og 1982) overlappet og vi brukte derfor kun resultatene fra den seneste studien. Det samme ble gjort i forhold til Kandalls artikler (1976 og 1977) og Lejeunes artikler (2001 og 2006).

## EFFEKT AV ULIKE METADONDOSER

Vi inkluderte tre kohortstudier som analyserte effekten av ulike metadondoseringer (14;29;30) (tabell 4) med 324 kvinner i lavdoseringsgrupper og 140 kvinner i høydoseringsgrupper.

**Tabell 4: Inkluderte studier som sammenlignet ulike metadondoser**

| Studie/Land | Design/ kvalitet | Populasjon | Dosegrupper | Utfall |
|---|---|---|---|---|
| **Dashe 2002 USA** | Kohort / Høy | 44 % hvite, 18 % Hispanics | < 40 mg: n = 50<br>≥ 40 mg: n = 20 | Illegale stoffer, Gestasjonsalder, Svangerskapskomplikasjoner, Premature fødsler, Type fødsel, Apgar, NAS, Fødselsvekt |
| **McCarthy 2005 USA** | Kohort / Middels | Alder 32 år (+–6,4 år), 64 % hvite, gjsnitt 10 år (+–6,5 år) med stoffbruk | < 100 mg: n = 36<br>≥ 100 mg: n = 45 | Illegale stoffer, Sigaretter, Gestasjonsalder, NAS, Fødselsvekt |
| **Newman 1975 USA** | Kohort / Lav | Alder 25 år, 26 % hvite, 24 % Puerto Rican og 50 % svarte. Første barn for 38 % | < 40 mg: n = 44<br>40-60 mg: n = 122<br>70-90 mg: n = 72<br>100 mg: n = 47<br>> 100 mg: n = 28 | Dødelighet, NAS, Fødselsvekt |

I Dashes studie (14) ble deltakerne fordelt til grupper som fikk mindre eller mer enn 40 mg metadondose, i McCarthys studie (29) ble deltakerne fordelt til grupper som fikk mindre eller mer enn 100 mg metadon, og i den tredje studien (30) ble fem ulike metadondoseringer brukt. For omsetting av resultatene til norske forhold bør det noteres at definisjonene av "høy" og "lav" dose varierer i studiene og avviker fra hva som ville være tilsvarende praksis i Norge. Som regel ligger dosenivået i Norge relativt høyt sammenlignet med dosenivået i de inkluderte studiene.

Kun Newman (30) rapporterte data om dødelighet og retensjon. Forskerne rapporterte ikke for hvert dosenivå, men dokumenterte at syv av 313 barn (2,3 %) døde innen åtte måneder, og ti dødfødte barn ble ekskludert fra studien. I tillegg mottok 250 av 313 (80 %) kvinner svangerskapskontroll.

Kun Dashe (14) rapporterte data om premature fødsler. Ni av 50 (18 %) kvinner som fikk mindre enn 40 mg metadon fødte før 37. svangerskapsuke, mens tre av 20 (15 %) kvinner i gruppen som fikk ≥ 40 mg fødte for tidlig. Forskjellen var ikke statistisk signifikant (RR 1,20; 95 % KI 0,36 – 3,98).

Tre av kohortstudiene så på fødselsvekt og fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom metadondosegruppene (vedlegg 5, tabell v10). For sammenligningen < 40 mg og ≥ 40 mg metadondosering var gjennomsnittsdifferansen 151 gram og for sammenligningen < 100 mg og ≥ 100 mg var gjennomsnittsdifferansen -8,00 gram.

Alle tre kohortstudiene som sammenlignet effekt av ulike metadondoser rapporterte NAS og fødselsvekt. Gruppene i studiene var for ulike og resultatene for mangelfullt rapportert til at vi kunne gjennomføre meta-analyser. I tillegg viste GRADE vurderingen lav kvalitet for NAS (vedlegg 3, tabell v1). Av de tre kohortstudiene som så på NAS fant Dashe (14) at signifikant færre barn i gruppen hvor mødrene fikk under 40 mg metadon ble behandlet for NAS (tabell 5) (RR 0,31; 95 % KI 0,19 – 0,50). McCarthys studie (29) viste ingen forskjell i NAS forekomst hos barnet om moren fikk < 100 mg metadon eller ≥ 100 mg (RR 1,18; 95 % KI 0,74 – 1.90). Newman (30) fant heller ingen signifikante forskjeller mellom de ulike doseringene.

**Tabell 5: Ulike metadondoser – NAS forekomst i %**

| Studie | Lavdose | Høydose | Målemetode |
|---|---|---|---|
| **Dashe 2002** | < 40 mg: 14/50 (28 %) | ≥ 40 mg: 18/20 (90 %) | Behandlet for NAS |
| **McCarthy 2005** | < 100 mg: 18/36 (49 %) | ≥ 100 mg: 19/45 (51 %) | Behandlet for NAS |
| **Newman 1975** | < 40 mg: 30/44 (68 %) | 40-60 mg: 98/122 (80 %)<br>70-90 mg: 58/72 (81 %)<br>100 mg: 38/47 (81 %)<br>> 100 mg: 25/28 (89 %) | Behandlet for NAS |

To studier (14;29) rapporterte om mors bruk av illegale stoffer under graviditeten for ulike metadondoser. I Dashes studie (14) avla kvinnene som fikk høyere metadondosering (> 40 mg) signifikant flere positive tester for bruk av heroin (44 % versus 12 %) (p=0.04). McCarthy (29) derimot viste et motsatt signifikant resultat; i sammenligningen mellom gruppene med dosering over og under 100 mg avla 5/45 (11 %) positive urinprøver ved fødsel i høydosegruppen og 10/36 (28 %) i lavdosegruppen.

## EFFEKT AV STANDARD METADONBEHANDLING SAMMENLIGNET MED KOMBINASJONSBEHANDLING

Vi inkluderte to studier som sammenlignet standard metadonbehandling med psykososial intervensjon i tillegg til standard metadonbehandling (tabell 6). Carroll (9) er en RCT som inkluderte 14 deltagere mens Chang (13) er en CCT studie med 12 deltagere. Kvalitetsvurderingen viste at begge holdt lav kvalitet.

**Tabell 6: Inkluderte studier som sammenlignet standard metadonbehandling med kombinasjonsbehandling**

| Studie/Land | Design/ kvalitet | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling | Utfall |
|---|---|---|---|---|
| **Carroll 1995 USA** | RCT/ Lav | (n= 7). Gjsnittalder 28 år. Alle startet før gestasjonsalder 28 uker. | (n= 7). Gjsnittalder 28 år Alle startet før gestasjonsalder 28 uker. | Svangerskapskontroller, Gestasjonsalder, Vekt, NAS |
| **Chang 1992 USA** | CCT/ Lav | (n= 6). De som ikke ønsket å delta i utvidet behandling fikk standard, like grupper demografisk. 12 ønsket å delta, 6 frafall. | (n= 6). 23 invitert til å delta i utvidet program, 12 ønsket å delta. 6 frafall. | Illegale stoffer, Retensjon, Gestasjonsalder, Vekt |

I Carrolls studie (9) ble kvinner på standard behandling (daglig metadonmedisinering, ukentlig grupperådgivning og tre urintester i uken) sammenlignet med kvinner som i tillegg til standardbehandling mottok psykososial behandling bestående av ukentlig oppfølging av jordmor og ukentlig konsultasjoner for å forebygge tilbakefall, tre ukentlige urinprøver og belønning for avhold (US $15 for hver tredje rene urinprøve) samt barnepass. Ved fødsel var metadondosene i standardgruppen gjennomsnittlig 58 mg mot 51 mg i gruppen med utvidet behandling. For begge grupper varte behandlingen gjennomsnittlig 23 uker (spredning 13 -31 uker).

Changs studie (13) er en pilotstudie fra samme klinikk som Carrolls studie (9). Standard behandling var daglig metadonmedisinering, rådgivning og tilfeldige urintester. Kombinasjonsbehandlingen var identisk til behandlingen gitt i Carrolls studie. Metadondosen i standardgruppen var gjennomsnittlig 47 mg (40-60) mens den i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling var gjennomsnittlig 55 mg (50-60). Begge gruppene startet behandlingen gjennomsnittlig i 10. svangerskapsuke.

Av disse to studiene som sammenlignet effekten av standard metadonbehandling med kombinasjonsbehandling kunne vi benytte data om retensjon, fødselsvekt, gestasjonsalder, og bruk av illegale stoffer, men studiene var for ulike og resultatene for mangelfullt rapportert til at vi kunne gjennomføre meta-analyser.

GRADE viste at dokumentasjonsgrunnlaget for retensjon / svangerskapskontroll var av veldig lav kvalitet (vedlegg 3, tabell v2). Begge studiene viste at det ble avlagt signifikant flere oppfølgingsbesøk i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling. Chang (13) rapporterte at kvinnene i kombinasjonsbehandling gjennomsnittlig kom på seks flere svangerskapskontroller sammenlignet med kvinnene i standard metadonbehandling. Likeledes rapporterte Carroll (9) at kvinnene i kombinasjonsbehandling gjennomsnittlig kom på ti flere svangerskapskontroller enn kvinnene som mottok et standard behandlingsprogram (vedlegg 5, tabell v12).

Som det fremgår av tabell 7 var det høyere fødselsvekt i gruppen som mottok kombinasjonsbehandling. Effektestimatet, som bare kunne gjøres ut fra Carroll (9), var imidlertid ikke statistisk signifikant (-279,7 (-816,1-256,7)).

**Tabell 7: Standard metadonbehandling vs kombinasjonsbehandling – Median fødselsvekt**

| Studie | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling |
|---|---|---|
| **Chang 1992** | Median: 2344 | Median: 2959 |
| **Carroll 1995** | Median: 2951<br>Gjsnitt: 2943 | Median: 3348<br>Gjsnitt: 3223 |

For de sekundære utfallsmålene (gestasjonsalder og bruk av illegale stoffer) var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene (vedlegg 5).

## EFFEKT AV METADONBEHANDLING SAMMENLIGNET MED ANNEN MEDIKAMENTELL BEHANDLING

For spørsmålet om effekten av metadonbehandling versus annen medikamentell behandling sammenfattet vi resultatene fra totalt ni studier: Syv artikler sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling (11;12;15;18;25;26;33), tre av disse sammenlignet også metadon med morfin, så til sammen var det fire studier som sammenlignet metadon med morfin (10;15;18;33). Én studie sammenlignet metadonbehandling med Naltreksonimplantat (NIT) behandling (21).

Syv av de inkluderte studiene sammenlignet effekten av metadonbehandling med buprenorfinbehandling (11;15;18;25;26;33;47) (tabell 7).

**Tabell 7: Inkluderte studier som sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling**

| Studie/Land | Design/ kvalitet | Metadon | Buprenorfin | Utfall |
|---|---|---|---|---|
| **Ebner 2007 Østerrike** | Kohort/ Høy | (n= 22). Gjsnittalder 31 år. Gruppen var etnisk hvit, hadde minst 9 års skolegang, 10 % hadde jobb. Kvinner med sidebruk ble ekskludert underveis. | (n= 14). Gjsnittalder 25 år. Kvinner med sidebruk ble ekskludert underveis. | Svangerskapskontroll, Mortalitet, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Apgar, Gestasjonsalder |
| **Fisher 1998 Østerrike** | Kohort/ Middels | (n= 43). Av 98 mødre var 52 opiatavhengige, mens 46 brukte flere typer stoffer. Studien inkluderer også en morfingruppe. | (n= 10) | Foreldreomsorg etter 36 mnd |
| **Fisher 2006 Østerrike** | RCT/ Høy | (n= 6) (Opprinnelig 9). Gjsnittalder 26 år. Ingen forskjeller mellom gruppene i demografiske variabler. Brukt heroin i gjsnitt 5,1 år. Gjsnittdose ved fødsel 53 mg. | (n= 8) (Opprinnelig 9). Gjsnittalder 26 år. Brukt heroin i gjsnitt 4,9 år. Gjsnittdose ved fødsel 14 mg. Forøvrig samme inklusjons som i metadongruppen. | Oppfølging svangerskap, Premature fødsler, NAS, Vekt, Apgar, Gestasjonsalder, Illegale stoffer |
| **Jones 2005 USA** | RCT/ Middels | (n= 11) (Opprinnelig 15). Alder 21-40 år. Innskrevet 16-30 uker GA. Brukte ikke andre stoffer. Før fødsel gjsnittdose 79,1 mg. | (n= 9) (Opprinnelig 15). Fra samme populasjon som metadongruppen. Før fødsel gjsnittdose 18,7 mg. | Oppfølging svangerskap, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Svangerskapskomplikasjoner, Apgar, Gestasjonsalder, Type fødsel, Illegale stoffer |
| **Lejeune 2001 Frankrike** | Kohort/ Middels | (n= 93) | (n= 153) | Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjon- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | salder, Type fødsel, Illegale stoffer, Foreldreomsorg |
| **Lejeune 2006 Frankrike** | Kohort/ Middels | (n= 100). Gjsnittdose 57 mg. | (n= 159). Gjsnittdose 5,4 mg. | Svangerskapskontroll, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjonsalder, Type fødsel, Illegale stoffer, Foreldreomsorg |
| **Rohrmeister 2001 Østerrike** | Kohort/ Middels | (n= 42). Gjsnittalder 29 år, dose 45 mg, avhengighet i 80 mnd. | (n= 16). Gjsnittalder 23,5 år, dose 7,5 mg, avhengighet i 50 mnd. | Mortalitet mor/barn, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjon, Type fødsel |

Fire studier evaluerte effekten av metadonbehandling versus langtidsvirkende morfinbehandling (10;15;18;33) (tabell 8).

**Tabell 8: Inkluderte studier som sammenlignet metadonbehandling med langtidsvirkende morfinbehandling**

| Studie/Land | Design/ kvalitet | Metadon | Morfin | Utfall |
|---|---|---|---|---|
| **Ebner 2007 Østerrike** | Kohort/ Høy | (n= 22). Gjsnittalder 31 år. Gruppen var etnisk hvit, hadde minst 9 års skolegang, 10 % hadde jobb. Kvinner med sidebruk ble ekskludert underveis. | (n= 14. Gjsnittalder 25 år. Kvinner med sidebruk ble ekskludert underveis. | Svangerskapskontroll, Mortalitet, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Apgar, Gestasjonsalder |
| **Fisher 1998 Østerrike** | Kohort/ Middels | (n= 43). Av 98 mødre var 52 opiatavhengige, mens 46 brukte flere typer stoffer. | (n= 10) | Foreldreomsorg etter 36 mnd |
| **Fisher 1999 Østerrike** | RCT/ Lav | (n= 24). Gjsnittalder 27 år, gjsnittdose 53 mg. Programvarighet 23 mnd. | (n= 24). Gjsnittalder 26 år. Gjsnittdose 300 mg. Programvarighet 23 mnd. | Mortalitet, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Gestasjonsalder, Type fødsel |
| **Rohrmeister 2001 Østerrike** | Kohort/ Middels | (n= 42). Gjsnittalder 29 år, dose 45 mg, avhengighet i 80 mnd. | (n= 30). Gjsnittalder 23,5 år, dose 400 mg, avhengighet i 50 mnd. | Mortalitet mor/barn, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Skade hos barn, Apgar, Gestasjon, Type fødsel |

Ebner (15) sammenlignet vedlikeholdsbehandling med metadon, buprenorfin og morfin blant 53 kvinner som bortsett fra medikamentet fikk samme behandling: Møte med psykiater og sosialarbeider henholdsvis tre og to ganger i uken, tilbud om ukentlige gruppesamtaler samt jevnlige urintester.

Fischer (18) sammenlignet effekten av metadon, buprenorfin og morfin. I tillegg til medisinering ble samtaler med psykiater og sosialarbeider gjennomført tre ganger per uke, gruppeterapi ble gjennomført ukentlig og hyppige møter med andre hjelpeinstanser var en sentral komponent i programmet. Foreldreomsorg etter 36 måneder var det primære utfallsmålet.

Fischer (10) benyttet et RCT design til å sammenligne metadonbehandling med morfinbehandling. I tillegg til medisinering ble alle gitt ukentlig psykoterapi over 23 måneders varighet.

Fischers (11) studie er også en RCT med 14 kvinner der vedlikeholdsbehandling med metadon ble sammenlignet med buprenorfin.

Jones (12) benyttet også et RCT design til å sammenligne metadonbehandling med buprenorfinbehandling blant 20 deltagere. Gjennomsnittlig oppstart av behandling var på henholdsvis 24 og 23 ukers gestasjonsalder. Begge gruppene fikk tilbud om tverrfaglig institusjonsbehandling i tillegg til medisinering, og de mottok belønning for negative prøver for andre stoffer enn medisineringen.

Lejeunes artikler fra 2001 (25) og 2006 (26) er analyser av data fra samme kohortstudie og deltagerne overlapper. I begge artiklene ble metadonbehandling sammenlignet med buprenorfinbehandling. I denne sammenheng er kun data fra Lejeunes prospektive studie fra 2006 inkludert. I tillegg til medisinering fikk kvinnene psykososial støtte og hjelp hjemme både før og etter fødselen. I metadongruppen ble 74 av de 100 deltagerne fulgt opp av et spesialistsenter, mens 32 av de 159 i buprenorfingruppen fikk tilsvarende tilbud.

I Rohrmeisters (33) kohortstudie hadde metadongruppen ved behandlingsstart vært signifikant lengre i vedlikeholdsbehandling enn buprenorfingruppen: 102 uker (SD 114,5) versus 11 uker (SD 5,0) for buprenorfingruppen ($p<0,05$). Ved oppstart hadde buprenorfingruppen gjennomsnittlig stått 58 uker på et annet vedlikeholdsmedikament, mens morfingruppen hadde vært i programmet i 17,5 uker, samt gjennomsnittlig stått på et annet vedlikeholdsmedikament i 72 uker.

I Hulses (21) kohortstudie ble metadon sammenlignet med naltreksonimplantat (NIT). NIT er en antagonist som blokkerer virkningen av opiater.

Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt i studiene som så på effekt av metadonbehandling sammenlignet med andre legemidler. Vurderingen viste veldig lav kvalitet for alle endepunktene med hensyn til bruk av metadon versus buprenorfin, bortsett fra prematur fødsel som hadde lav kvalitet (vedlegg 3, tabell v3). GRADE viste også veldig lav kvalitet for alle endepunktene for sammenligningen metadon versus morfin (vedlegg 3, tabell v4).

***Dødelighet***

Av de fem studiene som sammenlignet metadonbehandling med andre legemidler og dokumenterte dødelighet(10;11;15;18;33) var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene rapportert. Fisher (18) redegjorde for en dødfødsel men spesifiserte ikke hvilken gruppe det gjalt. Rohrmeister (33) rapporterte tre tilfeller av plutselig spebarnsdød (SIDS) innen åtte måneder etter fødselen (dette var totalantall for metadon, morfin og buprenorfingruppene). Fischer (11) rapporterte en dødfødsel og en spontanabort i metadongruppen, mot ingen døde i buprenorfingruppen. I de øvrige to studiene (10;15) ble det ikke rapportert noen dødsfall verken hos mor eller barn.

***Retensjon / Svangerskapskontroll***

Av studiene som så på effekt av metadonbehandling sammenlignet med andre legemidler inkluderte tre studier relevante (ikke signifikante) resultater om retensjon (11;12;26). Resultatene varierte fra å være i favør metadonbehandling til å være i favør buprenor-

finbehandling. I Lejunes studie (26) ble 42/100 (42 %) i metadongruppen vurdert til "god oppfølging av svangerskapsomsorg" sammenlignet med 78/159 (49 %) kvinner i buprenorfingruppen. I Fishers studie (11) ble 3/9 (33 %) kvinner i metadongruppen og 1/9 (11 %) i buprenorfingruppen ekskludert etter manglende oppmøte til svangerskapskontroll. Jones (12) rapporterte at 4/15 (27 %) kvinner som mottok metadon og 6/15 (40 %) som mottok buprenorfin ble ekskludert på grunn av menglende oppmøte til svangerskapskontroll.

Men hensyn til forskjeller mellom gruppene som mottok metadon versus morfin opplyste Ebner (15) at det var ingen signifikante forskjeller i retensjon mellom gruppene, mens Fisher (10) rapporterte høy grad av retensjon blant kvinnene i begge gruppene.

***Prematur fødsel***

Fire studier som sammenlignet metadonbehandling med andre legemidler rapporterte om premature fødsler (11;12;26;33). Alle fire studiene fant høyere forekomst (ikke signifikant) av premature fødsler for gruppen som mottok metadon i forhold til gruppen som mottok buprenorfin (vedlegg 5, tabell v14).

I Rohrmeister (33) ble 13/42 (31 %) barn i metadongruppen født tidlig, mens det tilsvarende for gruppen som fikk morfin var 9/30 (30 %). Forskjellen var imidlertid ikke signifikant, RR=1,03 (0,51-2,10). De øvrige studiene som sammenlignet metadonbehandling med morfinbehandling rapporterte ikke om premature fødsler.

I studien der naltraksonimplantat (NIT) ble sammenlignet med metadon (21) var det ingen signifikante forskjeller med hensyn til premature fødsler, men studien viste en tendens i favør NIT.

***Fødselsvekt***

Av studiene som sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling og rapporterte fødselsvekt, fant Fisher (11) at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene, med en samlet gjennomsnittlig fødselsvekt på 2820 gram. Forskjeller i fødselsvekt mellom metadongruppen og buprenorfingruppen fra de øvrige studiene varierte (vedlegg 5, tabell v15).

Tre studier som sammenlignet metadonbehandling og morfinbehandling rapporterte om fødselsvekt. Forskjeller i fødselsvekt mellom metadongruppen og morfingruppen varierte (vedlegg 5, tabell v16).

I studien der NIT ble sammenlignet med metadon var det ingen signifikante forskjeller ved fødselsvekt (21).

***Hodeomkrets***

Fire studier som sammenlignet metadonbehandling og buprenorfinbehandling rapporterte hodeomkrets. Forskjeller i hodeomkrets mellom metadongruppen og buprenorfingruppen var små og inkonsistente (vedlegg 5, tabell v17).

Tre studier som sammenlignet metadonbehandling og morfinbehandling inkluderte informasjon om barnas hodeomkrets (10;15;33). Forskerne fant ingen signifikante forskjeller (vedlegg 5, tabell v18).

***Neonatalt abstinenssyndrom (NAS)***

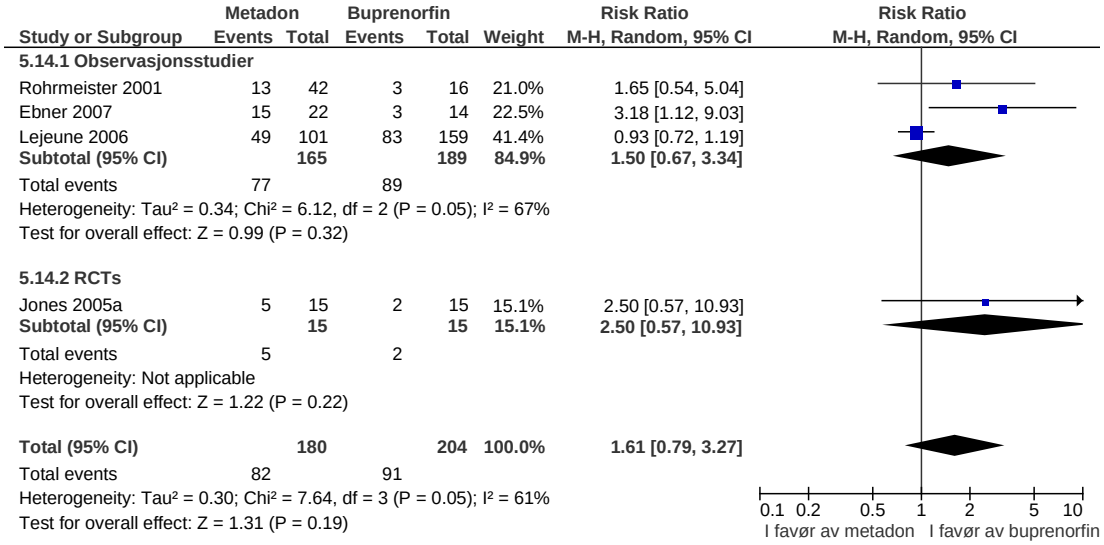
Fem av studiene som sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling inkluderte opplysninger om NAS forekomst, behandlingsoppstart og/eller varighet (11;12;15;26;33) (tabell 9).

**Tabell 9: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Forekomst av NAS**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Ebner 2007** | 68 %. Gjsnitt oppstart 57 (SD 37,5) timer etter fødsel | 21 %. Gjsnitt oppstart 34 (SD 5,3) timer etter fødsel |
| **Fisher 2006** | 50 %. Gjsnitt oppstart 60 (SD 11,3) timer etter fødsel, varighet 5 dager | 63 %. Gjsnitt oppstart 72 (SD 35,3) timer etter fødsel, varighet 5 dager |
| **Jones 2005** | 45 %. Gjsnitt NAS maksimumskår: 4,9 | 22 %. Gjsnitt NAS maksimumskår: 3,9 |
| **Lejune 2006** | 49 %. Gjsnitt oppstart 45 timer etter fødsel, varighet 18 dager. Andel Lipsitz skår >9=30 % | 52 %. Gjsnitt oppstart 37,5 timer etter fødsel, varighet 16 dager. Andel Lipsitz skår >9= 32 % |
| **Rohrmeister 2001** | 76 %. Gjsnitt oppstart 58 timer etter fødsel (16-160), varighet 15 dager (4-42), døgn på sykehus: 25 (SD 13,1) | 19 %. Gjsnitt oppstart 35 timer etter fødsel (25-52), varighet 8 dager (4-10), døgn på sykehus: 8 (SD 5,9) |

Vår meta-analyse av resultatene fra kohortstudiene som sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling viste ingen signifikante forskjeller i forekomst av NAS (figur 2).

**Figur 2: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling - Forekomst av NAS**

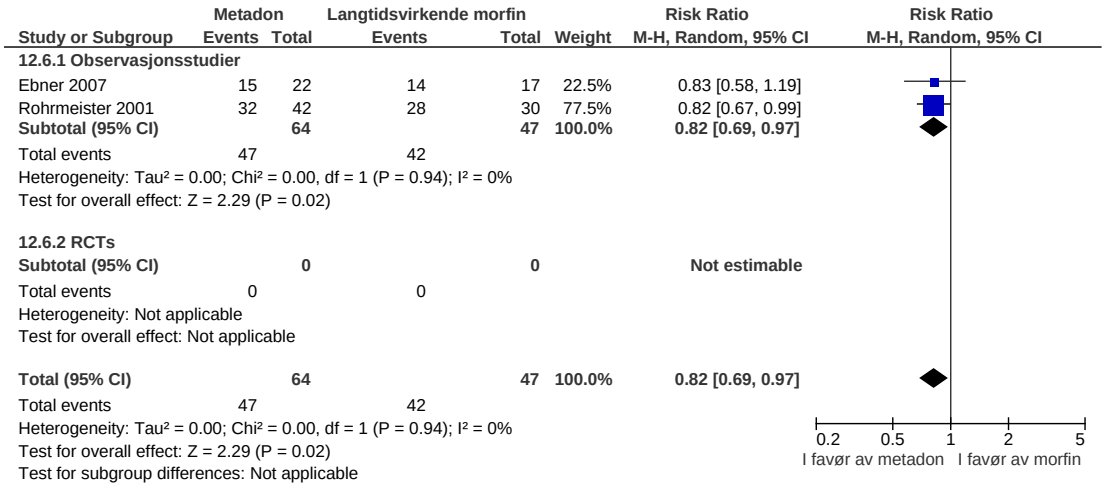



Tre studier analyserte forskjeller i NAS mellom gruppen som fikk metadonbehandling versus gruppen som fikk morfinbehandling (10;15;33). I Ebners kohortstudie (15) ble 15/22 (68 %) barn i metadongruppen behandlet for NAS, igangsatt gjennomsnittlig 58 timer (SD 38) etter fødsel mot 14/17 (82 %) etter 33 timer (SD 33,2) i morfingruppen. Forskjellen var ikke signifikant, RR=0,83 (0,58-1,19). Resultat fra Fishers RCT (10) viste at barn i metadongruppen hadde gjennomsnittlig behandlingsvarighet for NAS på 16 dager og var innskrevet på sykehus i 29 dager, mot 21 dagers behandling for NAS og samlet inn-

skrivning over 33 dager blant barn i morfingruppen, men forskjellen var ikke signifikant. Rohrmeister (33) derimot rapporterte at signifikant færre nyfødte i metadongruppen ble behandlet for NAS, 32/42 (76 %) sammenlignet med nyfødte i morfingruppen, 28/30 (93 %), RR=0,82 (0,67-0,99). I metadongruppen var tidspunktet for første medikamentdosering 58 timer (spredning 16-160), abstinensvarighet var 15 dager (spredning 4-42) og gjennomsnittlig antall døgn innlagt på sykehus var 25 dager (SD 13). I morfingruppen var de tilsvarende tall følgende: første medikamentdosering var etter 33 timer (spredning 3-135), abstinensvarighet var 17 dager (spredning 4-44) og antall døgn innlagt på sykehus var 27 dager (SD 16).

Meta-analysen av de to kohortstudiene viste signifikant lavere forekomst av NAS ved metadonbehandling sammenlignet med morfinbehandling (figur 3). Siden meta-analysen var basert på kun to små kohortstudier er resultatene svært usikre og det er sannsynlig at ytterligere studier vil forandre resultatet.

**Figur 3: Metadonbehandling vs morfinbehandling – Forekomst av NAS**




### *Apgarskår*

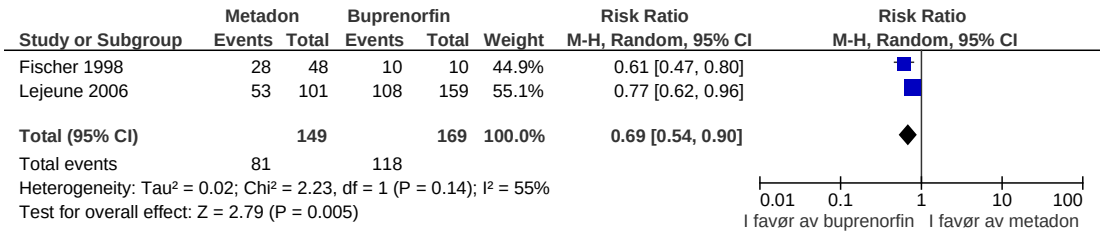
Én kohortstudie (21) sammenlignet metadonbehandling med naltreksonimplantat (NIT). Gjennomsnittlig apgarskår ved første minutt var signifikant bedre for nyfødte av mødre som mottok NIT sammenlignet med nyfødte av mødre som mottok metadonbehandling ($p<0.005$). Ingen andre studier sammenlignet metadonbehandling med NIT.

### *Omsorg*

To kohortstudier ga opplysninger relatert til foreldreomsorg (18;26). Fisher (18) rapporterte at blant kvinner som hadde fått metadonbehandling hadde 28/48 (58 %) omsorgen for barnet etter 36 mnd, mens alle kvinnene som hadde fått buprenorfinbehandling (10/10) hadde omsorg for barnet etter tilsvarende tidsforløp. I Lejunes studie (26) ble 53/101 (52 %) nyfødte skrevet ut sammen med metadonbehandlet mor og 108/159 (68 %) sammen med sin buprenorfinbehandlede mor.

Meta-analysen viste en signifikant forskjell i favør av buprenorfin med hensyn til barn i omsorg hos forelder i perioden 0-36 mnd, som vist i figur 4. Siden meta-analysen var basert på kun to kohortstudier er resultatene svært usikre og det er sannsynlig at ytterligere studier vil forandre resultatet.

**Figur 4: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling - Omsorg**




Fisher (18) oppga at av kvinnene som hadde fått vedlikeholdsbehandling med metadon hadde 28/48 (58 %) omsorgen for barnet etter 36 mnd og ved bruk av morfin kun 10/29 (34 %) kvinner, RR=1,89 (1,09-3,26). Forskerne fant signifikante forskjeller: jo lengre i et behandlingsprogram jo større var sannsynligheten for at mor beholdt barnet (p=0,002) og et tidligere tidspunkt for kontakt med en klinikk i svangerskapet økte sannsynligheten for å beholde barnet (p= 0,028). Ingen andre studier som sammenlignet metadonbehandling med morfinbehandling rapporterte parameter på omsorg.

## EFFEKT AV METADONBEHANDLING SAMMENLIGNET MED INGEN VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Vi identifiserte 15 kohortstudier som sammenlignet metadonbehandling for opioidavhengige kvinner og deres barn med ingen vedlikeholdsbehandling for opioidavhengige kvinner og deres barn (tabell 10). Gruppene som ikke fikk vedlikeholdsbehandling var meget heterogene og ofte lite presist beskrevet i studiene. Dette kompliserte sammenfatning av resultater på tvers av studiene. I noen av studiene så vi bort fra inndelinger i undergrupper innen enten vedlikeholdsbehandling eller fravær av behandling, ettersom vi her var interesserte i den overordnede forskjellen mellom vedlikeholdsbehandling og ingen behandling på tvers av de identifiserte studiene.

**Tabell 10: Inkluderte studier som sammenlignet metadonbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling**

| Studie /Land | Design/ kvalitet | Metadonbehandling | Ingen behandling | Utfall |
|---|---|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006 Storbritannia** | Kohort/ Middels | (n= 52). Gjsnittalder 25 år. Gjsnittdose ved fødsel 31 mg (SD 20,5). | (n= 47). Gjsnittalder 24 år. Mange misbrukte både heroin og ulovlig metadon. I gruppen som ikke fikk behandling var det en gjennomsnittlig metadondose målt til 27 mg pr dag (SD 20), og ved fødsel 33 mg pr dag. | Svangerskapskontroll, Mortalitet, Premature fødsler, NAS, Vekt, Skade, Gestasjon, Apgar, Foreldreomsorg |
| **Finnegan 1977** | Kohort/ | (n= 215). Gruppe 1: Metadon | (n= 63). Hovedsakelig heroin- | Mortalitet, Vekt |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **USA** | Høy | med tett oppfølgning (n= 135). Gruppe 2: Metadonprogram uten oppfølgning (n= 80). | brukere (til klinikk kun for å føde). | |
| **Fundaro 1994 Italia** | Kohort/ Lav | (n= 100) | (n= 61). Heroin n= 43, avhold heroin n= 18. | Premature fødsler, NAS |
| **Giles 1989 Australia** | Kohort/ Middels | (n= 58). Metadon fra antenatal klinikk (n= 46) og metadon langtidsbehandling (n= 12). Gjsnittdose metadon ved fødsel 26 mg i svangerskapsbehandling mens de som fikk langvarig behandling hadde en gjnittdose på 59 mg. | (Total n= 26). Heroin daglig (n= 12). Heroin uregelmessig (n= 14). | Svangerskapskontroll, Mortalitet, Premature fødsler, NAS, Vekt, Hodeomkrets, Svangerskapskomplikasjoner, Type fødsel, Sigaretter, Illegale stoffer |
| **Kandall 1977 USA** | Kohort/ Lav | (n= 89 nyfødte). Etnisk hvite var overrepresentert. | (n= 127). Heroin n= 66 nyfødte, blanding n= 61 nyfødte. Fargede var overrepresentert. | Retensjon, Mortalitet nyfødt, Gestasjon, Premature fødsler, NAS, Vekt, Foreldreomsorg, Illegale stoffer |
| **Kyei-Aboagye 2000 USA** | Kohort/ Lav | (n= 47). Gjsnittalder 30 år. | (n= 31). Gjsnittalder 30 år. Innsatt i fengsel. Det var overvekt av fargede i fengsel 73 versus 26 hvite. | Retensjon, Apgar, Vekt, Illegale stoffer |
| **Lifschitz 1983 USA** | Kohort/ Lav (men også basert på data av metode som fikk høy) | (n= 21 ). Gjsnittdose 38 mg. | (n= 22 ) | NAS behandlingsvarighet, 3-årsutfall (bor m/foreldre, welfare, hjemmemiljø, vekt, hode) |
| **Lifschitz 1985 USA** | Kohort/ Middels | (n= 26). Hvite 58 %, Hispanic 31 %, Svarte 11 %. | (n= 25). Hvite 24 %, Hispanic 24 %, Svarte 52 %. | GA, Vekt, Hode, Intellektuell utvikling |
| **Rahbar 1975 USA** | Kohort/ Lav | (n= 16). Gjsnittalder 23 år. | (n= 14). Gjsnittalder 23 år. | Mortalitet mor/barn, NAS, Vekt |
| **Stimmel 1976 USA** | Kohort/ Lav | (n= 28 mødre, 31 barn). Gjsnittalder 24 år. | (n= 57). Gjsnittalder 22 år. | Illegale stoffer, Mortalitet mor / barn, Gestasjon, Svangerskapskomplikasjoner, NAS, Skade hos barn, Vekt |
| **Stimmel 1982 USA** | Kohort/ Middels | (n= 79). Gjsnittalder 25 år. | (n= 49). Gjsnittalder 23 år. | Retensjon, Mortalitet mor /barn, Gestasjon, Apgar, NAS, Skade hos barn, Vekt |
| **Svikis 1997 USA** | Kohort/ Lav | (n= 66). Gjsnittalder 28 år. Kvinnene var over 18, overvekt av afroamerikanske, arbeidsløse, single med lav utdannelse. | (n= 76). Gjsnittalder 28 år. Kvinnene var over 18, overvekt av afroamerikanske, arbeidsløse, single med lav utdannelse. | Retensjon |
| **Wilson 1981 USA** | Kohort/ Lav | (n= 39 mødre, 39 nyfødte, etter 1 år 35 barn). Gjsnittalder 27 år. Doser opptil 90 mg. | (n= 29). Gjsnittalder 24 år. Brukte hovedsakelig heroin. | Svangerskapskontroll, Stoffbruk, Premature fødsler, NAS behandlingsvarighet, Vekst, Mortalitet, Ulykker, Atferd, Utvikling, Sosiale data. |
| **Zelson 1973 USA** | Kohort/ Lav | (n= 46 ). Gjsnittalder 23 år. Doser fra 10-160 mg. | (n= 45). Gjsnittalder 21 år. | Retensjon, Mortalitet mor/barn, NAS, Vekt |
| **Ziegler 2000 Tyskland** | Kohort/ Middels | (n= 51). Gjsnittalder 27 år. Dosering ikke oppgitt. | (n= 48 ). Gjsnittalder 26 år. | Mortalitet mor, Gestasjon, NAS, Vekt, Foreldreomsorg |

Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste veldig lav kvalitet for alle endepunktene i

denne sammenligningen (vedlegg 3, tabell v5). Kvaliteten på den tilgjengelige dokumentasjonen er altså for lav til å avgjøre om metadonbehandling av gravide påvirker utfallene for mor eller barn. Selv om vi anser resultatene som svært usikre, velger vi å omtale resultatene fra studiene nedenfor.

### *Dødelighet*

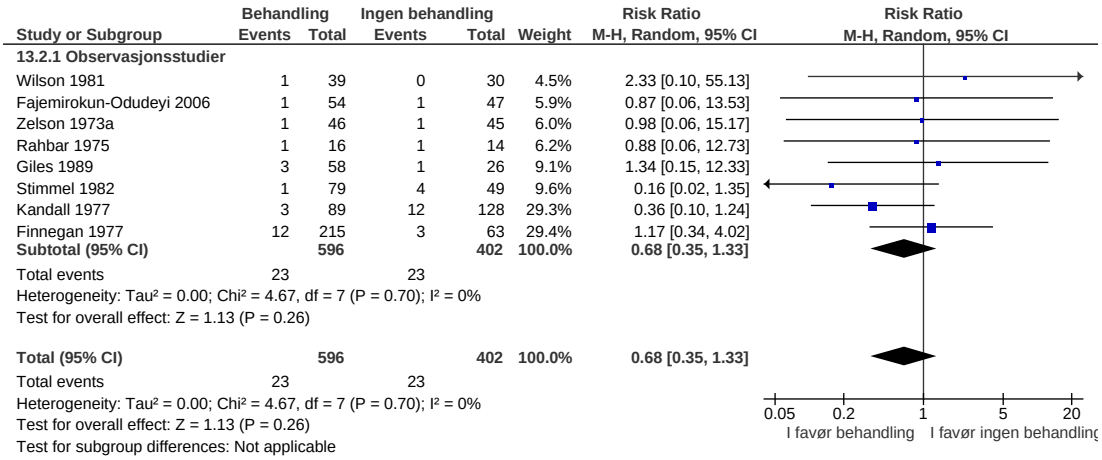
Datamaterialet i Lifschitz (1983) og (1985) overlappet med Wilson (1981), og resultatene fra sistnevnte er brukt ettersom den inkluderte flest utfallsmål. Forskjeller i mortalitet mellom gruppen som fikk metadonbehandling og gruppen som ikke mottok medikamentell vedlikeholdsbehandling fremgår i tabell 11.

**Tabell 11: Metadonbehandling vs ingen behandling – Dødelighet blant barn**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | 1/54 (1,85 %) | 1/47 (2,12 %) |
| **Finnegan 1977** | 4/135 (2,96 %) | 8/80 (10,0 %) |
| **Giles 1989** | 3/58 (5,17 %) | 1/26 (3,84 %) |
| **Kandall 1977** | 3/89 (3,37 %) | 10/128 (7,81 %) |
| **Kyei-Aboagye 2000** | 0 | 0 |
| **Rahbar 1975** | 1/16 (6,25 %) | 1/14 (7,14 %) |
| **Stimmel 1982** | 1/79 (1,26 %) | 3/49 (6,12 %) |
| **Wilson 1981** | 1/39 (2,56 %) | 0 |
| **Zelson 1973** | 1/46 (2,17 %) | 1/45 (2,22 %) |

I seks av disse ni studiene forekom det færre dødsfall blant barn i gruppen som mottok metadonbehandling. Meta-analysen viste ingen signifikant forskjell mellom metadonbehandling og ingen behandling hva gjelder dødelighet blant barn (figur 5).

**Figur 5: Metadonbehandling vs ingen behandling - Dødelighet blant barn**




### *Retensjon / Svangerskapskontroll*

Ni studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen behandling rapportert om retensjon under svangerskapet (16;17;20;23;24;35-38). Rahbar (32) opplyste kun at 18/30 (60 %) deltagere hadde *tilbud* om svangerskapskontroll. Datamaterialet i Lifschitz (1983) og (1985) overlappet med Wilson (1981), og vi valgte å bruke resultatene fra den sist-

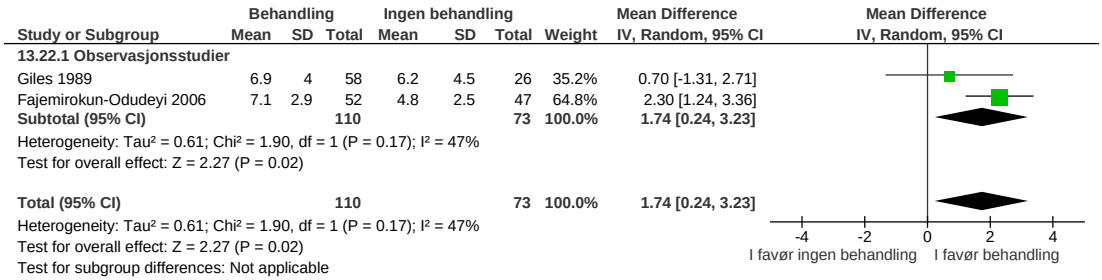
nevnte ettersom den inkluderte flest utfallsmål. Forskjeller i svangerskapskontroll mellom gruppen som fikk metadonbehandling versus ingen medikamentell behandling fra de øvrige studiene fremgår i tabell 12.

**Tabell 12: Metadonbehandling vs ingen behandling – Antall prenatale besøk / svangerskapskontroller**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | 7,1 (SD 2,9) | 4,8 (SD 2,5) |
| **Finnegan 1977** | Gruppe 1: 9,2, Gruppe 2: 1,8 | 0 |
| **Giles 1989** | Gruppe 1: 6,8 (SD 4)<br>Gruppe 2: 7,2 (SD 3,8) | Gruppe 1: 4,3 (SD 4,4)<br>Gruppe 2: 7,9 (SD 4,5) |
| **Kandall 1977** | 32 % avla ≥7 besøk<br>15 % avla 0 besøk | 6 % avla ≥7 besøk<br>41 % avla 0 besøk |
| **Kyei-Aboagye 2000** | Median 6 besøk | Median 10 besøk |
| **Stimmel 1982** | 17 % avla >10 besøk<br>34 % avla 4-9 besøk<br>23 % avla 0-3 besøk | 48 % avla 4-15 besøk |
| **Svikis 1997** | 7 dg etter overføring: 99 % oppmøte,<br>30 dg etter overføring: 86 % oppmøte | 7 dg etter overføring: 63 % oppmøte,<br>30 dg etter overføring: 28 % oppmøte |
| **Wilson 1981** | 95 % avla besøk | 48 % avla besøk |
| **Zelson 1973** | 41 % avla besøk | 47 % avla besøk |

Meta-analysen av to kohortstudier viste signifikant flere gjennomførte prenatale besøk / svangerskapsbesøk blant kvinner som mottok metadonbehandling sammenlignet med opioidavhengige kvinner uten behandling (figur 6). Siden meta-analysen var basert på kun to studier er resultatene svært usikre og det er sannsynlig at ytterligere studier vil forandre resultatet.

**Figur 6: Metadonbehandling vs ingen behandling - Antall prenatale besøk**




### *Prematur fødsel*

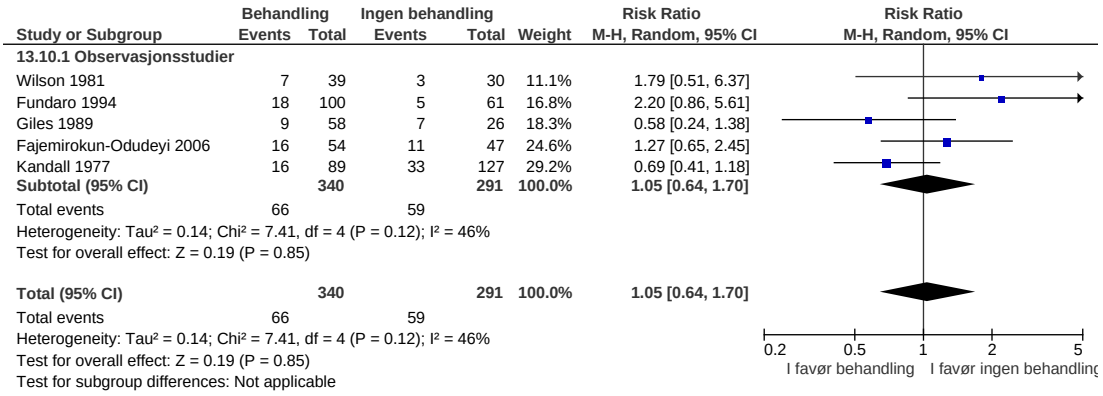
Seks av studiene som sammenlignet metadonbehandling med ingen behandling rapporterte prematur fødsel som utfallsmål (16;19;20;23;37;39). De brukte fødsel før uke 37 som definisjon av prematuritet. Forekomst av premature fødsler mellom metadonbehandlede kvinner og kvinner som ikke mottok medikamentell vedlikeholdsbehandling er presentert i tabell 13.

**Tabell 13: Metadonbehandling vs ingen behandling – Premature fødsler (i %)**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | 30 % | 23 % |
| **Fundaro 1994** | 11 % | 12 % (Gruppe 1) |
| **Giles 1989** | 16 % | 27 % |
| **Kandall 1977** | 18 % | 26 % |
| **Wilson 1981** | 18 % | 10 % |
| **Ziegler 2000** | 49 % fødte til termin | 23 % fødte til termin |

Resultatene i primærstudiene sprikte og meta-analysen ga ingen signifikante holdepunkt for å antyde hvorvidt det er en forskjell i premature fødsler ved bruk av metadonbehandling sammenlignet med ingen behandling (figur 7).

**Figur 7: Metadonbehandling vs ingen behandling – Premature fødsler**




### *Neonatalt abstinenssyndrom (NAS)*

Ti av studiene som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell behandling rapporterte NAS som utfall (16;19;20;23;27;32;35;37-39) (tabell 14).

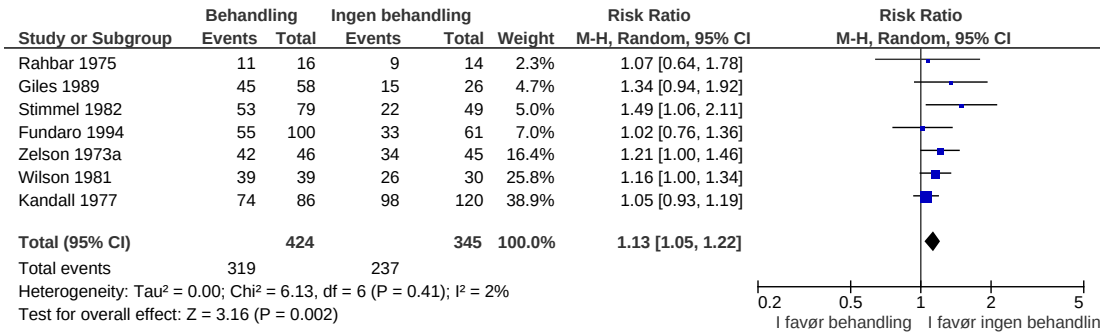
**Tabell 14: Metadonbehandling vs ingen behandling – NAS**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | NAS >7: 2/54 (3,7 %)<br>NAS >2 inntraff gjsnitt etter 3 dager<br>Sykehusopphold: 12 døgn (SD 7,0)<br>Morfinbehandling av nyfødt: 10/54 (18,5 %)<br>Maks morfindose: 502 mg (SD 202) | NAS skår >7: 10 /47 (21,3 %)<br>NAS >2 inntraff gjsnitt etter 4 dager<br>Sykehusopphold: 17 døgn (SD 13)<br>Morfinbehandling av nyfødt: 19/47 (40,4 %)<br>Maks morfindose: 584 mg (SD 236) |
| **Fundaro 1994** | NAS: 55/100 (55 %)<br>33/100 (33 %) utviklet NAS av høy grad<br>Behandlingstid gjsnitt 22 dager | NAS: 33/43 (76,7 %)<br>22/43 (51,1 %) utviklet NAS av høy grad<br>Behandlingstid gjsnitt 22 dager |
| **Giles 1989** | NAS: 45/58 (78 %) | NAS: 15/26 (58 %) |
| **Kandall 1977** | NAS symptomer: 74/86 (86 %)<br>Behandling NAS: 66/86 (76,7 %)<br>Behandlingstid NAS: 29 dager (SE 9) | NAS symptomer: 98/120<br>Behandling NAS: 66/120<br>Behandlingstid NAS: 10 dager (SE 9) i gr1<br>Behandlingstid NAS: 20 dager (SE 2) i gr2 |
| **Lifschitz 1983** | Behandlingstid NAS: 25 døgn (SD 14) | Behandlingstid NAS: 14 døgn (SD 13) |

| | | |
|---|---|---|
| **Rahbar 1975** | NAS: 11/16 (68,7 %)<br>Milde symptomer: 1/16 (6,2 %)<br>Moderate symptomer: 8/16 (50 %)<br>Alvorlige symptomer: 3/16 (18,7 %)<br>Behandlingstid NAS: 28 døgn | NAS: 9/14 (64,3 %)<br>Milde symptomer: 6/14 (42,8 %)<br>Moderate symptomer: 2/14 (14,2 %)<br>Alvorlige symptomer: 1/14 (7,1 %)<br>Behandlingstid NAS: 27 døgn |
| **Stimmel 1982** | NAS: 53/79 (67,1 %)<br>Viste symptomer <48 timer: 42/53 (79,2 %) | NAS: 22/49 (44,9 %)<br>Viste symptomer <48 timer: 16/22 (72,7 %) |
| **Wilson 1981** | Mild til moderat NAS: 5/39 (12,8 %)<br>Alvorlig NAS: 34/39 (87,2 %)<br>Varighet: 20 døgn | Mild til moderat NAS: 5/30 (16,7 %)<br>Alvorlig NAS: 21/30 (70 %)<br>Varighet: 20 døgn |
| **Zelson 1973** | NAS: 42/46 (91,3 %)<br>Alvorlig: 29/46 (63 %)<br>Behandling NAS: 20/42 (47,6 %)<br>Behandling ≥10dg: 19/20 (95 %)<br>Behandling ≥21dg: 11/20 (55 %)<br>NAS innen 48 timer: 40/42 (95,2 %) | NAS: 34/45 (75,6 %)<br>Alvorlig: 12/45 (26,7 %)<br>Behandling NAS: 6/34 (17,6 %)<br>Behandling ≥10dg: 4/6 (66,7 %)<br>Behandling ≥21dg: 0/6 (0 %)<br>NAS innen 48 timer: 33/34 (97,1 %) |
| **Ziegler 2000** | Abstinensskår: 9,21<br>Hypereksitabilitet: 41/51 (80,4 %)<br>Celebrale krampeanfall: 24/51 (47,1 %) | Abstinensskår: 7,23<br>Hypereksitabilitet: 39/48 (81,3 %)<br>Celebrale krampeanfall: 13/48 (27,1 %) |

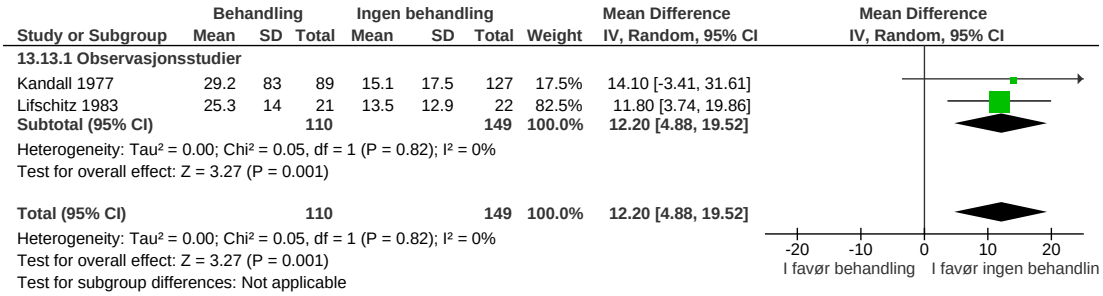
Meta-analysen viste at det var signifikant høyere forekomst av NAS hos nyfødte blant mødre som fikk metadonbehandling sammenlignet med de som ikke mottok medikamentell vedlikeholdsbehandling (figur 8). Effektestimatet er imidlertid svært usikkert, fordi kvaliteten av dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav.

**Figur 8: Metadonbehandling vs ingen behandling – NAS (forekomst)**




Også hva gjelder behandlingsvarighet for NAS viser meta-analysen (figur 9) at denne var signifikant lenger blant nyfødte av mødre som mottok metadonbehandling sammenlignet med de som ikke mottok medikamentell vedlikeholdsbehandling. Også for dette utfallet er effektestimatet svært usikkert, fordi kvaliteten av dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav

**Figur 9: Metadonbehandling vs ingen behandling – Behandlingsvarighet for NAS**




### *Fødselsvekt*

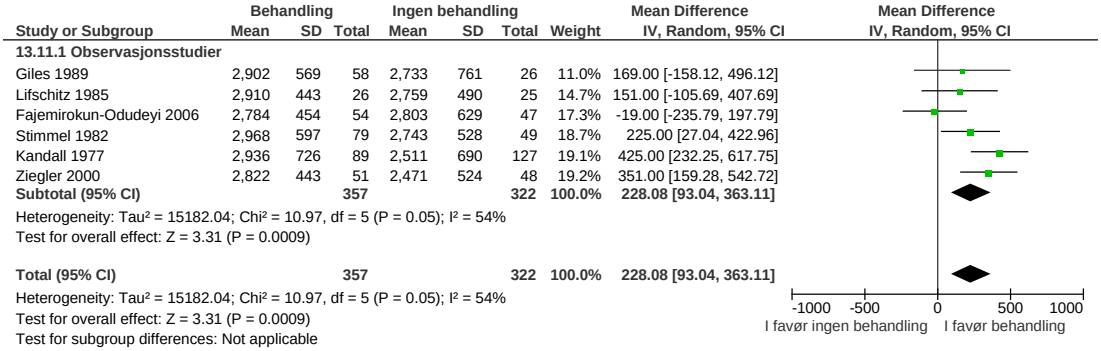
Ti studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen behandling analyserte fødselsvekt som utfallsmål (16;17;20;23;24;28;32;35;38;39) (tabell 15).

**Tabell 15: Metadonbehandling vs ingen behandling – Fødselsvekt (i gram)**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | 2784 (SD 454) | 2803 (SD 629) |
| **Finnegan 1977** | Gruppe 1: <2500: 25/135 (19 %)<br>Gruppe 2: <2500: 31/80 (39 %) | LBW <2500 gr – 30/63 (48 %) |
| **Giles 1989** | Gruppe 1: 2876 (SD 569)<br>Gruppe 2: 3004 (SD 569) | Gruppe 1: 2444 (SD 87)<br>Gruppe 2: 2980 (SD 815) |
| **Kandall 1977** | 2936 (SE 77) | Gruppe 1: 2490 (SE 87)<br>Gruppe 2: 2535 (SE 86) |
| **Lifschitz 1985** | 2910 (SD 443) | 2759 (SD 490) |
| **Rahbar 1975** | 2953 | 2646 |
| **Stimmel 1982** | 2968 (SE 67) | 2743 (SE 76) |
| **Kyei-Aboagye 2000** | 2963 (SD 484)<br>≤2500: 10/47 (21 %) | 3165 (SD 562,5)<br>≤2500: 3/31 (10 %) |
| **Zelson 1973** | 2625 | 2464 |
| **Ziegler 2000** | 2822 (SD 443) | 2471 (SD 524) |

Meta-analysen viste at gjennomsnittlig fødselsvekt var signifikant høyere blant nyfødte i gruppen hvor mødrene fikk metadonbehandling sammenlignet med gruppen hvor mødrene ikke fikk medikamentell behandling (figur 10). Effektestimatet er imidlertid svært usikkert, fordi kvaliteten av dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav

**Figur 10: Metadonbehandling vs ingen behandling – Fødselsvekt (i gram)**




### *Hodeomkrets*

To studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen vedlikeholdsbehandling inkluderte hodeomkrets som utfallsmål uten å finne signifikante forskjeller (20;28) (vedlegg 5, tabell v22).

### *Motorisk / Kognitiv utvikling*

To studier rapporterte om barnas kognitive/motoriske utvikling (28;37). Lifschitz (28) fant at barna i gruppen der mødrene fikk metadonbehandling i gjennomsnitt skåret 90 på GCI (General Cognitive Index) (SD 13), mens barna i gruppen der mor ikke fikk behandling hadde tilsvarende GCI skår på 85 (SD 16) (Mean difference= 5,10 (-2,83 til 13,03)). Forskjellen var ikke signifikant. Wilson (37), som fulgte opp de samme barna, brukte andre skalaer og fant at barna i metadongruppen ved ni måneder hadde et gjennomsnitt på 99 på Bayley MDI, og 90 på Bayley PDI. Dårlig finmotorikk var rapportert for 82 % av barna og kort oppmerksomhetsspenn for 24 % av barna. De tilsvarende gjennomsnittskårer for barna i gruppen uten behandling var 97 på Bayley MDI, og 92 på Bayley PDI. I denne gruppen var det 75 % av barna som hadde dårlig finmotorikk og 29 % som hadde kort oppmerksomhetsspenn. Heller ikke disse forskjellene var signifikante.

### *Atferdsvansker*

Det var kun Wilsons (37) studie som fokuserte på forskjeller i barns atferd. Barn født av mødre på metadonbehandling hadde signifikant mindre søvnproblemer (80 %) enn barna fra gruppen som ikke mottok behandling (97 %) (RR=0,83 (0,69-0,99)), samt mindre muskelspenninger (23 % vs 52 %, RR=0,44 (0,22-0,89)). Det ble imidlertid ikke funnet signifikante forskjeller i spiseproblemer (60 % vs 83 %, RR=0,72 (0,53-1,00)) eller forekomst av overdreven gråt (49 % vs 59 %, RR=0,83 (0,52-1,31)) i denne studien.

### *Skader / Misdannelser*

Tre av studiene som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling rapporterte skader og misdannelser (16;35;37). Fajemirokun-Odudeyi (16) rapporterte at 3/52 (6 %) nyfødte av mødre med metadonbehandling måtte gjenopplives og 5/52 (9 %) mates med sonde. For de 47 nyfødte av mødre som ikke mottok behandling var det seks (13 %) som måtte gjenopplives og ni (19 %) som måtte mates med sonde, men forskjellene var ikke signifikante. Wilson (37) fant at flexion contractures ble rapportert hos ett barn. Hos nyfødte av mødre uten behandling hadde ett barn (3,3 %) congenital syfilis og hydrocephalus. Stimmel (35) fant at 13/79 (17 %) nyfødte av

mødre på metadonbehandling fikk betegnelsen fetal distress (inkludert bradycardia, tachycardia, meconium, cyanosis, pusteproblemer). I motsetning forekom dette signifikant hyppigere hos nyfødte av mødre uten behandling (23/49, 47 %). Studiene var for ulike og resultatene for mangelfullt rapportert til at vi kunne gjennomføre meta-analyser.

### *Gestasjonsalder*

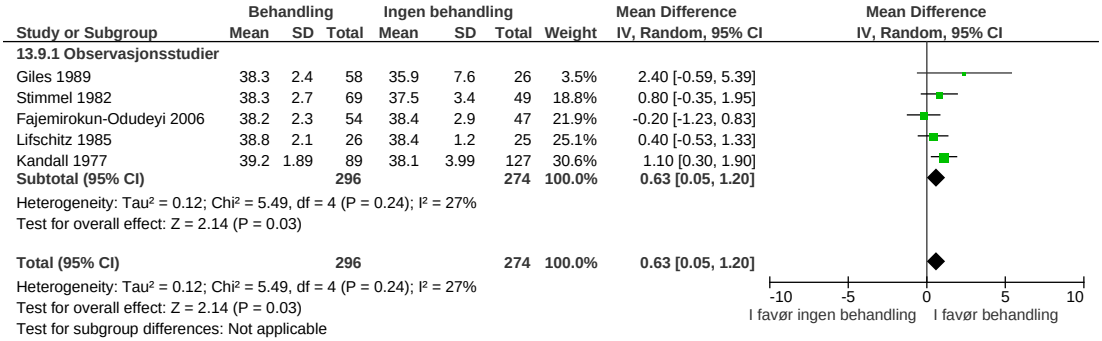
Seks studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling rapporterte gestasjonsalder som utfallsmål (16;20;23;27;31;35;39) (tabell 16).

**Tabell 16: Metadonbehandling vs ingen behandling – Gestasjonsalder (i uker)**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | 38 (SD 2,3) | 38 (SD 2,9) |
| **Giles 1989** | Gruppe 1: 38 (SD 2,4)<br>Gruppe 2: 39 (SD 2,5) | Gruppe 1: 33 (SD 10,8)<br>Gruppe 2: 38 (SD 2,9) |
| **Lifschitz 1985** | 39 (SD 2,1) | 38 (SD 1,2) |
| **Kandall 1977** | 39 (SE 0,2) | Gruppe 1: 38 (SE 0,5)<br>Gruppe 2: 38 (SE 0,5) |
| **Stimmel 1982** | 38 (SE 0,32) | 38 (SE 0,49) |
| **Ziegler 2000** | 25/51 (49 %) fødte til termin | 11/48 (23 %) fødte til termin |

Meta-analysen viste en signifikant høyere gestasjonsalder ved fødsel i gruppene som mottok metadonbehandling sammenlignet med gruppene som ikke mottok medikamentell behandling (figur 11). Effektestimatet er imidlertid svært usikkert, fordi kvaliteten av dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav

**Figur 11: Metadonbehandling vs ingen behandling – Gestasjonsalder (i uker)**




### *Illegale stoffer / Bruk av sigaretter*

I to av studiene som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling (23;35) ble de kvinnene som brukte andre stoffer tatt ut av predefinerte grupper og analysert som egen gruppe. Noen av studiene overlappet med hverandre, og de øvrige resultater er gjengitt i tabell 17.

**Tabell 17: Metadonbehandling vs ingen behandling – Bruk av illegale stoffer/sigaretter**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Giles 1989** | Gruppe 1: 22 sigaretter per dag (SD 8)<br>Gruppe 2: 27 sigaretter per dag (SD 10) | Gruppe 1: 23 sigaretter per dag (SD 11)<br>Gruppe 2: 16 sigaretter per dag (SD 10) |
| **Kyei-Aboagye 2000** | Sigaretter: 96 % | Sigaretter: 77 % |
| **Wilson 1981** | Heroin: 67 %<br>Sigaretter: 92 % | Heroin: 100 %<br>Sigaretter: 69 % |

Både Kyei-Aboagyes (24) og Wilsons (37) resultater viste at det var signifikant høyere bruk av sigaretter blant gravide i metadonbehandling sammenlignet med gravide som ikke mottok medikamentell behandling. Studiene var for ulike og resultatene for mangelfullt rapportert til at vi kunne gjennomføre meta-analyser.

### *Omsorg*

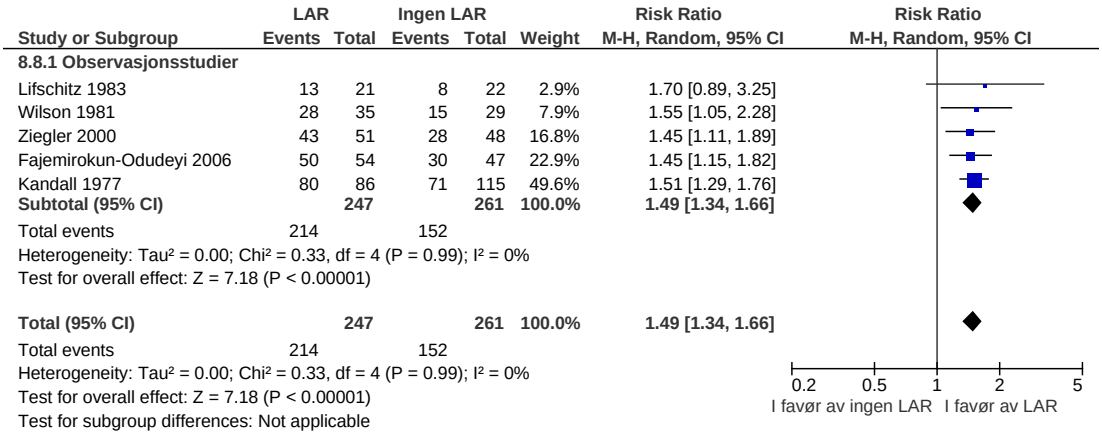
Fem studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen behandling inkluderte omsorg som utfallsmål (16;23;27;37;39) (tabell 18).

**Tabell 18: Metadonbehandling vs ingen behandling – Omsorg**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Fajemirokun-Odudeyi 2006** | Utskrevet med forelder: 93 % | Utskrevet med forelder: 64 % |
| **Kandall 1977** | Utskrevet med forelder: 93 % | Utskrevet med forelder:<br>Gruppe 1: 71 %<br>Gruppe 2: 52 % |
| **Lifschwitz 1983** | Bor med foreldre etter 3 år: 62 % | Bor med foreldre etter 3 år: 36 % |
| **Wilson 1981** | Bor med forelder etter 12 mnd: 80 % | Bor med forelder etter 12 mnd: 52 % |
| **Ziegler 2000** | Utskrevet med forelder: 84 % | Utskrevet med forelder: 58 % |

Meta-analysen viste en signifikant forskjell mellom metadonbehandling og ingen behandling. Kvinner som fikk metadonbehandling ble skrevet ut med barnet og beholdt barnet signifikant oftere sammenlignet med gravide kvinner som ikke mottok behandling (figur 12). Effektestimatet er imidlertid svært usikkert, fordi kvaliteten av dokumentasjonen er vurdert til å være veldig lav

**Figur 12: Metadonbehandling vs ingen behandling - Barn i omsorg hos forelder**



# Diskusjon

Denne kunnskapsoppsummeringen er basert på 30 primærstudier hvor metadonbehandling ble sammenlignet med andre medikamentelle behandlinger eller ingen behandling. For alle utfallene var dokumentasjonsstyrken lav eller veldig lav. Studiene ble vurdert i fire hovedgrupper: Sammenligning av ulike doser metadon, standard metadonbehandling versus kombinasjonsbehandling, metadonbehandling versus buprenorfin / langtidsvirkende morfin / naltreksonimplantat, og metadonbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling.

Det er viktig å presisere at dette er en sammenligning av forskjellige behandlingsformer for gravide opioidavhengige, hvor positive og negative effekter av de aktuelle metodene ble vurdert i forhold til hverandre. Det var derfor ikke hensiktsmessig å sammenligne med normalgrupper.

## Oppsummering av resultatene

Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen er at kvaliteten på den tilgjengelige dokumentasjonen er for lav til å avgjøre om medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opiatavhengighet påvirker kvinnenes svangerskapsoppfølging og omsorgsevne etter fødselen, eller utfallet for barna, som fødselsvekt, gestasjonsalder eller dødelighet. Kunnskapsgrunnlaget er utilstrekkelig til å avgjøre hvilken medikamentell behandling og doseringsmengde som er best, men det ser ikke ut til å være noen grunn til å endre dosenivået brukt i Norge. Den omfattende og tette kontakten opioidavhengige kvinner har med helseapparatet i Norge under graviditeten får noe støtte fra resultatene her som indikerer at omfattende behandling kan føre til at mødrene oftere beholder barna etter fødselen.

### *Effekt av ulike metadondoser*

Vi inkluderte tre kohortstudier som så på effekt av ulike metadondoseringer med totalt 324 kvinner i lavdoseringsgrupper og 140 kvinner i høydoseringsgrupper (14;29;30). I en studie (14) ble gruppene delt opp i under og over 40 mg metadondoser, mens en annen studie (29) benyttet over og under 100 mg metadondoser. Den tredje og siste studien (30) presenterte fem dosegrupper. Ingen av studiene rapporterte om svangerskapskontroll, hodeomkrets, atferd, kognitiv og motorisk utvikling eller omsorg, og det var ikke mulig å utføre meta-analyser av forskjellene mellom doseringsgruppene; til det var gruppene for

ulike og resultatene for mangelfullt rapportert. Noen funn kan likevel fremheves. Studien som sammenlignet dosering under og over 40 mg metadondose viste at færre barn fra lav metadondosegruppe ble behandlet for NAS, men studien som sammenlignet dosering under og over 100 mg metadon (den sammenligningen som er mest aktuell for norske forhold), viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene hva gjelder NAS, gestasjonsalder eller fødselsvekt. Disse to studiene viste motsatt resultat med hensyn til mors bruk av illegale stoffer og det er derfor uavklart hvilken metadondosering som er mest hensiktsmessig.

Oppsummeringen viste at resultatene av ulike dosenivåer sprikte i hver sin retning på alle utfallsmål, og vi har derfor ikke kunnet dra noen konklusjoner. I en norsk kohortstudie, som er levert inn for publisering (48), med 38 kvinner som har mottatt LAR-behandling har man heller ikke funnet belegg for at nivået på metadondosering under graviditeten har innvirkning på NAS. I Norge er det gjennomsnittlige dosenivået 90 mg per døgn (48). Selv om dosenivået i Norge er relativt høyt sammenlignet med andre land er gjennomsnittsvekten hos nyfødte høyere blant LAR-barn i Norge sammenlignet med andre land (48). Dette kan ha flere årsaker, blant annet at fødselsvekten generelt er høyere i Norge enn i mange andre land, men det kan også være at en lavere metadondose betyr et større illegalt bruk av stoff og / eller et høyere nikotinbruk (se også avsnitt nedenfor).

***Effekt av standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling***

To studier sammenlignet effekten av standard metadonbehandling med kombinasjonsbehandling der standard metadonbehandling pluss ekstra psykososial oppfølging av kvinnene inngikk (9;13). Forskningsgrunnlaget er lite, med kun 13 kvinner i gruppen som fikk standard behandling og 13 kvinner i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling. Vi gjorde ingen meta-analyse av antall svangerskapsbesøk, men resultatene i de enkelte studiene viser at besøkene var opp til tre ganger hyppigere i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling enn hos kvinnene som mottok standard behandling. I begge studiene var også fødselsvekten høyere for gruppen som fikk kombinasjonsbehandling. Disse resultatene kan tyde på at kombinasjonsbehandling har positive effekter med hensyn til retensjon og fødselsvekt, men dokumentassjonsgrunnlaget er svært lite og av svært lav kvalitet, og effektestimatene er derfor svært usikre. Vi kan ikke trekke sikre konklusjoner om effekten av standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling basert på tilgjengelig dokumentasjon. I Norge blir det lagt stor vekt på omfattende behandling og rehabilitering av gravide opioidavhengige (48). De som får LAR-behandling følges tett opp av helseapparatet både før og etter fødsel. Dette kan være en grunn til at man har et høyere vektgjennomsnitt hos nyfødte av mødre på LAR-behandling i Norge sammenlignet med andre land (48).

***Effekt av metadonbehandling sammenlignet med annen medikamentell behandling***

Syv studier sammenlignet bruk av metadon og buprenorfin i vedlikeholdsbehandling (11;12;15;18;25;26;33). Totalt inkluderte dette 317 kvinner i metadonbehandling og 369 deltagere i buprenorfinbehandling. Både metadon og buprenorfin har blitt brukt i LAR-behandling av gravide i Norge. Men verken i denne kunnskapsoppsummeringen eller i Bakstads (48) studie fra Norge er det tilstrekkelig grunnlag for å hevde entydige forskjeller mellom metadonbehandling og buprenorfinbehandling.

Fire studier, tre kohortstudier og en RCT, sammenlignet bruk av metadon og morfin i vedlikeholdsbehandling av gravide opioidavhengige kvinner (10;15;18;33). Totalt inkluderte dette 131 kvinner i metadonbehandling og 78 deltagere i morfinbehandling. GRADE viste veldig lav kvalitet for alle utfallsmål som kunne estimeres, og vi kan derfor ikke avgjøre om metadonbehandling eller buprenorfinbehandling er å foretrekke basert på denne dokumentasjonen.

Kun én kohortstudie av lav kvalitet sammenlignet metadonbehandling med naltreksonimplantat (NIT). Kunnskapsgrunnlaget med hensyn til forskjeller mellom metadonbehandling og NIT må bedres betraktelig før vi kan dra sikre konklusjoner.

Sammenligningene av metadon med morfin og NIT er i mindre grad aktuell i norsk sammenheng, ettersom verken langtidsvirkende morfin eller NIT er brukt i medikamentell vedlikeholdsbehandling av opioidavhengige kvinner her i landet.

***Effekt av metadonbehandling sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling***

Vi fant 15 relevante studier, alle kohortstudier, som sammenlignet metadonbehandling under svangerskapet med ingen behandling under svangerskapet. Det totale antallet kvinner som mottok metadonbehandling var 844, mot 720 deltagere som ikke fikk medikamentell behandling. Meta-analysene viste signifikante forskjeller med hensyn til retensjon, fødselsvekt, gestasjonsalder og omsorg i favør metadonbehandling, mens barn av mødre som mottok metadonbehandling hadde høyere forekomst av NAS samt lengre behandlingsvarighet for NAS sammenlignet med barn av mødre som ikke mottok noen medikamentell behandling under svangerskapet. Meta-analysene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene hva angikk premature fødsler og mortalitet, men for dødelighet var det en interessant tendens i favør metadonbehandling. Konfidensintervallene var imidlertid svært vide, og større statistisk styrke er påkrevet for å kunne vise en eventuell reell effekt mellom gruppene. Det må fremheves at dokumentasjonene for alle utfallsmålene ble vurdert til veldig lav kvalitet i henhold til GRADE. Alle effektestimater er derfor svært usikre, og vi kan ikke avgjøre om metadonbehandling av opiatavhengige gravide gir bedre utfall enn ingen vedlikeholdsbehandling.

## Styrker og svakheter

Kunnskapsoppsummeringen er basert på et systematisk søk etter litteratur med bruk av en eksplisitt søkestrategi. Det er lite sannsynlig at vi ikke har fanget opp gode kontrollerte studier om medikamentell vedlikeholdsbehandling. Vi har kvalitetsvurdert både den metodiske kvaliteten av de inkluderte studiene og påliteligheten av resultatene for de ulike utfallene. Videre har en ekspertgruppe innen LAR-behandling i Norge bistått arbeidet med sin kompetanse.

Det er i midlertid en svakhet at de inkluderte studiene samlet sett holder lav metodekvalitet. Bare 13 % av studiene ble vurdert til å ha høy kvalitet. I forhold til sammenstillingen av resultatene, svekkes denne av at studiene ofte var for ulike til å kunne sammenlignes i meta-analyser. Det er gjennomført få RCTer av vedlikeholdsbehandling av gravide, og de fire vi inkluderte i denne kunnskapsoppsummeringen hadde et lavt antall deltagere (i gjennomsnitt 25 deltagere) og to av studiene hadde også et relativt stort frafall. I tillegg fører strenge inklusjonskriterier for studiene til at generaliserbarheten av resultatene minsker.

Denne kunnskapsoppsummeringen baserer seg i stor grad på kohortstudier (84 % av studiene var kohortstudier). Følgelig er det en utfordring at resultater kan påvirkes av systematiske skjevheter i ikke-randomiserte effektvurderinger. Sammenligningsgruppene både innenfor studiene og mellom studiene var ofte svært ulike, og i flere av studiene var det gitt få opplysninger om kontrollgruppene – særlig der deltagerne i kontrollgruppen ikke fikk noen form for medikamentell behandling. Dette reduserer igjen muligheten for å si noe om eventuelle systematiske skjevheter mellom gruppene som kan ha påvirket resultatene.

Konteksten for gjennomføringen av studiene kan også ha hatt stor betydning for resultatene. Både praksis, holdninger til familie, hvilke institusjoner som var involvert, grad av standardisering i bruk av måleinstrumenter og behandling varierte svært mye mellom de inkluderte studiene. Som en konsekvens kan blant annet måling og behandling av NAS være mer avhengig av rutiner og erfaringer ved de enkelte klinikker enn reelle forskjeller i alvorlighetsgrad og behov for behandling (48). I mange tilfeller var også resultatene i de inkluderte studiene mangelfullt rapportert slik at sammenligninger ikke har vært mulige eller meningsfulle å gjennomføre. Mange resultater ble gitt uten å angi standardavvik, noe som er nødvendig for å kunne utføre meta-analyse av kontinuerlige data, i andre tilfeller var resultatene presentert i totalantall for hele studiepopulasjonen.

Vi fant dessverre ingen relevante publiserte studier fra Norge om effekt av medikamentell vedlikeholdsbehandling / LAR-behandling. Det er store forskjeller mellom land i dette henseende, blant annet i klinisk behandling og oppfølging, men også i trygdesystem, regler for omsorgsovertagelse, samarbeid mellom etater, priser på tjenester osv. Dette understreker behovet for norske studier. I Norge kan gravide kvinner med opioidavhengighet behandles med tvangstiltak etter § 6-2a (Lov om sosiale tjenester) og kan innlegges i skjermede tiltak der det er betydelig risiko for skade på barnet som følge av mors bruk av stoff. Det kan være en medvirkende årsak til at kvinnene i Norge ruser seg relativt lite i løpet av svangerskapet.

Flere studier fra USA har vist at det er vanligere at etnisk hvite mottar metadonbehandling ved opioidavhengighet i forhold til andre etniske grupper. Ofte vil det være en seleksjon av deltagere inn i medikamentell vedlikeholdsbehandling der det legges vekt på deltagerens evne til å etterfølge behandlingsregimet. En slik seleksjon vil kunne påvirke resultatet av sammenligninger av medikamentell vedlikeholdsbehandling med ingen behandling: Det kan tenkes at forskjellene i noen grad reflekterer systematiske forskjeller blant deltagerne i intervensjons- og kontrollgruppen som var tilstede forut for behandlingen, heller enn effekten av å motta behandlingen.

Det er mange ubesvarte spørsmål rundt medikamentell vedlikeholdsbehandling blant gravide. Blant annet fins det meget lite dokumentasjon om langtidsvirkninger av medikamentell vedlikeholdsbehandling i svangerskapet på barn. De få eksisterende longitudinelle studiene av kognitiv og motorisk utvikling samt langtidsoppfølging av atferd møtte ikke våre inklusjonskriterier, og ble derfor utelatt fra denne rapporten. Flere studier av høy kvalitet bør gjennomføres slik at også slike spørsmål kan besvares. I det oppdaterte søket i september 2008 identifiserte vi en Cochrane oversikt (46) som besvarte noen av spørsmålene vurdert i foreliggende kunnskapsoppsummering. Vi brukte GRADE for å

vurdere kvaliteten på resultatene i Cochrane oversikten. Med hensyn til sammenligningen av metadonbehandling versus buprenorfinbehandling var to studier inkludert. Studiene var av god kvalitet, men de hadde et veldig lavt antall deltakere. Derfor ble kvaliteten av dokumentasjonen for utfallene bedømt til å være lav i følge GRADE. Unntaket var apgarskår hvor presisjonen på estimatet var noe bedre. Dette utfallsmålet ble vurdert til å ha moderat kvalitet (vedlegg 3, tabell v7). Effekten av metadonbehandling versus morfinbehandling var også vurdert, men kun én studie, som var av lav kvalitet, var inkludert. Studien var liten, upresis og manglet blinding. Den ble derfor vurdert til å ha veldig lav kvalitet, noe som ikke gir grunnlag for konklusjoner om effekt (vedlegg 3, tabell v6).

# Konklusjon

På tvers av de 30 inkluderte artiklene var det stor variasjon i hvilke effekter som var studert, kvaliteten på studiene og hvordan resultatene ble rapportert. Den store variasjonen gjorde at det var vanskelig å finne et empirisk grunnlag for solide konklusjoner på hovedproblemstillingene. Kvaliteten på dokumentasjonen for alle utfall var svært lav eller lav. Oppsummert fins det foreløpig for lite kunnskap av tilstrekkelig kvalitet om effektene av ulike vedlikeholdsbehandlinger av gravide opioidavhengige kvinner til at sikre konklusjoner kan trekkes. Dette gjelder alle de fire spørsmålene som vi har vurdert i denne rapporten: ulike doseringer av metadon, standard metadon i forhold til kombinasjonsbehandling (metadon pluss psykososiale tiltak), metadon i forhold til annen medikamentell behandling eller metadon i forhold til ingen medikamentell behandling. Hvordan vi best kan gjennomføre medikamentell vedlikeholdsbehandling av opioidavhengige gravide kvinner må derfor bli gjenstand for flere studier av høy kvalitet, slik at vi kan få økt kunnskap og bedre beslutningsgrunnlag.

# Referanser


1. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration; 2007.

2. Council of Europe/Pompidou Group. Pregnancy and drug misuse. Up-date 2000. Strasbourg 2000.

3. Finnegan LP. Women, Pregnancy and Methadone. Heroin Addiction and Related Problems 2000;2(1):1-8.

4. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006.

5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants.: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005.

6. Bjørndal A. Slik oppsummerer vi forskning: Håndbok for Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten - 2006. Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten; 2006.

7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington DC 1994.

8. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical Description and Diagnostic Guidlines. Geneva 1992.

9. Carroll KM, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant, methadone-maintained women. Results from a randomized clinical trial. SO: American Journal on Addictions 1995;4(1):56-9.

10. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. SO - Addiction. 94(2)(pp 231-239), 1999. Date of Publication: 1999. 1999;

11. 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.

12. 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 Dependence 2005;79(1):1-10.

13. Chang G, Carroll KM, Behr HM, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women. Journal of Substance Abuse Treatment 1992;9(4):327-30.

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

15. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaur B, Baewert A, Jagsch R, Peternell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. Drug & Alcohol Dependence 2007;87(2-3):131-8.

16. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Pairaudeau P, Armstrong D, Phillips T, et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2006;126(2):170-5.

17. Finnegan LP, Reeser DS, Connaughton JFJ. The effects of maternal drug dependence on neonatal mortality. Drug & Alcohol Dependence 1977;2(2):131-40.

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

19. Fundaro C, Solinas A, Martino AM, Genovese O, Noia G, Conte GL, et al. [Neonatal abstinence syndrome and maternal toxicological profile]. [Italian]. Minerva Pediatrica 1994;46(3):83-8.

20. Giles W, Patterson T, Sanders F, Batey R, Thomas D, Collins J. Outpatient methadone programme for pregnant heroin using women. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology 1989;29(3 Pt 1):225-9.

21. Hulse GK, O'Neil G, Arnold-Reed DE. Methadone maintenance vs. implantable naltrexone treatment in the pregnant heroin user. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2004;85(2):170-1.

22. Kandall SR, Albin S, Lowinson J, Berle B, Eidelman AI, Gartner LM. Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. Pediatrics 1976;58(5):681-5.

23. Kandall SR, Albin S, Gartner LM, Lee KS, Eidelman A, Lowinson J. The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences. Early Human Development 1977;1(2):159-69.

24. Kyei-Aboagye K, Vragovic O, Chong D. Birth outcome in incarcerated, high-risk pregnant women. Journal of Reproductive Medicine 2000;45(3):190-4.

25. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L, et al. [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. [French]. Annales de Medecine Interne 2001;152 Suppl 7:21-7.

26. Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, Groupe d. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenophine substitution. Drug & Alcohol Dependence 2006;82(3):250-7.

27. Lifschitz MH, Wilson GS, Smith EO, Desmond MM. Fetal and postnatal growth of children born to narcotic-dependent women. Journal of Pediatrics 1983;102(5):686-91.

28. Lifschitz MH, Wilson GS, Smith EO, Desmond MM. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. Pediatrics 1985;75(2):269-74.

29. McCarthy JJ, Leamon MH, Parr MS, Anania B. High-dose methadone maintenance in pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. SO - American Journal of Obstetrics and Gynecology. 193(3)(pp 606-610), 2005. Date of Publication: Sep 2005. 2005;

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

32. Rahbar F. Observations on methadone withdrawal in 16 neonates. Clinical Pediatrics 1975;14(4):369-71.

33. 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]. [German]. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie 2001;#2001 Nov-Dec.(6)

34. Stimmel B, Adamsons K. Narcotic dependency in pregnancy. Methadone maintenance compared to use of street drugs. JAMA 1976;235(11):1121-4.

35. Stimmel B, Goldberg J, Reisman A, Murphy RJ, Teets K. Fetal outcome in narcotic-dependent women: the importance of the type of maternal narcotic used. American Journal of Drug & Alcohol Abuse 1982;9(4):383-95.

36. Svikis DS, Lee JH, Haug NA, Stitzer ML. Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and nonmethadone-maintained pregnant drug dependent women. Drug & Alcohol Dependence 1997;48(1):33-41.

37. Wilson GS, Desmond MM, Wait RB. Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants: health, developmental, and social implications. Journal of Pediatrics 1981;98(5):716-22.

38. Zelson C, Lee SJ, Casalino M. Neonatal narcotic addiction. Comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. New England Journal of Medicine 1973;289(23):1216-20.

39. Ziegler M, Poustka F, von L, Englert E. [Postpartum risk factors in the development of children born to opiate-addicted mothers; comparison between mothers with and without methadone substitution]. [German]. Nervenarzt 2000;71(9):730-6.

40. 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.

41. Burns L, Mattick RP, Lim K, Wallace C. Methadone in pregnancy: Treatment retention and neonatal outcomes. [References]. Addiction 2007;102(2):264-70.

42. 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 and Alcohol Dependence 2008;(1-2):69-2.

43. 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]. [Czech]. Ceska Gynekol 2007;72(4):247-53.

44. Vavrinkova B, Binder T. [Socioeconomic datas, the course of pregnancy and delivery in opioid-addicted women and women under substitution therapy]. [Czech]. Ceska Gynekol 2007;72(5):330-5.

45. Nair P, Black MM, Ackerman JP, Schuler ME, Keane VA. Children's Cognitive-Behavioral Functioning at Age 6 and 7: Prenatal Drug Exposure and Caregiving Environment. Ambulatory Pediatrics 2008;(3):154-62.

46. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. [Review] [42 refs]. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006318.

47. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, Milio L. Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. Drug & Alcohol Dependence 2005;78(1):33-8.

48. Bakstad B, Sarfi M, Welle-Strand GK, Ravndal E. Opioid Maintenance Treatment (OMT) During Pregnancy: Occurence and Severity of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). A National Prospective Study. 2008.

# Vedlegg

## VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER

**OVID Medline**
1950 to August Week 3 2007
290807
525 treff

| # | Search History |
|---|---|
| 1 | exp Opioid-Related Disorders/ |
| 2 | ((drug$ or substance$ or narcotic$ or opioid$) adj2 (use$ or abuse$ or misuse$ or addict$ or dependen$)).tw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp Heroin/ |
| 5 | exp Morphine/ |
| 6 | exp Methadone/ |
| 7 | exp Buprenorphine/ |
| 8 | (heroin$ or opioid$ or opiate$ or methadone or morphin$ or buprenorphin$ or co-deine$ or lev?methadyl or laam or acetylmethadol or alphacetylmethadol or methadyl acetate).tw. |
| 9 | or/4-8 |
| 10 | Prenatal Exposure Delayed Effects/ |
| 11 | 9 and 10 |
| 12 | Pregnancy/ |
| 13 | Pregnancy, High-Risk/ |

14 exp Pregnant Women/

15 exp Pregnancy Complications/

16 pregnan$.tw.

17 (prenatal$ or perinatal$ or antenatal$ or fetal$).tw.

18 or/10-17

19 3 and 9 and 18

20 19 or 11

21 clinical trial.pt.

22 randomized controlled trial.pt.

23 controlled clinical trial.pt.

24 randomized.ti,ab.

25 placebo.ti,ab.

26 dt.fs.

27 randomly.ti,ab.

28 trial.ti,ab.

29 groups.ti,ab.

30 or/21-29

31 Animals/

32 Humans/

33 31 not (31 and 32)

34 30 not 33

35 exp case control studies/

36 exp cohort studies/

37 Comparative Study.pt.

38 Cross-sectional studies/

39 Epidemiologic studies/

40 case control.tw.

41 cohort.tw.

42 cross sectional.tw.

43 (epidemiologic adj2 study).tw.

44 ((follow up or followup) adj2 study).tw.

45 longitudinal.tw.

46 observational.tw.

47 (prospective adj2 study).tw.

48 retrospective.tw.

49 or/35-48

50 Randomized Controlled Trial.pt.

51 case reports.pt.

52 comment.pt.

53 letter.pt.

54 editorial.pt.

55 animal/

56 human/

57 55 not (55 and 56)

58 or/50-54,57

59 49 not 58

60 20 and (34 or 59)

**OVID EMBASE**

1980 to 2007 Week 34

290807

280 treff

| # | Search History |
|---|---|
| 1 | exp Drug Dependence/ |
| 2 | exp drug abuse/ |
| 3 | exp substance abuse/ |
| 4 | ((drug$ or substance$ or narcotic$ or opioid$) adj2 (use$ or abuse$ or misuse$ or addict$ or dependen$)).tw. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | Diamorphine/ |
| 7 | Morphine/ |
| 8 | METHADONE TREATMENT/ or METHADONE/ |
| 9 | BUPRENORPHINE/ |
| 10 | Codeine/ |
| 11 | Levacetylmethadol/ or Levomethadone/ |
| 12 | (heroin$ or opioid$ or opiate$ or methadone or morphin$ or buprenorphin$ or codeine$ or lev?methadyl or laam or acetylmethadol or alphacetylmethadol or methadyl acetate).tw. |
| 13 | or/6-12 |
| 14 | perinatal drug exposure/ |
| 15 | prenatal drug exposure/ |
| 16 | prenatal exposure/ |
| 17 | or/14-16 |
| 18 | 13 and 17 |
| 19 | exp pregnancy/ |
| 20 | High Risk Pregnancy/ |

21 Pregnant Woman/
22 exp Pregnancy Complication/
23 (prenatal$ or antenatal$ or fetal$ or perinatal$).tw.
24 pregnan$.tw.
25 or/19-24
26 5 and 13 and 25
27 18 or 26
28 Clinical Trial/
29 Randomized Controlled Trial/
30 Randomization/
31 Double Blind Procedure/
32 Single Blind Procedure/
33 Crossover Procedure/
34 PLACEBO/
35 placebo$.tw.
36 randomi?ed controlled trial$.tw.
37 rct.tw.
38 random allocation.tw.
39 randomly allocated.tw.
40 allocated randomly.tw.
41 (allocated adj2 random).tw.
42 single blind$.tw.
43 double blind$.tw.
44 ((treble or triple) adj blind$).tw.
45 Prospective study/
46 or/28-45
47 Case study/
48 case report.tw.
49 Abstract report/
50 Letter/
51 Human/
52 Nonhuman/
53 ANIMAL/
54 Animal Experiment/
55 52 or 53 or 54
56 55 not (51 and 55)
57 or/47-50,56

| | |
|---|---|
| 58 | 46 not 57 |
| 59 | Case control study/ |
| 60 | Clinical study/ |
| 61 | exp Comparative Study/ |
| 62 | Family Study/ |
| 63 | Longitudinal Study/ |
| 64 | Observational Study/ |
| 65 | Prospective Study/ |
| 66 | Retrospective Study/ |
| 67 | case control.tw. |
| 68 | cohort.tw. |
| 69 | cross sectional.tw. |
| 70 | (epidemiologic adj2 study).tw. |
| 71 | ((follow up or followup) adj2 study).tw. |
| 72 | longitudinal.tw. |
| 73 | observational.tw. |
| 74 | (prospective adj2 study).tw. |
| 75 | retrospective.tw. |
| 76 | or/59-75 |
| 77 | Randomized Controlled Trial/ |
| 78 | 76 not 77 |
| 79 | 27 and (58 or 78) |

**OVID PsycINFO**
1806 to August Week 3 2007
300807
183 treff

| # | Search History |
|---|---|
| 1 | exp drug dependency/ |
| 2 | ((drug$ or substance$ or narcotic$ or opioid$) adj2 (use$ or abuse$ or misuse$ or addict$ or dependen$)).tw. |
| 3 | 1 or 2 |
| 4 | exp HEROIN/ |
| 5 | exp MORPHINE/ |
| 6 | Codeine/ |
| 7 | exp methadone/ or exp methadone maintenance/ |
| 8 | (heroin$ or opioid$ or opiate$ or methadone or morphin$ or buprenorphin$ or co-deine$ or lev?methadyl or laam or acetylmethadol or alphacetylmethadol or |

methadyl acetate).tw.

9 or/4-8

10 PRENATAL EXPOSURE/

11 9 and 10

12 exp PREGNANCY/

13 Expectant Mothers/

14 pregnan$.tw.

15 (prenatal$ or antenatal$ or fetal$ or perinatal$).tw.

16 or/12-15

17 3 and 9 and 16

18 17 or 11

19 Between Groups Design/

20 Causal Analysis/

21 Cohort Analysis/

22 Empirical Methods/

23 Followup Studies/

24 exp Longitudinal Studies/

25 Observation Methods/

26 Retrospective Studies/

27 Empirical Study.md.

28 Followup Study.md.

29 Longitudinal Study.md.

30 Prospective study.md.

31 Retrospective study.md.

32 case control.tw.

33 cohort.tw.

34 cross sectional.tw.

35 (epidemiologic adj2 study).tw.

36 ((follow up or followup) adj2 study).tw.

37 longitudinal.tw.

38 observational.tw.

39 (prospective adj2 study).tw.

40 retrospective.tw.

41 or/19-40

42 random$.tw.

43 comment reply.dt.

44 editorial.dt.

45 letter.dt.
46 animal.po.
47 human.po.
48 46 not (46 and 47)
49 or/42-45,48
50 41 not 49
51 methodology/
52 data collection/
53 empirical methods/
54 Experimental methods/
55 Quasi experimental methods/
56 experimental design/
57 between groups design/
58 followup studies/
59 exp longitudinal studies/
60 repeated measures/
61 experimental subjects/
62 experiment controls/
63 experimental replication/
64 exp "sampling (experimental)"/
65 placebo/
66 clinical trials/
67 exp treatment outcomes/
68 treatment effectiveness evaluation/
69 empirical study.md.
70 experimental replication.md.
71 followup study.md.
72 longitudinal study.md.
73 meta analysis.md.
74 prospective study.md.
75 retrospective study.md.
76 treatment outcome clinical trial.md.
77 placebo$.tw.
78 randomi?ed controlled trial$.tw.
79 rct.tw.
80 random allocation.tw.
81 (randomly adj1 allocated).tw.

82 (allocated adj2 random).tw.

83 ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw.

84 (clinic$ adj (trial? or stud$3)).tw.

85 or/51-84

86 comment reply.dt.

87 editorial.dt.

88 letter.dt.

89 clinical case study.md.

90 nonclinical case study.md.

91 animal.po.

92 human.po.

93 91 not (91 and 92)

94 or/86-90,93

95 85 not 94

96 18 and (50 or 95)

97 from 95 keep 1-183

**OVID CINAHL** - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
1982 to August Week 4 2007
300807
77 treff

| # | Search History |
|---|---|
| 1 | Substance Dependence/ |
| 2 | exp "Substance Use Disorders"/ |
| 3 | ((drug$ or substance$ or narcotic$ or opioid$) adj2 (use$ or abuse$ or misuse$ or addict$ or dependen$)).tw. |
| 4 | or/1-3 |
| 5 | exp Morphine/ |
| 6 | Methadone/ |
| 7 | Buprenorphine/ |
| 8 | (heroin$ or opioid$ or opiate$ or methadone or morphin$ or buprenorphin$ or co-deine$ or lev?methadyl or laam or acetylmethadol or alphacetylmethadol or methadyl acetate).tw. |
| 9 | or/5-8 |
| 10 | Substance Abuse, Perinatal/ |
| 11 | Prenatal Exposure Delayed Effects/ |
| 12 | 10 or 11 |
| 13 | 9 and 12 |
| 14 | exp PREGNANCY/ |

15 exp Expectant Mothers/

16 exp Pregnancy Complications/

17 pregnan$.tw.

18 (prenatal$ or antenatal$ or fetal$ or perinatal$).tw.

19 or/14-18

20 4 and 9 and 19

21 13 or 20

22 exp case control studies/

23 Comparative Studies/

24 Correlational studies/

25 Cross sectional studies/

26 exp Epidemiological Research/

27 exp Prospective studies/

28 case control.tw.

29 cross sectional.tw.

30 cohort.tw.

31 (epidemiologic adj2 study).tw.

32 ((follow up or followup) adj2 study).tw.

33 longitudinal.tw.

34 observational.tw.

35 (prospective adj2 study).tw.

36 retrospective.tw.

37 or/22-36

38 exp Clinical Trials/

39 case study.pt.

40 commentary.pt.

41 letter.pt.

42 editorial.pt.

43 or/38-42

44 37 not 43

45 exp Clinical trials/

46 clinical trial.pt.

47 (clinic$ adj trial$1).tw.

48 ((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw.

49 Randomi?ed control$ trial$.tw.

50 Random assignment/

51 Random$ allocat$.tw.

52 Placebo$.tw.

53 Placebos/

54 Quantitative studies/

55 Allocat$ random$.tw.

56 or/45-55

57 21 and (44 or 56)

**Cochrane Central (Wiley)**
Issue 3, 2007
300807
39 treff

| ID | Search |
|---|---|
| #1 | MeSH descriptor Opioid-Related Disorders explode all trees |
| #2 | ((drug* or substance* or narcotic* or opioid*) near/2 (use* or abuse* or misuse* or addict* or dependen*)):ab,ti |
| #3 | (#1 OR #2) |
| #4 | MeSH descriptor Heroin explode all trees |
| #5 | MeSH descriptor Morphine explode all trees |
| #6 | MeSH descriptor Methadone explode all trees |
| #7 | MeSH descriptor Buprenorphine explode all trees |
| #8 | (heroin* or opioid* or opiate* or methadone or morphin* or buprenorphin* or codeine* or lev?methadyl or laam or acetyl-methadol or alphacetylmethadol or "methadyl acetate"):ab,ti |
| #9 | (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) |
| #10 | MeSH descriptor Prenatal Exposure Delayed Effects explode all trees |
| #11 | (#9 AND #10) |
| #12 | MeSH descriptor Pregnancy explode all trees |
| #13 | MeSH descriptor Pregnancy, High-Risk explode all trees |
| #14 | MeSH descriptor Pregnant Women explode all trees |
| #15 | MeSH descriptor Pregnancy Complications explode all trees |
| #16 | pregnan*:ab,ti |
| #17 | (prenatal* or perinatal* or antenatal* or fetal*):ab,ti |
| #18 | (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) |
| #19 | (#3 AND #9 AND #18) |
| #20 | (#11 OR #19) |

## Eksklusjonsårsak: Ikke relevant populasjon (i intervensjon og eller kontrollgruppe; personene er ikke definert som opioidavhengige, de er ikke i LAR, mottar ikke relevant behandling)

Abdel-Latif M E, Bajuk B, Lui K, Oei J. Short-term outcomes of infants of substance-using mothers admitted to neonatal intensive care units in New South Wales and the Australian Capital Territory. Journal of Paediatrics and Child Health 2007; 43:127-133

Anyaegbunam A, Tran T, Jadalt D, Randolph G, Mikhail M. S. Assessment of Fetal Well-being in Methadone-Maintained Pregnancies: Abnormal Nonstress Tests. Gynecologic Obstretic Investigation 1997; 43:25-28

Barth R P, Needell B. Outcomes for Drug-Exposed Children Four Years Post-Adoption. Children and Youth Services Review 1996; 18(1/2): 37-56.

Bernstein V, Jeremy R J, Hans S L, Marcus J. A Longitudinal Study of Offspring Born to Mathadone-Maintained Women. II. Dyadic Interaction and Infant Behavior at 4 months. Am J Drug Alcohol Abuse 1984; 10(2):161-193.

Bernstein V J, Hans S L. Predicting the Developmental Outcome of Two-Year-Old Children Born Exposed to Methadone: Impact of Social-Environmental Risk Factors. Journal of Clinical Child Psychology 1994; 23:349-359

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

Brown H L, Britton K A, Mahaffey D, Brizendine E, Hiett K, Turnquest M A. Methadone maintenance in pregnancy: A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1998; 179(2):459-463

Bunikowski R, Grimmer I, Heiser A, Metze B, Schäfer A, Obladen M. Neurodevelopmental outcome after prenatal exposure to opiates. European Journal of Pediatrics 1998; 157:724-730

Burns E C, O'Driscoll M, Wason G. The Health and Development of children whose Mothers are on Methadone Maintenance. Child Abuse Review 1996; 5:113-122

Cepeda E E, Lee M I, Mehdizadeh B. Decreased Incidence of Intraventricular Hemorrage in Infants of Opiate Dependent Mothers. Acta Pædiatr Scand 1987; 76:16-18

Chasnoff I J, Hatcher R, Burns W J. Polydrug- and Methadone-Addicted Newborns: A Continuum of Impairment? Pediatrics 1982; 70(2):210-213.

Chasnoff I J, Burns K A, Burns W J. Cocaine use in pregnancy: perinatal morbidity and mortality,

Neurotoxicology & Teratology 1987; 9(4):291-293

Chazotte C, Youchah J, Freda M C. Cocaine Use During Pregnancy and Low Birth Weight: The Impact of Prenatal Care and Drug Treatment. Seminars in Perinatalogy 1995; 19(4):293-300

Crandall C, Crosby R D, Carlson G A. Does pregnancy affect outcome of methadone maintenance treatment? Journal of Substance Abuse Treatment 2004; 26(4):295-303

Daley M, Argeriou M, McCarty D. Substance Abuse Treatment for Pregnant Women: A Window of Opportunity? Addictive Behaviors 1998; 23(2):239-249

Daley M, Argeriou M, McCarty D, Callahan Jr J J, Shepard D S, Williams C N. The costs of crime and the benefits of substance abuse treatment for pregnant women. Journal of Substance Abuse Treatment 2000; 19:445-458

Daley M, Argeriou M, McCarty D, Callahan J J Jr, Shephard D S, Williams C N. The Impact of Substance Abuse Treatment Modality on Birth Weight and Health Care Expenditures. Journal of Psychoactive Drugs Jan-Mar 2001; 33(1):57-66

Dawkins J L, Tylden, E, Colley N, Evans C. Drug abuse in pregnancy: obstetric and neonatal problems. Ten years' experience. Drug and Alcohol Review 1997; 16:25-31

DePetrillo P O, Rice J. Methadone Dosing and Pregnancy: Impact on Program Compliance. International Journal of the Addictions 1995; 30(2):207-217

Dinges D F, Davis M M. Fetal Exposure to Narcotics: Neonatal Sleep as a Measure of Nervous System Disturbance. Science 1980; 209:619-621

Edelin K C, Gurganious L, Golar K, Oellerich D, Kyei-Aboagye K, Adel Hamid M. Methadone Maintenance in Pregnancy: Consequences to Care and Outcome. Obsterics & Gynecology 1988; 71(3-del 1):399-404

Finnegan L P. Women, Pregnancy and Methadone. Heroine Addiction and Related Problems 2000; 2 (1):1-8

Guo X, Spencer J W, Suess P E, Hickey J E, Better W E, Herning R I. Cognitive brain potential alterations in boys exposed to opiates: in utero and lifestyle comparisons. Addictive Behaviours 1994; 19 (4):429-441.

Johnson K, Greenough A, Gerada C. Maternal drug use and length of neonatal unit stay. Society for the Study of Addiction to Alcohol and Other Drugs 2003:785-789

Jones H E, Johnson R E, Jasinski D R, Milio L. Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. Drug and Alcohol Dependence 2005; 78:33-38

Kyei-Aboagye K, Acker D B, MacBain D. The Effect of Postdetoxification Drug-Free Residential living on Birth Outcome in Pregnant Drug Abuser. Substance Abuse 1998; 19(3):123-128

Laken,Marilyn Poland, Ager,Joel W.Effects of case management on retention in prenatal substance abuse treatment. American Journal of Drug and Alcohol Abuse. American Journal of Drug and Alcohol Abuse 1996; 22(3):439-448

Lam S K, To W K, Duthie S J, Ma H K. Narcotic Addiction in Pregnancy with Adverse Maternal and Perinatal Outcome. Aust. and N.Z. Journal of Obstetrics and Gynaecology 1992; 3:216-221

Lifschitz M H, Wilson G S, O'Brian Smith E, Desmond M M. Factors Affecting Head Growth and Intellectual Function in Children of Drug Addicts. Pediatrics 1985; 75(2):269-274

Lifshitz M, Gavrilov V, Galil A, Landau D. A Four Year Survey of Neonatal Narcotic Withdrawal: Evaluation and Treatment. IMAJ 2001; 3:17-20

Marcus J, Hans S L, Jeremy R J. Differential Motor and State Functioning in Newborns of Women on Methadone. Neurobehavioral Toxicology and Teratology 1982; 4:459-462

Marcus J, Hans S L, Jeremy R J. Patterns of 1-Day and 4-Month Motor Functioning in Infants of Women on Methadone. Neurobehavioral Toxicology and Teratology 1982; 4:473-476

Marcus J, Hans S L, Patterson C B, Morris A J. A Longitudinal Study of Offspring Born to Methadone-Maintained Women. I. Design, Methodology, and Description of Women's Resources for Functioning. Am J. Drug Alcohol Abuse 1984a; 10(2):135-160

Marcus J, Hans S L, Jeremy R J. A Longitudinal Study of Offspring Born to Methadone-Maintained Women. III. Effedts of Multiple Risk Factors on Development at 4, 8, and 12 Months. Am. J. Drug Alcohol Abuse 1984b; 10(2):195-207

Mauri A, Piccione E, Deiana P, Volpe A. Obstetric and perinatal outcome in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with and without opiate addiction. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 1995; 58 (2):135-140

McCarthy J E, Siney C, Shaw N J, Ruben S M. Outcome predictors in pregnant opiate and polydrug users. Eur J Pediatr 1999; 158:748-749

Messinger D S, Bauer C R, Das A, Seifer R, Lester B M, Lagase L L, Wright L L, Shankaran S, Bada H S, Smeriglio V L, Langer J C, Beeghly M, Poole W K. The Maternal Lifestyle Study: Cognitive, Motor, and Behavioral Outcomes of Cocaine-Exposed and Opiate-Exposed Infants Through Three Years of Age. Pediatrics 2004; 113(6):1677-1685

Mikhail M S, Youchah J, DeVore N, Ho G Y F, Anyaegbunam A. Decreased maternal-fetal attachment in methadone-maintained pregnant women: a preliminary stydy. Journal of the Association for Academic Minority Physicians 1995; 6(3):112-114

Pinto P F. The effect of parent treatment environment and intrauterine exposure to heroin on the cognitive development of children of addicted parents. Dissertation Abstracts International 1993; 54(12B)

Sharpe C, Kuschel C. Outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2004; 89:33-36

Sinha C, Ohadike P, Carrick P, Pairaudeau P, Armstrong D, Lindow S W. Neonatal outcome following maternal opiate use in late pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2001; 74:241-246

Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. Acta Pædiatr Suppl 1994; 404:36-39

Steer R A, Schut J. Moods of Pregnant and Nonpregnant Heroin Addicts. The International Journal of the Addictions 1980; 15(8):1279-1283

Thangappah R B P. Maternal and perinatal outcome with drug abuse in pregnancy. SO - Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000; 20(6):597-600

Turner B J, Markson L, Hauck W, Cocroft J, Fanning T. Prenatal Care of HIV-Infected Women: Analysis of a Large New York State Cohort. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1995; 9:371-378

Van Baar A L, Fleury P, Soepatmi S, Ultee C A, Wesselman P J M. Neonatal behaviour after drug dependent pregnancy. Archives of Disease in Childhood 1989; 64:235-240

Van Baar A L, Soepatmi S, Gunning W B, Akkerhuis G W. Development after prenatal exposure to cocaine, heroine and methadone. Acta Pædiatr Suppl 1994; 404:40-46

White R, Thompson M, Windsor D, Walsh M, Cox D, Charnaud B. Dexamphetamine substitute-prescribing in pregnancy: a 10-year retrospective audit. Journal of Substance Use 2006; 11(3):205-216

Zabaleta I, Jhaveri R C, Rosenfeld W, Sahdev S, Vohra K. Maternal use of cocain, methadone, heroin and alcohol: comparison of neonatal effects. Neonatal Intensive Care 1995:40-42

## Ekslusjonsårsak: Ingen kontrollgruppe

Bode H, Fabian T, Rudin C, Nars P W, Heinzl S. Kinder drogenabhängiger Mütter –Eigene Erfahrungen und Literaturübersicht. Klinische Paediatrie 1992; 204:92-97

Cassidy B, Cyna A M. Challenges That Opiod- dependent Women Present to the Obstetric Anaesthetist. Anaesth Intensive Care 2004; 32:494-501

Kashiwagi M, Arlettaz R, Lauper U, Zimmermann R, Hebisch G. Methadone maintenance program in a Swiss perinatal center: (I): Management and outcome of 89 pregnancies. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2005; 84:2:140-144

Lacroix I, Berrebi A, Schmitt L., Garripuy D, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J L, Damase M C. Bupre-

norphine high dosage in pregnancy: First data of a prospective study SO. Drug and alcohol dependence 2002; 66(1)

Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J L, Damase M C. Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: first results of a prospective study. Addiction 2004; 99:209-214

Laken M P, McComish J F, Ager J. Predictors of Prenatal Substance Use and Birth Weight During Outpatient Treatment. Journal of Substance Abuse Treatment 1997; 14(4):359-366

Levine A B, Rebarber A. Methadone Maintenance Treatment and the Nonstress Test. Journal of Perinatology 1995; 15(3):229-231

Luty J, Nikolaou V, Bearn J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? Journal of Substance Abuse Treatment 2003; 24:363-367

Mack G, Thomas D, Giles W, Buchanan N. Methadone levels and neonatal withdrawal. J. Paediatr. Child Health 1991; 27:96-100

Martinez A, Kastner B, Taeusch H W. Hyperphagia in neonates withdrawing from methadone. Arch Dis Child Fetal Noenatal Ed 1999; 80:178-182

Mawhinney S, Ashe R G, Lowry J. Substance Abuse in Pregnancy: Opioid substitution in a Northern Ireland Maternity Unit. The Ulster Medical Journal 2006; 75(3):187-191

Mayes L C, Carroll K M. Neonatal Withdrawal Syndrome in Infants Exposed to Cocaine and Methadone. Substance Use & Misuse 1996; 31(2):241-253

Miles J, Sugumar K, Macrory F, Sims D G, D'Souza S W. Methadone-exposed newborn infants: outcome after alterations to a service for mothers and infants. Child: Care, Health and Development 2006; 33(2):206-212.

Oei J, Feller J M, Lui K. Coordinated outpatient care of the narcotic-dependent infant. J. Paediatr. Child Health 2001; 37:266-270

Olofsson M, Buckley W, Andersen G E, Friis-Hansen B. Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers II. Follow-up 1-10 Years after birth. Acta Pædiatrica Scandinavica 1983b; 72:407-410

Olofsson M, Buckley W, Andersen GE, Friis-Hansen B. [Condition of 89 newborn infants of drug addicted mothers]. [Danish]. Ugeskrift for Laeger 1983;145(8):565-7.

Ostrea M, Chavez C J, Strauss M E. a study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. The Journal of Pediatrics 1976; 88(4/I):642-645

Ramer C M, Lodge A. Neonatal Addiction: A Two-Year Study PART I Clinical and Developmental Characteristics of Infants of Mothers on Methadone Maintenance. Addictive Diseases: an International Journal 1975; 2(2):227-234

Scott N R, Ryan J J. Clinical evaluation of pregnant methadone maintenance patients and their newborn infants. National Conference on Methadone Treatment 1973; 2:1128-1132

Spencer J D, Latt N, Beeby P J, Collins E, Saundres J B, McCaughan G W, Cossart Y E. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. Journal of Viral Hepatitis 1997; 4:395-409

Tsvetkova S, Kovachev E, Chernookova V. [Perinatal problems in drug addiction]. [Bulgarian] Akusherstvo i Ginekologiia 2003; 42(2);9-12

Vance J C, Chant D C, Tudehope D I, Gray P H, Hayes A J. Infants born to narcotic dependent mothers: Physical growth patterns in the first 12 months of life. J. Paediatr. Child Health 1997; 33:504-508

Wittmann B K, Segal S. A Comparison of the Effects of Single- and Split-Dose Methadone Administration on the Fetus: Ultrasound Evaluation. The International Journal of the Addictions 1991; 26(2):213-218.

## Eksklusjonsårsak: Ingen relevante utfall

O'Neill K, Baker A, Cooke M, Collins E, Heather N, Wodak A. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk of HIV infection. Addiction 1996; 91(8):1115-1125

Kron R E, Litt M, Finnegan L P. Narcotic addiction in the newborn: Differences in behavior generated by methadone and heroine. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 1975; 12(1/2):63-69

Kron R E, Litt M, Eng D, Phoenix M D, Finnegan L P. Neonatal narcotic abstinence: Effects of pharmacotherapeutic agents and maternal drug usage on nutritive sucking behaviour. Journal of Pediatrics 1976; 88(4 /1): 637-641

## Eksklusjonsårsak: Review

Allen M H. Detoxification considerations in the medical management of substance abuse in pregnancy. Bulletin of the New York Academy of Medicine 1990; 67(3):270-276

Ashley O S, Marsden M E, Brady T M. Effectiveness of Substance Abuse Treatment Programming for Women: A Review. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse 2003; 29 (1):19-53

Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède J, Tignol J. French Field Experience with Buprenorphine. The American Journal on Addictions 2004; 13:17-28

Berglund M, Thelander S, Salaspuro M, Franck J, Andrèasson S, Öjehagen A. Treatment of alcohol abuse: An Evidence-Based Review. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2003; 27(10):1645-1656

Bodnar R J, Hadjimarkou M M. Endogenous opiates and behaviour: 2001. Peptides 2002; 23:2307-2365

Bodnar R J, Klein G E. Endogenous opiates and behaviour: 2005. Peptides 2006; 27:3391-3478

Chiang C N, Finnegan L P. Medications Development for the Treatment of Pregnant Addicts and their Infants. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 1995; 149:1-246

Comer V G, Annitto W J. Buprenorphine: A Safe Method for Detoxifying Pregnant Heroin Addicts and Their Unborn. The American Journal on Addictions 2004; 13:317-318

Hulse G K, Milne E, English D R, Holman C D J. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. Addiction 1998; 93(7):1033-1042.

Loustauneau A, Auriacombe M, Daulouede J, Tignol J. La buprènorphine est-elle une alternative potentielle à la methadone pour le traitement de la femme enceinte toxicomane? Inventaire des donnèes cliniques de la literature. Annales de medicine interne 2002; 153(7):2531-2536.

Olson G A, Olson R D, Kastin A J. Endogenous opiates. SO – Peptides 1997; 18 (10):1651-1688

Osborn D A, Jeffery H E, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005

Osborn D A, Jeffery H E, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007

Perlmutter J F. Heroin addiction and pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey 1974; 29(7):439-446

Senay E C, Uchtenhagen A. Methadone in the treatment of opioid dependence: A review of the world literature. Europe Drug & Alcohol Rehabilitation 1990

Wang E C. Methadone Treatment During Pregnancy. JOGNN 1999; 28(6):615-622

Wilson G S. Clinical Studies of Infants and Children Exposed Prenatally to Heroin. Annals of the New York Academy of Science. 1989; 562:183-194

## Eksklusjonsårsak: Bokanmeldelse, brev, behandling av barn, konferanseabstrakt, metodebeskrivelse, tverrsnittsstudie, pasientserie, kliniske erfaringer

Bauer C R, Shankaran S, Bada H S, Lester B, Wright L L, Krause-Steinrauf H, Smeriglio V L, Finnegan P F, Maza P L, Verter J. The Maternal Lifestyle Study: Drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; 186(3):486-495

Blinick G, Wallach R C, Jerez E, Ackerman B D. Drug addiction in pregnancy and the neonate. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1976; 125(2):135-142.
Castellano A, Scalmati R S, de Angelis C, Olini L, Tozzi V. Tossicodipendenze e gravidanza. Esperienze su 12 casi di S. A. N. Pat. Clin. Ost. Gin. 1984; 12(1):23-31

Cohen S N, Neumann L L. Methadone maintenance during pregnancy. American Journal of Disease of Children 1973; 126(4):445-446

Critchlow G. Buprenorphine Therapy of Opiate Addiction Pascal Kintz and Pierre Marquet. Journal of Substance Use 2003; 8(3):191-194

Etzersdorfer P, Fischer G, Eder H, Jagsch R, Schmidl-Mohl K, Gombas W, Schindler S D. Comparison of morphine and methadone maintenance in pregnant opiate addicts. Conference paper presented at the 150th-Annual-Meeting of the American Psychiatric Association1997

Jones H, Johnson R E, Jasinski D R, O'Grady K, Chisholm C, Choo R, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis M, Jansson L, Lantz M, Lester B, Milio L.. A randomized controlled study of buprenorphine and methadone in pregnant opioid-dependent patients: Their effect on the neonatal abstinence syndrome. Conference paper presented at the Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence 2004 San Juan, Puerto Rico

Keyser-Marcus L, Miles D, Jansson L, Lanni S, Jones H, Svikis D. Perinatal opiate dependence. Drug and Alcohol Dependence 2002; 66:92-93

Langenfeld S, Birkenfeld L, Herkenrath P, Müller C, Hellmich M, Theisohn M. Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. Drug and Alcohol Dependence 2005; 77:31-36

Lief N R. The Drug User as a Parent. The International Journal of the Addictions 1985; 20(1):63-97

Possega R, Bacigalupo L, Bellati R, Napoli G, Arpe M. La syndrome da astinenza neonatale Presentazione di due casi di neonate da madri tossicomane. Minerva Pediatrica 1980; 32:1307-1311

Primorac A, Ortner R, Jagsch R, Rohrmeister K, Langer M, Fischer G. Double-dummy, double-blind comparison of buprenorphine and methadone in pregnant opioid-dependent women. Conference paper presented at the Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence 2004 San Juan, Puerto Rico

Schäfer A, Eck M, Bell U, Heckmann W, Schwartländer B. Der Einsatz von Methadone bei der geburtshilf lichen und gynäkologischen Versorgung von drogenabhängigen Frauen mit und ohne HIV-Infektion. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1991; 51(8):595-601

Soepatmi S. Pasgeborenen van aan heroïne verslaafde moeders; een overzicht over II jaar uit het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 1982; 126(8):321-325

Van Baar A L, Boer K, Soepatmi S. De gevolgen van drugsverslaving van de moeder voor haar kind: de huidige stand van zaken met betrekking tot kennis en zorgbeleid in Nederland. Ned Tijdschr

Geneskd 1993; 137(36):1811-1815

Vavrinkova B, Binder T, Vìtková L, Zivný J. Placentární a pupecníkové zmeny zen závislých na tvrdých drogách Changes of Placenta and Umbilical Cord in Drug-Addicted Women. Ceska Gynekologie 2001; 66(5):345-349

Vavrinkova B, Binder T, Zivný J. Charakteristika populace drogove závislých tehotných zen v CR Characterization of Drug Addiction' Pregnant Women in the Czech Republic. Ceska Gynekologie 2001; 66(4):285-291

Zelson C. Infant of the addicted mother. New England Journal of Medicine 1973; 288(26):1393-1395

## VEDLEGG 3 SUMMARY OF FINDINGS TABELLER

### Tabell v1 – GRADE høy metadondose vs lav metadondose

**high dose compared to low dose for pregnant opioid addicts**

**Patient or population:** pregnant opioid addicts
**Settings:**
**Intervention:** high dose
**Comparison:** low dose

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **low dose** | **high dose** | | | | |
| **retention** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |
| **birthweight** grams. Scale from: 0 to infinity. | The mean birthweight in the control groups was **3115 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **152.88 lower** (574.85 lower to 269.09 higher) | | 114 (3) | ⊕OOO **very low** | |
| **mortality child** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |
| **premature birth** | **Population** | | **RR 1.20** (0.36 to 3.98) | 70 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| | **150 per 1000** | **180 per 1000** (54 to 597) | | | | |
| | **Medium risk population** | | | | | |
| | **150 per 1000** | **180 per 1000** (54 to 597) | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **NAS**<br>(follow-up: mean 2 months) | **Population** | | **RR 0.31**<br>(0.19 to 0.5) | 70<br>(1) | ⊕⊕OO<br>**low**[1] |
| | **900 per 1000** | **279 per 1000**<br>(171 to 450) | | | |
| | **Medium risk population** | | | | |
| | **900 per 1000** | **279 per 1000**<br>(171 to 450) | | | |
| **head circumference** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's behavior** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's cognitive development** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **parent care** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Not relevant
[2] Direction of effect uncertain.

## Tabell v2 – GRADE standard metadonbehandling vs kombinasjonsbehandling

**standard treatment compared to enhanced treatment for pregnant opioid addicts**

**Patient or population:** pregnant opioid addicts
**Settings:**
**Intervention:** standard treatment
**Comparison:** enhanced treatment

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**enhanced treatment** | Corresponding risk<br>**standard treatment** | | | | |
| **retention**<br>(follow-up: mean 9 months) | The mean retention in the control groups was<br>**14.7 visits** | The mean retention in the intervention groups was<br>**9.60 lower**<br>(14.72 to 4.48 lower) | | 14<br>(1) | ⊕OOO<br>**very low**[1,2,3] | |
| **birthweight**<br>grams. Scale from: 1500 to 5000.<br>(follow-up: mean 9 months) | The mean birthweight in the control groups was<br>**3222.6 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was<br>**279.70 lower**<br>(816.06 lower to 256.66 higher) | | 14<br>(1) | ⊕OOO<br>**very low**[1,3] | |
| **mortality child** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |
| **premature birth** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **NAS** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **head circumference** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's behavior** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's cognitive development** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **parent care** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Unclear whether allocation was truly random. Not complete follow-up
[2] Not relevant
[3] 1 study with 7 participants in each group.

## Tabell v3 – GRADE metadonbehandling vs buprenorfinbehandling

**methadone compared to bufrenorfine for pregnant women with opioid dependence**

**Patient or population:** patients with pregnant women with opioid dependence
**Settings:**
**Intervention:** methadone
**Comparison:** bufrenorfine

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **bufrenorfine** | **methadone** | | | | |
| **birthweight** grams. Scale from: 1500 to 5000. (follow-up: 18-52 weeks) | The mean birthweight in the control groups was **3115 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **152.88 lower** (574.85 lower to 269.09 higher) | | 114 (3) | ⊕OOO **very low** | |
| **retention** (follow-up: mean 18 weeks) | **Low risk population** | | **RR 1.08** (0.27 to 4.37) | 48 (2) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| | **110 per 1000** | **119 per 1000** (30 to 481) | | | | |
| | **High risk population** | | | | | |
| | **400 per 1000** | **432 per 1000** (108 to 1748) | | | | |
| **mortality child** (follow-up: mean 18 weeks) | **Medium risk population** | | **RR 2.70** (0.13 to 58.24) | 344 (4) | ⊕OOO **very low**[3,4] | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **premature birth** (follow-up: 18-52 weeks) | **Population** | | **RR 1.76** (1 to 3.07) | 366 (4) | ⊕⊕OO **low**[5,6] |
| | **95 per 1000** | **167 per 1000** (95 to 292) | | | |
| | **Low risk population** | | | | |
| | | | | | |
| | **High risk population** | | | | |
| | **250 per 1000** | **440 per 1000** (250 to 767) | | | |
| **NAS** (follow-up: 18-52 weeks) | **Population** | | **RR 1.44** (0.76 to 2.73) | 378 (4) | ⊕OOO **very low**[7,8] |
| | **460 per 1000** | **662 per 1000** (350 to 1256) | | | |
| | **Medium risk population** | | | | |
| | | | | | |
| **head circumference** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's behavior** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's cognitive development** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **parent care** (follow-up: 0-36 months) | **Medium risk population** | | **RR 0.91** (0.46 to 1.81) | 313 (2) | ⊕OOO **very low**[9] |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Results in different directions
[2] Very few participants and high dropout rate
[3] 2 rcts and 2 observational studies
[4] risk ratio from 0.18 to 80.99
[5] 2 rct and 2 observational studies
[6] high dropout
[7] only 1 rct and 3 observational studies
[8] The largest study showed a RR of 0.93. The other studies showed RR>1 ranging from 1.5 to 3.18.
[9] Results in different directions

## Tabell v4 – GRADE metadonbehandling vs morfinbehandling

| **methadone compared to morphine for pregnant opioid addicts** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Patient or population:** pregnant opioid addicts<br>**Settings:**<br>**Intervention:** methadone<br>**Comparison:** morphine | | | | | | |
| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)** | | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **morphine** | **methadone** | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **retention** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **birthweight** grams. Scale from: 0 to infinity. | The mean birthweight in the control groups was **3115 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **152.88 lower** (574.85 lower to 269.09 higher) | | 114 (3) | ⊕OOO **very low** |
| **mortality child** (follow-up: 0-8 months) | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **premature birth** | **Population** | | **RR 1.03** (0.51 to 2.1) | 72 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] |
| | **300 per 1000** | **309 per 1000** (153 to 630) | | | |
| | **Medium risk population** | | | | |
| | **300 per 1000** | **309 per 1000** (153 to 630) | | | |
| **NAS** (follow-up: 0-2 months) | **Medium risk population** | | **RR 0.82** (0.69 to 0.97) | 111 (2) | ⊕OOO **very low**[1] |
| **head circumference** cm | The mean head circumference in the control groups was **33.3 cm** | The mean head circumference in the intervention groups was **0.05 lower** (0.66 lower to 0.55 higher) | | 159 (3) | ⊕OOO **very low**[3,4,5,6] |
| **child's behavior** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **child's cognitive development** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |
| **parent care** (follow-up: mean 36 months) | **Population** | | **RR 1.69** (0 to 0) | 77 (1) | |
| | **345 per 1000** | **583 per 1000** (0 to 0) | | | |
| | **Medium risk population** | | | | |
| | **345 per 1000** | **583 per 1000** (0 to 0) | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Medium quality
[2] 1 study and only 22 events
[3] 1 rct and 2 observational studies

[4] The rct trial showed a mean difference of -0.54, while the 2 cohort studies showed a mean difference of 0.28.
[5] No explanation was provided
[6] The direction of the effect is unknown.

## Tabell v5 – GRADE metadonbehandling vs ingen vedlikeholdsbehandling

**methadone compared to no opioid agonist treatment for pregnant opiod users**

**Patient or population:** pregnant opiod users
**Settings:**
**Intervention:** methadone
**Comparison:** no opioid agonist treatment

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **no opioid agonist treatment** | **methadone** | | | | |
| **retention** Scale from: 0 to infinity. | The mean retention in the control groups was **5.3 number** | The mean retention in the intervention groups was **1.70 higher** (0.13 to 3.26 higher) | | 183 (2) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| **birthweight** grams. Scale from: 1500 to 5000. | The mean birthweight in the control groups was **2670 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **228.08 higher** (93.04 to 363.11 higher) | | 679 (6) | ⊕OOO **very low**[3] | |
| **mortality child** (follow-up: 1-15 months) | **Medium risk population** | | **RR 0.68** (0.35 to 1.33) | 998 (8) | ⊕OOO **very low**[3,4,5] | |
| **premature birth** (follow-up: 1-15 months) | **Medium risk population** | | **RR 0.93** (0.64 to 1.37) | 693 (5) | ⊕OOO **very low**[1,4,6] | |
| **NAS** (follow-up: 1-15 months) | **Medium risk population** | | **RR 1.13** (1.05 to 1.22) | 769 (7) | ⊕OOO **very low**[1,7] | |
| **head circumference** cm (follow-up: 0.5-6 years) | The mean head circumference in the control groups was **32.8 cm** | The mean head circumference in the intervention groups was **0.20 higher** (0.48 lower to 0.88 higher) | | 135 (2) | ⊕OOO **very low**[2,8] | |
| **child's behavior** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |
| **child's cognitive development** | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **parent care** (follow-up: 0-3 years) | See comment | See comment | Not estimable | - | See comment |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Medium methodological quality
[2] Large confidence intervals
[3] No explanation was provided
[4] results in different directions
[5] RR from 0.35 to 1.33
[6] RR from 0.64 to 1.37
[7] The measurement method varies between institutions
[8] Not clear if the groups were comparable

## Cochrane oversikt (Minozzi 2008) identifisert i september 2008 søket:

Author(s):

Date: 2008-09-18

Question: Should methadone vs oral slow morphine be used in opiate dependent pregnant women?

Settings:

Bibliography: Minozzi S,Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006318. DOI: 10.1002/14651858.CD006318.pub2.

| Quality assessment | | | | | | | Summary of findings | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | No of patients | | Effect | | | |
| **No of studies** | **Design** | **Limitations** | **Inconsistency** | **Indirectness** | **Imprecision** | **Other considerations** | **methadone** | **oral slow morphine** | **Relative (95% CI)** | **Absolute** | **Quality** | **Importance** |
| **use of substance (follow-up mean 15 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | very serious[1,2] | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 12/24 (50%) | 5/24 (21%) | RR 2.40 (1 to 5.77) | 293 more per 1,000 | ⊕OOO VERY LOW | |
| **birthweight (follow-up mean 15 weeks; range of scores: -; Better indicated by less)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | very serious[1,2] | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 24 | 24 | - | MD 124.00 (-186.94 to 434.94) | ⊕OOO VERY LOW | |
| **NAS mean duration (follow-up mean 15 weeks; range of scores: -; Better indicated by less)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | very serious[1,2] | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 24 | 24 | - | MD -5.00 (-10.97 to 0.97) | ⊕OOO VERY LOW | |
| **nicotine consumption (follow-up mean 15 weeks; measured with: number of cigarettes; range of scores: -; Better indicated by less)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | very serious[1,2] | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 24 | 24 | - | MD 4.43 (-1.47 to 10.33) | ⊕OOO VERY LOW | |

[1] Small N
[2] No blinding of patients and treaters. No blinding of outcome assessor. Inadequate allocation concealment.

## Tabell v6 – GRADE metadonbehandling versus morfinbehandling (Minozzi)

| **methadone compared to oral slow morphine for opiate dependent pregnant women** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Patient or population:** opiate dependent pregnant women<br>**Settings:**<br>**Intervention:** methadone<br>**Comparison:** oral slow morphine | | | | | |
| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)**<br>Assumed risk<br>**oral slow morphine** | Corresponding risk<br>**methadone** | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
| **use of substance** (follow-up: mean 15 weeks) | **Medium risk population**<br>**210 per 1000** | **504 per 1000** (210 to 1212) | **RR 2.40** (1 to 5.77) | 48 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| **birthweight** (follow-up: mean 15 weeks) | The mean birthweight in the control groups was **2912 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **124.00 higher** (186.94 lower to 434.94 higher) | | 48 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| **NAS mean duration** (follow-up: mean 15 weeks) | The mean nas mean duration in the control groups was **21** | The mean NAS mean duration in the intervention groups was **5.00 lower** (10.97 lower to 0.97 higher) | | 48 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| **nicotine consumption** number of cigarettes (follow-up: mean 15 weeks) | The mean nicotine consumption in the control groups was **-16.1** | The mean nicotine consumption in the intervention groups was **4.43 higher** (1.47 lower to 10.33 higher) | | 48 (1) | ⊕OOO **very low**[1,2] | |
| *The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; | | | | | | |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br>**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br>**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br>**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate. | | | | | | |
| [1] Small N<br>[2] No blinding of patients and treaters. No blinding of outcome assessor. Inadequate allocation concealment. | | | | | | |

Author(s):

Date: 2008-09-18

Question: Should methadone vs buprenorphine be used in opiate dependent pregnant women?

Settings:

Bibliography: Minozzi S,Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006318. DOI: 10.1002/14651858.CD006318.pub2.

| **Quality assessment** | | | | | | | **Summary of findings** | | | | | **Importance** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | **No of patients** | | **Effect** | | **Quality** | |
| **No of studies** | **Design** | **Limitations** | **Inconsistency** | **Indirectness** | **Imprecision** | **Other considerations** | **methadone** | **buprenorphine** | **Relative (95% CI)** | **Absolute** | | |
| **dropout (follow-up 16-18 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 7/24 (29.2%) | 7/24 (11%)<br>40% | RR 1.00 (0.41 to 2.44) | 0 fewer per 1,000<br>0 fewer | ⊕⊕OO LOW | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | per 1,000 | | |
| **use of primary substance (follow-up mean 18 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1,2] | none | 1/11 (9.1%) | 0/9 (0%) | RR 2.50 (0.11 to 54.87) | 0 more per 1,000 | ⊕⊕OO LOW | |
| **birthweight (follow-up median 18 weeks; measured with: grams; range of scores: 1.5-6; Better indicated by more)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1,2] | none | 11 | 8 | - | MD -530 (-662.78 to -397.22) | ⊕⊕OO LOW | |
| **Apgar score (follow-up mean 18 weeks; measured with: APGAR; range of scores: 0-10; Better indicated by more)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | serious[1] | none | 11 | 10 | - | MD 0 (-0.11 to 0.11) | ⊕⊕⊕O MODERATE | |
| **N treated for NAS (follow-up 16-18 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1,2] | none | 8/17 (47.1%) | 7/18 (0%) | RR 1.28 (0.58 to 2.85) | 0 more per 1,000 | ⊕⊕OO LOW | |
| **Mean duration of NAS treatment (follow-up mean 16 weeks; range of scores: -; Better indicated by less)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 6 | 8 | - | MD 0.50 (-1.84 to 2.84) | ⊕⊕OO LOW | |
| **Length of hospital stay (follow-up mean 18 weeks; range of scores: -; Better indicated by less)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trial | no serious limitations | no serious inconsistency | no serious indirectness | very serious[1] | none | 11 | 10 | - | MD 1.30 (0.60 to 2.00) | ⊕⊕OO LOW | |

[1] Small N

[2] Very wide confidence interval

## Tabell v7 – GRADE metadonbehandling versus buprenorfin (Minozzi)

**methadone compared to buprenorphine for opiate dependent pregnant women**

**Patient or population:** opiate dependent pregnant women
**Settings:**
**Intervention:** methadone
**Comparison:** buprenorphine

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**buprenorphine** | Corresponding risk<br>**methadone** | | | | |
| **dropout** (follow-up: 16-18 weeks) | **Low risk population** | | **RR 1.00** (0.41 to 2.44) | 48 (2) | ⊕⊕OO **low**[1] | |
| | **110 per 1000** | **110 per 1000** (45 to 268) | | | | |
| | **High risk population** | | | | | |
| | **400 per 1000** | **400 per 1000** (164 to 976) | | | | |
| **use of primary substance** (follow-up: mean 18 weeks) | **Medium risk population** | | **RR 2.50** (0.11 to 54.87) | 20 (1) | ⊕⊕OO **low**[1,2] | |
| **birthweight** grams. Scale from: 1.5 to 6. (follow-up: median 18 weeks) | The mean birthweight in the control groups was **3530 grams** | The mean birthweight in the intervention groups was **530 lower** (662.78 to 397.22 lower) | | 19 (1) | ⊕⊕OO **low**[1,2] | |
| **Apgar score** APGAR. Scale from: 0 to 10. (follow-up: mean 18 weeks) | The mean apgar score in the control groups was **8.9 points** | The mean Apgar score in the intervention groups was **0 higher** (0.11 lower to 0.11 higher) | | 21 (1) | ⊕⊕⊕O **moderate**[1] | |
| **N treated for NAS** (follow-up: 16-18 weeks) | **Medium risk population** | | **RR 1.28** (0.58 to 2.85) | 35 (2) | ⊕⊕OO **low**[1,2] | |
| **Mean duration of NAS treat-** | The mean mean duration of nas treatment in the | The mean Mean duration of NAS treatment in the | | 14 (1) | ⊕⊕OO **low**[1] | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **ment** (follow-up: mean 16 weeks) | control groups was **4.8** | intervention groups was **0.50 higher** (1.84 lower to 2.84 higher) | | |
| **Length of hospital stay** (follow-up: mean 18 weeks) | The mean length of hospital stay in the control groups was **6.8** | The mean Length of hospital stay in the intervention groups was **1.30 higher** (0.60 to 2.00 higher) | 21 (1) | ⊕⊕OO **low**[1] |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Small N
[2] Very wide confidence interval

## VEDLEGG 4 SJEKKLISTER

### SJEKKLISTE RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

**Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.**
1. Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?
2. Ble deltakerne randomisert til enten intervensjon eller kontroll?
3. Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?
4. Ble deltakerne analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?
5. Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?
6. Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?
7. Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?
8. Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?
9. Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?
10. Var oppfølgingen komplett?

**Tabell v8: Vurdering av metodisk kvalitet på inkluderte studier - RCT**

| Studie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Vurdering |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Carroll 1995** | | Uklart | Uklart | Ja | Ja | | Ja | Ja | Uklart | Nei | Lav |
| **Fisher 1999** | | Ja | Ja | Uklart | Ja | | Ja | Ja | Uklart | Ja | Middels |
| **Fisher 2006** | | Ja | Ja | Ja | Ja | | Nei | Nei | Nei | Ja | Høy |
| **Jones 2005** | | Ja | Ja | Ja | Ja | | Nei | Nei | Uklart | Ja | Middels |

Forklaring: Nummer refererer til sjekklistens spørsmål.

**SJEKKLISTE KOHORTSTUDIER**

**Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.**

1. Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?
2. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?
3. Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?
4. Var studien prospektiv?
5. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?
6. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?
7. Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?
8. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?
9. Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?
10. Var den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?

**Tabell v9: Vurdering av metodisk kvalitet på inkluderte studier – Kohort**

| Studie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Vurde-ring |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dashe 2007** | Ja | Ja | Uklart | Nei | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nei | Høy |
| **Ebner 2007** | Uklart | Nei | Ja | Ja | Ja | Uklart | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Høy |
| **Fajemirokun-Odeudeyi 2006** | Ja | Ja | Nei | Nei | Nei | Ja | Nei | Ja | Nei | Ja | Middels |
| **Finnegan 1977** | Ja | Ja | Ja | Ja | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Uklart | Uklart | Høy |
| **Fisher 1998** | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Uklart | Uklart | Middels |
| **Fundaro 1994** | Uklart | Ja | Uklart | Ja | Uklart | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Lav |
| **Giles 1989** | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Uklart | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Middels |
| **Hulse 2004** | Uklart | Nei | Uklart | Uklart | Uklart | Uklart | Nei | Ja | Nei | Uklart | Lav |
| **Kandall 1976** | Uklart | Ja | Ja | Nei | Uklart | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Lav |
| **Kandall 1977** | Uklart | Ja | Uklart | Ja | | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Lav |
| **Kyei-Aboagye 2000** | Uklart | Uklart | Uklart | Nei | Uklart | Uklart | Nei | Ja | Ja | Uklart | Lav |
| **Lejune 2001** | Ja | Ja | Ja | Ja | Uklart | Nei | Ja | Ja | Uklart | Uklart | Middels |
| **Lejune 2006** | Ja | Ja | Uklart | Ja | Uklart | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Middels |
| **Lifschitz 1983** | Nei | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Uklart | Nei | Uklart | Ja | Uklart | Lav |
| **Lifschitz 1985** | Nei | Ja | Ja | Ja | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Uklart | Ja | Middels |
| **McCarthy 2005** | Uklart | Uklart | Ja | Nei | Ja | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Middels |
| **Newman 1975** | Ja | Ja | Uklart | Nei | Uklart | Ja | Uklart | Uklart | Uklart | Uklart | Lav |
| **Rahbar 1975** | Uklart | Nei | Ja | Uklart | Ja | Uklart | Nei | Ja | Nei | Uklart | Lav |
| **Rohrmeister 2001** | Nei | Uklart | Ja | Ja | Ja | Ja | Nei | Uklart | Nei | Uklart | Lav |
| **Stimmel 1976** | Nei | Ja | Uklart | Nei | Uklart | Ja | Nei | Ja | Ja | Uklart | Lav |
| **Stimmel 1982** | Uklart | Uklart | Ja | Uklart | Uklart | Ja | Ja | Ja | Ja | Uklart | Middels |
| **Svikis 1997** | Ja | Ja | Uklart | Ja | Nei | Nei | Ja | Ja | Uklart | Nei | Lav |
| **Wilson 1981** | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nei | Ja | Nei | Uklart | Middels |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zelson 1973** | Uklart | Ja | Nei | Nei | Uklart | Ja | Nei | Ja | Uklart | Uklart | Lav |
| **Ziegler 2000** | Uklart | Ja | Ja | Nei | Uklart | Ja | Nei | Nei | Uklart | Uklart | Middels |

Forklaring: Nummer refererer til sjekklistens spørsmål.

Chang (1992), som var en CCT, ble vurdert i henhold til sjekklisten for kohort studier. Studien ble vurdert til å holde lav kvalitet.

## VEDLEGG 5 RESULTATER

### Effekt av ulike metadondoser

**Fødselsvekt:** Av de tre kohortstudiene som så på fødselsvekt så var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom metadondosegruppene (tabell v10). For sammenligningen < 40 mg og ≥ 40 mg metadondosering var gjennomsnittsdifferansen 151 gram (95 % KI -61,80 til 362,80), og for sammenligningen < 100 mg og ≥ 100 mg var gjennomsnittsdifferansen -8,00 gram (95 % KI -310,26 til 294,26).

**Tabell v10: Lav metadondose vs høy metadondose – Fødselsvekt (i gram)**

| Studie | Lavdose | Høydose |
|---|---|---|
| **Dashe 2002** | < 40 mg: 3048 (370) | ≥ 40 mg: 2897 (424) |
| **McCarthy 2005** | < 100 mg: 2787 (687) | ≥ 100 mg: 2795 (693) |
| **Newman 1975** | < 40 mg: 2806 | 40–60 mg: 2783<br>70–90 mg: 2649<br>100 mg: 2555<br>> 100 mg: 2967 |

**Svangerskapskomplikasjoner:** Én studie rapporterte om svangerskapskomplikasjoner i form av mekonium i fostervannet (14), men forskjellen i forekomst mellom gruppen som fikk < 40 mg (9/50, 18 %) og gruppen som fikk ≥ 40 mg (2/20, 10 %) var ikke statistisk signifikant (RR 1,80; 0,43 – 7,61).

**Apgarskår:** Én studie, Dashe (14), rapporterte om apgarskår under syv målt etter fem minutter, og moren til det ene barnet der dette forekom fikk under 40 mg metadon. Én studie (30) rapporterte kun et totalantall, av totalt 291 nyfødte hadde 180 (62 %) apgarskår på 8-10 etter ett minutt, mens 261 (90 %) hadde apgarskår på 8-10 etter fem minutter.

**Gestasjonsalder:** To studier rapporterte gestasjonsalder ved fødsel i forhold til metadondosering (14;29). Det var ingen forskjell i gestasjonsalder ved fødsel mellom dosegruppene (tabell v11): For sammenligningen < 40 mg og ≥ 40 mg metadondosering var gjennomsnittsdifferansen 0,15 uker (95 % KI -0,67 – 0,97), og for sammenligningen < 100 mg og ≥ 100 mg metadondosering var gjennomsnittsdifferansen 0,10 uker (95 % KI -1,27 – 1,47).

**Tabell v11: Lav metadondose vs høy metadondose – Gestasjonsalder i uker**

| Studie | Lavdose | Høydose |
|---|---|---|
| **Dashe 2002** | < 40 mg: 38,4 (1,7) | ≥ 40 mg: 38,2 (1,5) |
| **McCarthy 2005** | < 100 mg: 37,2 (3,3) | ≥ 100 mg: 37,1 (2,9) |

**Type fødsel:** Én studie, Dashe (14), rapporterte at keisersnitt forekom ved 11 av de 50 fødslene i gruppen med < 40 mg (22 %), mens tilsvarende andel var to av 20 (10 %) barn i gruppen ≥ 40 mg. Forskjellen var ikke statistisk signifikant (RR 2,20; 95 % KI 0,53 – 9,05).

## Effekt av standard metadonbehandling sammenlignet med kombinasjonsbehandling

**Retensjon:** I to studier, Chang (13) og Carroll (9), viste resultatene at det ble avlagt signifikant flere oppfølgingsbesøk i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling (tabell v12).

**Tabell v12: Standard metadonbehandling vs kombinasjonsbehandling – Antall oppfølgingsbesøk**

| Studie | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling |
|---|---|---|
| **Chang 1992** | 2,7 | 8,8 |
| **Carroll 1995** | 5 (SD 3,6) | 15 (SD 5,9) |

**Gestasjonsalder:** Resultatene fra både Carrolls (9) og Changs (13) studie viste at forskjellen i gestasjonsalder ved fødsel mellom gruppen som mottok standard metadonbehandling og gruppen som mottok kombinasjonsbehandling var ikke signifikant (tabell v13).

**Tabell v13: Standard metadonbehandling vs kombinasjonsbehandling – Gestasjonsalder ved fødsel (i uker)**

| Studie | Standard metadonbehandling | Kombinasjonsbehandling |
|---|---|---|
| **Chang 1992** | Median: 35,7 | Median: 38,2 |
| **Carroll 1995** | Median: 38<br>Gjsnitt: 37,7 (2,7) | Median: 40<br>Gjsnitt: 39,1 (1,7) |

**(Illegale) stoffer:** Carroll (9) opplyste ikke om bruk av illegale stoffer. I Chang (13) ble det opplyst om forskjeller i bruk av illegale stoffer mellom gruppene. Forskjellene var ikke signifikante.

## Effekt av metadonbehandling sammenlignet med annen medikamentell behandling

**Premature fødsler:** Fire studier som sammenlignet metadonbehandling med andre legemidler rapporterte om premature fødsler (11;12;26;33). Alle fire studiene fant høyere forekomst (ikke signifikant) av premature fødsler for gruppen som mottok metadon i forhold til gruppen som mottok buprenorfin (tabell v14).

**Tabell v14: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Forekomst av premature fødsler**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Fisher 2006** | 50 % | 25 % |
| **Jones 2005** | 9 % | 0 % |
| **Lejune 2006** | 16 % | 10 % |
| **Rohrmeister 2001** | 31 % | 6,3 % |

I Rohrmeister (33) ble 13 av de 42 (31 %) i metadongruppen født tidlig, mens det tilsvarende for kvinnene som fikk morfin var 9/30 (30 %). Forskjellen var imidlertid ikke signifikant, RR=1,03 (0,51-2,10). De øvrige studiene som sammenlignet metadonbehandling med morfinbehandling rapporterte ikke om premature fødsler.

I studien der Naltraksonimplantat (NIT) ble sammenlignet med metadon (21) var det ingen signifikante forskjeller med hensyn til premature fødsler, men studien viste en tendens i favør NIT.

**Fødselsvekt:** Av studiene som sammenlignet metadonbehandling med buprenorfinbehandling så rapporterte ikke Fischer (18) fødselsvekt. Fisher (11) rapporterte at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene, med en samlet gjennomsnittlig fødselsvekt på 2820 gram. Forskjeller i fødselsvekt mellom metadongruppen og buprenorfingruppen fra de øvrige studiene varierte (tabell v15).

**Tabell v15: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Fødselsvekt (gram)**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Ebner 2007** | 3187 | 2912 |
| **Jones 2005** | 3002 (SE 121) | 3530 (SE 163) |
| **Lejune 2006** | 2790 | 2843 |
| **Rohrmeister 2001** | 2830 (SD 513) | 3060 (SD 408) |

Tre studier som sammenlignet metadonbehandling og morfinbehandling rapporterte om fødselsvekt. Forskjeller i fødselsvekt mellom metadongruppen og morfingruppen varierte (tabell v16).

**Tabell v16: Metadonbehandling vs morfinbehandling – Fødselsvekt (gram)**

| Studie | Metadon | Morfin |
|---|---|---|
| **Ebner 2007** | 3188 (SD 488) | 2900 (SD 444) |
| **Fisher 1999** | 3036 (SD 471) | 2913 (SD 619) |
| **Rohrmeister 2001** | 2830 (SD 513) | 2905 (SD 702) |

**Hodeomkrets:** Fire studier som sammenlignet metadonbehandling og buprenorfinbehandling rapporterte forskjeller i hodeomkrets. Forskjeller i hodeomkrets mellom metadongruppen og buprenorfingruppen varierte (tabell v17).

**Tabell v17: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Hodeomkrets (cm)**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Ebner 2007** | 34 | 33 |
| **Jones 2005** | 33 (SE 0,5) | 35 (SE 6,4) |
| **Lejune 2006** | 16 % under 10. percentil | 9 % under 10. percentil |
| **Rohrmeister 2001** | 33 (SD 1,7) | 34 (SD 2,0) |

Tre studier som sammenlignet metadonbehandling og morfinbehandling inkluderte informasjon om barns hodeomkrets (10;15;33). Forskerne fant ingen signifikante forskjeller (tabell v18).

**Tabell v18: Metadonbehandling vs morfinbehandling – Hodeomkrets (cm)**

| Studie | Metadon | Morfin |
|---|---|---|
| **Ebner 2007** | 34 (SD 1,3) | 34 (SD 1,2) |
| **Fisher 1999** | 33 (SD 0,8) | 34 (SD 1,7) |
| **Rohrmeister 2001** | 33 (SD 1,7) | 33 (SD 2,7) |

**Svangerskapskomplikasjoner:** Jones (12) rapporterte fravær av svangerskapskomplikasjoner. De øvrige studiene som sammenlignet metadonbehandling og annen medikamentell vedlikeholdsbehandling inkluderte ikke dette utfallet.

**Apgarskår:** Det var ingen signifikante forskjeller i apgarskår mellom ulike behandlingsgrupper, bortsett fra mellom metadon og Naltreksonimplantat (NIT), der NIT førte til bedre apgarskår ved første minutt. Når det gjelder forskjeller mellom metadongruppene og buprenorfingruppene så oppga Fisher (11) kun at det ikke var noen forskjell i apgarskår mellom gruppene. En studie (15) rapporterte identiske gjennomsnittskårer for gruppene: 9 ved 1 minutt og 10 ved fem minutt. Lejune (26) rapporterte et felles gjennomsnitt på 10 etter 5 minutt for begge gruppene. Resultater for de øvrige studiene er gjengitt i tabell v19.

**Tabell v19: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Apgarskår ved ulike tidspunkt etter fødsel**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Jones 2005** | 1 minutt: 8 (SE 0,2)<br>5 minutt: 9 (SE 0,1) | 1 minutt: 8 (SE 0,2)<br>5 minutt: 9 (SE 0,2) |
| **Rohrmeister 2001** | 1 minutt: 9<br>5 minutt: 10 | 1 minutt: 9<br>5 minutt: 10 |

Når det gjelder forskjeller mellom metadongruppene og morfingruppene så oppga Ebner (15) gjennomsnittlig apgarskår for begge grupper: ved 1 min.: 9, og ved 5 min: 10. Rohrmeister (33) fant en gjennomsnittlig apgarskår blant nyfødte både i metadongruppen og morfingruppen ved 1 minutt på 9, og 10 ved 5 minutter.

Metadonbehandling sammenlignet med NIT ga ingen signifikante forskjeller i apgarskår (21).

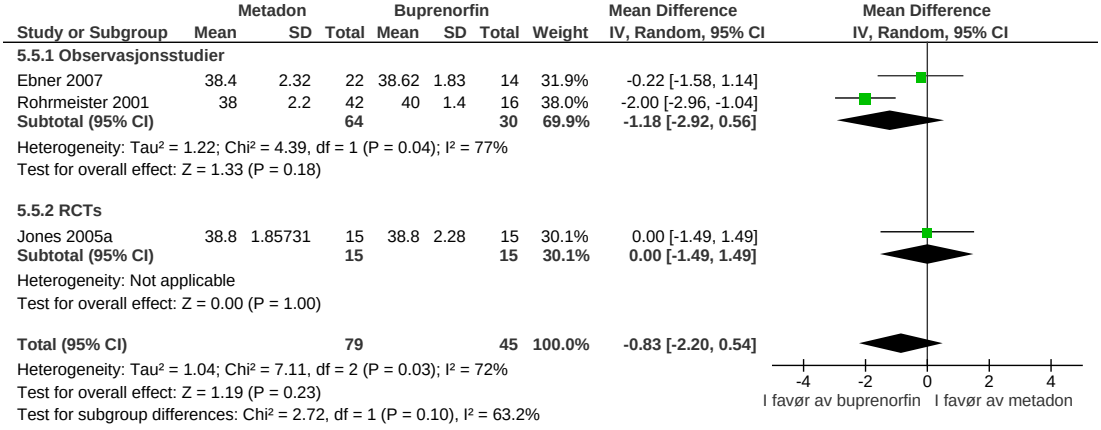
**Gestasjonsalder:** Fire studier ga sentraltendenser for gestasjonsalder i metadon- og buprenofingruppene og disse er gjengitt i tabell v20.

**Tabell v20: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Gestasjonsalder ved fødsel (uker)**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Jones 2005** | 39 (SE 0,6) | 39 (SE 0,8) |
| **Ebner 2007** | 38,4 | 38,6 |
| **Lejune 2006** | 38,4 | 38,8 |
| **Rohrmeister 2001** | Median: 38 (SD 2,2) | Median: 40 (SD 1,4) |

Meta-analysen for gestasjonsalder ved fødsel ved bruk av metadonbehandling og buprenorfinbehandling hos gravide viste ingen signifikante forskjeller (figur v1).

**Figur v1: Metadonbehandling vs buprenorfin - Gestasjonsalder**




Når det gjelder forskjeller i gestasjonsalder mellom metadongruppen og morfingruppen så rapporterte tre studier om dette utfallsmålet (10;15;33). Fisher (10) rapporterte en gjennomsnittlig gestasjonalder på 39 uker (SD 1,7) i metadongruppen og 38 uker (SD 2,6) i morfingruppen. I Ebners studie (15) var resultatene motsatt med en gjennomsnittlig gestasjonsalder i metadongruppen på 38 uker, mot 39 uker i morfingruppen. Rohrmeister (33) rapporterte medianverdier på 38 uker (SD 2,2) i metadongruppen og 38,5 uker i morfingruppen. Forskjellene var ikke statistisk signifikante.

**Type fødsel:** Det var ingen signifikante forskjeller i type fødsel mellom ulike behandlingsgrupper. Når det gjelder forskjeller mellom metadongruppene og buprenorfingruppene så rapporterte tre studier om type fødsel (tabell v21).

**Tabell v21: Metadonbehandling vs buprenorfinbehandling – Type fødsel**

| Studie | Metadon | Buprenorfin |
|---|---|---|
| **Jones 2005** | Normale: 91 %<br>Keisersnitt: 9 % | Normale: 89 %<br>Keisersnitt: 11 % |
| **Lejune 2006** | Keisersnitt 16 % | Keisersnitt 20 % |
| **Rohrmeister 2001** | Normale: 50 %<br>Keisersnitt: 45 %<br>Instrumentell: 5 % | Normale: 50 %<br>Keisersnitt: 44 %<br>Instrumentell: 6 % |

Når det gjelder forskjeller mellom metadongruppene og morfingruppene så rapporterte en studie (10) at totalt 18/24 (75 %) gjennomførte normal fødsel, 4/24 (17 %) fikk keisersnitt og 2/24 (8 %) med hjelp av vakuum. Tilsvarende tall i en annen studie (33) var for metadongruppen 21/42 (50 %) med normal fødsel, 19/42 (46 %) keisersnitt og 2/42 (4 %) hadde instrumentell fødsel eller vakuum, mens i morfingruppen hadde 20/30 (67 %) normal fødsel, 6/30 (20 %) keisersnitt og 4/30 (13 %) hadde instrumentell fødsel eller vakuum.

**(Illegale) stoffer:** Fire studier ga opplysninger om bruk av illegale stoffer og sigaretter (11;12;15;26). Ebner (15) rapporterte at samtlige deltagere brukte cannabis. Lejune (26) presenterte totalantall for illegalt stoffbruk, og at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene. Fisher (11) presenterte analyser av totalt 323 urinprøver som viste at kvinnene i metadongruppen hadde en median forekomst av positive urinprøver på fire for opioider og åtte for benzodiazepiner, mens det tilsvarende for kvinnene i buprenorfingruppen var 35 for opioider og fem for benzodiazepiner. I en studie (12) hadde 8/11 (73 %) mødre i metadongruppen ingen illegale stoffer i kroppen fire uker før fødsel. I gruppen som fikk buprenorfin hadde 7/9 (78 %) mødre ingen illegale stoffer i kroppen fire uker før fødsel.

To studier som sammenlignet metadon og morfin rapporterte om bruk av illegale stoffer. I Ebners studie (15) ble mødre som brukte illegale stoffer i tredje trimester ekskludert fra analyse av studien, totalt 33/86. I Fishers studie (10) hadde 12 av 24 kvinner i metadongruppa sidebruk av opiater, og røykte i gjennomsnitt 28 (SD 16) sigaretter ved oppstart av programmet og 16 (SD 12) ved fødsel. Hos kvinnene som fikk behandling med morfin kunne det ikke testes for sidebruk av opiater, men 5 av 24 hadde synlige injeksjonsmerker. Antall sigaretter per dag for denne gruppen var 31 (SD 23) ved programmets start, og 15 (SD 8) ved fødsel.

**Skader / misdannelser:** Når det gjelder forskjeller i skader/misdannelser mellom ulike behandlingsgrupper så rapporterte Rohrmeister (33) kun totalantall der samlet 7/88 (8 %) barn hadde en medfødt misdannelse: tre barn ble født med hydronefrose, to med ASDII (atrial septal defect), en med klumpfot, og en ble født med hemangioma cavernosum cutaneum. I tillegg ble to barn behandlet intensivmedisinsk med høy alvorlighetsgrad rett etter fødselen. Lejune (26) rapporterte at 26/101 (26 %) nyfødte i metadongruppen ble født med akutt fetal distress mot 45/159 (28 %) i buprenorfingruppen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant: RR=0,91 (0,60-1,38). Totalt hadde 38/101 (38 %) i metadongruppen og 49/159 (31 %) i buprenorfingruppen veksthemming. Heller ikke denne forskjellen var statistisk signifikant: RR=1,22 (0,87-1,72).

## Effekt av metadonbehandling sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling

**Hodeomkrets:** To studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen vedlikeholdsbehandling inkluderte hodeomkrets som utfall uten å finne signifikante forskjeller (20;28). Resultatene av sammenligninger av hodeomkrets følger i tabell v22.

**Tabell v22: Metadonbehandling vs ingen behandling – Hodeomkrets**

| Studie | Metadonbehandling | Ingen behandling |
|---|---|---|
| **Giles 1989** | Gruppe 1: 33 (SD 1,8)<br>Gruppe 2: 33 (SD 2,4) | Gruppe 1: 32 (SD 3,0)<br>Gruppe 2: 33 (SD 2,4) |
| **Lifschitz 1985** | 33 (SD 1,5) | 33 (SD 1,6) |

**Svangerskapskomplikasjoner:** Tre av studiene (20;23;34) rapporterte om svangerskapskomplikasjoner. Resultatene var for heterogene for å trekke ut noen funn.

**Apgarskår:** Kun tre studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling inkluderte apgarskår som utfall (16;24;35). Fajemirokun-Odudeyi (16) rapporterer at ingen av barna av mødre som fikk metadonbehandling hadde apgarskår under syv etter fem minutter, mens 4 % av barna av mødre som ikke fikk behandling hadde apgarskår under syv etter fem minutter. Forskjellen var likevel ikke signifikant. Kyei-Aboagye (24) fant samme apgarskår for begge grupper: åtte etter ett minutt og ni etter fem minutt. Stimmel (35) rapporterte at blant 79 nyfødte av mødre som mottok behandling var apgarskår etter ett minutt 8,4 (SE 0,2) og etter fem minutter 9,6 (SE 0,1). Hos de 49 nyfødte av mødre som ikke mottok behandling var tilsvarende apgarskår etter ett minutt 7,6 (SE 0,4) og etter fem minutter 9,0 (SE 0,3), men forskjellen var ikke signifikant.

**Type fødsel:** Tre studier som sammenlignet metadonbehandling med ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling inkluderte opplysninger om type fødsel (16;20;31), men de analyserte ikke forskjellene og forekomstene av ulike fødsler varierte. Fajemirokun-Odudeyi (16) fant at 16/54 (30 %) gravide som fikk metadonbehandling fødte med keisersnitt, sammenlignet med 11/47 (23 %) for kvinnene uten behandling. Giles (20) rapporterte at 11/58 (19 %) gravide som fikk metadonbehandling fødte ved keisersnitt. Blant kvinnene som ikke mottok medikamentell behandling fødte 7/26 (37 %) ved keisersnitt.