

Har legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet konsekvenser for barna?

Sammendrag

Bakgrunn. Legemiddelassistert rehabilitering ble innført i Norge i 1998 som ledd i behandlingen av opiatavhengige. De siste ti år er det født ca. 150 barn under slik rehabilitering.

Materiale og metode. Ved Haukeland universitetssykehus ble det i en sjuårsperiode født 15 barn av i alt ti mødre under legemiddelassistert rehabilitering. Barna er fulgt opp ved Barneklivnikken.

Resultater. Seks av barna ble i svangerskapet kun eksponert for opiat. Åtte ble i tillegg eksponert for benzodiazepiner, heroin eller cannabis. Barna hadde lavere fødselsvekt enn landsgjennomsnittet. 14 av de 15 barna utviklet neonatal abstinens-syndrom, i ti tilfeller behandlingskrevende. To ble rammet av plutselig, uventet spedbarnsdød. Ved oppfølging hadde seks av 13 barn normal psykomotorisk utvikling. Fem barn hadde varierende grad av forsinket psykomotorisk utvikling og to hadde symptomer på hyperkinetisk atferdsforstyrrelse. Fem barn ble plassert i fosterhjem.

Fortolkning. Barn av kvinner i legemiddelassistert rehabilitering utgjør en høyrisikogruppe sammenliknet med barn av kvinner uten rusmisbruk. I nyfødtperioden var neonatal abstinens-syndrom vanlig komplikasjon. I denne studien var symptomer på hyperkinetisk atferdsforstyrrelse og forsinket psykomotorisk og språklig utvikling vanlig forekommende. For barn som i svangerskapet ble eksponert for opiat og sidemisbruk syntes det å være stor risiko for utviklingsforsinkelse og atferdsforstyrrelser. Mange av barna ble, til tross for rehabiliteringstiltak rettet mot den biologiske moren, plassert i fosterhjem.

Lisbeth Sandtorv
Hallvard Reigstad
Sidsel Bruarøy
Irene Elgen
Liv Marie Lægred
liv.marie@bof-nett.no
Barneklivnikken
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Legemiddelassistert rehabilitering er en behandlingsform hvor pasienter med langvarig opiatmisbruk tilbys langtidsvirkende opiat (metadon/buprenorfin) som del av behandlings- og rehabiliteringstiltak. Etter en treårig prøveordning i Oslo ble legemiddelassistert rehabilitering innført i 1998 som et landsdekkende tilbud for opiatavhengige i Norge.

For at en person skal kunne inkluderes i denne typen rehabilitering må visse kriterier være oppfylt: Søkeren må være over 25 år, langvarig avhengighet av opiat (oftest heroin) må dokumenteres og annen rusfri behandling skal være prøvd. Det utarbeides nye retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering som forventes å bli gjort gjeldende i løpet av 2009. Per 14.1. 2008 var det 4 400 personer under legemiddelassistert rehabilitering i Norge, om lag en tredel kvinner (1).

Kvinner med aktivt heroinmisbruk har sjelden og uregelmessig menstruasjon og eggløsning. Dette skyldes heroinets effekt på hypofysens regulering av gonadotropinfrigjøringen. Langtidsvirkende opiat har imidlertid en stabiliserende effekt på hypofysen. De fleste vil ha fått regelmessig menstruasjon 6–24 måneder etter start av legemiddelassistert rehabilitering, og det er da lettere å bli gravid. Gravide under slik behandling har dessuten bedre helse og ernæringstilstand enn gravide med aktivt heroinmisbruk (2).

Opiater har lav molekylvekt, krysser lett placentabarrieren og distribueres raskt til fosteret (3). Et foster som eksponeres for opiat, kan bli fysisk avhengig og få alvorlig, behandlingskrevende abstinens i nyfødtperioden. Neonatal abstinens defineres som generelle forstyrrelser både i sentralnervesystemet og i det autonome nervesystemet (4).

I USA begynte man med metadonbehandling til gravide i 1960-årene (1). Det er fortsatt en viss usikkerhet om opiat har fosterskadelige effekter. I flere langtidsstudier er det vist at barn som har vært eksponert for opiat, ikke har større intellektuelle utviklingsavvik, men det er vanlig

med varierende grader av atferdsproblemer (5, 6).

Formålet med denne studien var å kartlegge gravide kvinner under legemiddelassistert rehabilitering i en sjuårsperiode med henblikk på bruk av forskrevne medikamenter og sidemisbruk samt beskrive forekomst av neonatal abstinens og barnas videre utviklingsprofil.

Materiale og metode

15 barn av ti mødre under legemiddelassistert rehabilitering som ble født ved Haukeland universitetssykehus i en sjuårsperiode er inkludert i studien. Data bygger på opplysninger i mødrenes journal ved Kvinneklivnikken og i barnets journal ved Barneklivnikken. For enkelte av barna er det innhentet opplysninger fra helsestasjonen.

Alle kvinnene hadde gått til svangerskapskontroll. Vi innhentet opplysninger om deres bruk av medikamenter som ledd i den legemiddelassisterte rehabiliteringen og eventuelle andre medikamenter forskrevet av lege og notert i svangerskapsjournalen samt resultater av urinprøver. Som sidemisbruk regnes inntak av illegale narkotiske stoffer og bruk av reseptbelagte legemidler som ikke er forskrevet av lege.

Barna ble rutinemessig innlagt ved Barneklivnikken etter fødselen. Apgarskår, svangerskapslengde og vekt, lengde og hodeomkrets ved fødselen ble registrert. Barna ble videre vurdert med henblikk på abstinens ved bruk av et omarbeidet internasjonalt skåringssystem for abstinens (fig 1). Metoden gjør det mulig å gradere abstinenssymptomene objektivt og gi individuelt tilpasset behandling. Det er anbefalt å gi medikamentell behandling dersom tre påfølgende abstinensskårer overskrider 8 (7). Behandling med morfinklorid og antall liggedøgn for abstinensbehandling ble registrert.

Hovedbudskap

- Barn født av kvinner under legemiddelassistert rehabilitering synes å være en sårbar gruppe
- Mange utvikler behandlingskrevende abstinens i nyfødtperioden
- Mange vil ha utviklingsforstyrrelse
- Mange kommer i fosterhjem på tross av omfattende rehabiliteringstiltak

Neonatal abstinens-skår		
Navn:		
Født:		
Symptomer		
Høyfrekvent skrik	2	
Konstant høyfrekvent skrik	3	
Sover < 1 time etter mat	3	
Sover < 2 timer etter mat	2	
Sover < 3 timer etter mat	1	
Hyperaktiv Moro-refleks	2	
Markert hyperaktiv Moro-refleks	3	
Lett skjelving ved berøring	1	
Moderat/alvorlig skjelving ved berøring	2	
Lett skjelving uten berøring	3	
Moderat- alvorlig skjelving uten berøring	4	
Økt muskeltonus	2	
Kløremerker. Hvor?	1	
Myoklonier/sitring	3	
Generelle kramper	5	
Svette	1	
Økt gjesping > 3-4 ganger	1	
Marmorering	1	
Tett i nesen	1	
Nysing > 3-4 ganger	1	
Nesevingespill	2	
Respirasjon samt inndragninger	2	
Økt suging	1	
Dårlig matinntak	2	
Økt gulping	2	
Sprutbrekninger	3	
Løse avføringer - grønnaktig	2	
Vandige avføringer	3	
Total poengsum		
Medisinering (sign.)		
Mer enn 8 poeng = abstinens		

Figur 1 Skjema for skåring av neonatal abstinens

Etter utskrivning fra sykehuset har barna vært fulgt av barnenevrolog med tanke på mental utvikling, språk, finmotorikk, grovmotorikk, atferd, syn, hørsel og vekst. To ble også nevropsykologisk utredet ved fire års alder.

Studien er godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk. Mødrene var muntlig informert om studien.

Statistisk metode bygger på gjennomsnittsberegning og beregning av median. Barn født før 37. svangerskapsuke er tatt ut av materialet før beregning av gjennomsnitt og median for en del variabler. Dette er angitt i teksten der det er aktuelt.

Resultater

Det ble født 15 barn av ti mødre i perioden. To av svangerskapene var tvillingsvangerskap. En av mødrene fødte to og en tre barn under legemiddelassistert rehabilitering.

11 barn ble eksponert for metadon. Mødrene

dose varierte mellom 70 mg og 140 mg per døgn, gjennomsnittlig dose var 106 mg per døgn, median 110 mg per døgn. Samtlige barn utviklet abstinens – med en maksimal abstinensskår som varierte mellom 9 og 18 (skår ikke oppgitt for ett av barna). Sju utviklet abstinens i løpet av de første 1–3 døgn etter fødselen, mens det er mangelfulle data om debuttidspunkt for de øvrige. Åtte ble behandlet med morfinchlorid. Det var ingen sammenheng mellom morens dose og grad av abstinens hos barnet.

Fire barn ble eksponert for buprenorfin. En av mødrene seponerte midlet halvveis i svangerskapet. Hennes barn ble født uten abstinens, det gjaldt ikke de tre andre. Disse tre mødrene brukte buprenorfin 16 mg per døgn da de fødte. Barnas maksimale abstinensskår varierte mellom 16 og 26. Høyeste skår i vårt utvalg er 26 for de to gruppene samlet. Ett av barna viste tegn til abstinens få timer etter fødselen, nøyaktig tidspunkt for

debut er ikke registrert hos de to øvrige. To av barna ble behandlet med morfinchlorid. Der var heller ikke i denne gruppen noen sammenheng mellom morens dose og grad av abstinens hos barnet.

Sidemisbruk, legemiddelbruk, røyk og alkohol

Åtte av barna ble eksponert for sidemisbruk i form av heroin, amfetamin, benzodiazepiner eller cannabis i svangerskapet. Ett av barna ble kun eksponert for cannabis, fire kun for benzodiazepiner. Tre barn ble eksponert for blandingsmisbruk med flere stoffer som ikke var forskrevet av lege. Sidemisbruk ble avdekket gjennom urinprøvekontroller eller ved at mødrene selv fortalte om det.

Fire av barna ble eksponert for antidepressiver utskrevet av lege, tre av disse ble samtidig eksponert for sidemisbruk. Tre barn ble eksponert for antipsykotika, to av disse ble samtidig eksponert for bruk av antidepressiver og sidemisbruk.

Åtte av mødrene, som fødte 12 barn, oppga at de røykte. Det mangler opplysninger om røyking fra en mor med ett barn. Alle sa de ikke brukte alkohol under svangerskapet.

Nyfødtperioden og videre utvikling

Fem barn ble født før 36. fullgatte svangerskapsuke, herav de to tvillingparene. For de ti barna som ble født i 37. svangerskapsuke eller senere var gjennomsnittlig svangerskapsalder 39 uker, fødselsvekt 3 102 g og hodeomkrets 34,1 cm, og de lå gjennomsnittlig 27,4 dager (spredning 6–88 dager) i avdelingen.

To barn ble rammet av plutselig, uventet spedbarnsdød, 13 barn ble fulgt ved Barneklubben. Gjennomsnittsalder ved siste undersøkelse var 30 måneder. Seks av 13 barn hadde normal psykomotorisk utvikling, men tre av de seks hadde strabisme (fig 2). To barn ble nevropsykologisk utredet etter fire års alder pga. symptomer på hyperkinetisk atferdsforstyrrelse. Fem av barna bodde i fosterhjem.

Diskusjon

Hos denne gruppen gravide under legemiddelassistert rehabilitering var det ingen uventet forekomst av prematur fødsel eller fødselsrelaterte vansker. Gjennomsnittsverden for barnet var ved 25-percentilen, men ingen var intrauterint veksthemmet. Alle barna der moren hadde fått metadon eller buprenorfin frem til fødselen hadde abstinenssymptomer, og to tredeler trengte medikamentell behandling. Det var en påfallende høy forekomst av plutselig, uventet spedbarnsdød, strabisme og forsinket eller avvikende psykomotorisk utvikling. En tredel av barna ble plassert i fosterhjem.

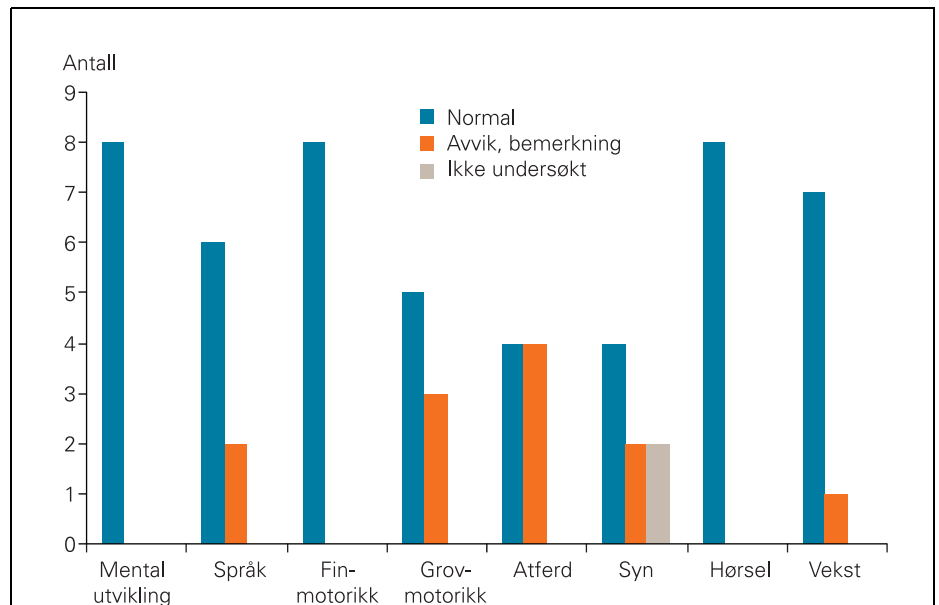
Legemiddelassistert rehabilitering er et etablert behandlingstilbud i Norge for personer med opiatavhengighet. Både metadon og buprenorfin har lengre halveringstid enn he-

roin og gir derfor fosteret mindre abstinens og mindre risiko for intrauterin asfyksi (8). Mødre under slik rehabilitering har bedre ernæringsstilstand, og fosterets vekst påvirkes positivt (9). Noen studier tyder på at hyppighet og alvorlighetsgrad av neonatal abstinens-syndrom er lik for metadon og buprenorfin og at det ikke er doseavhengig (10).

I denne studien utviklet alle barn av mødre som brukte metadon eller buprenorfin under hele svangerskapet neonatal abstinens. Brown og medarbeidere avdekket ved urinprøvekontroll før fødselen sidemisbruk hos de fleste kvinner i metadonbehandling, i tillegg til at tre firedeler av barna utviklet neonatal abstinens-syndrom (11). To av tre mødre i vår studie brukte psykotrope stoffer i tillegg til metadon eller buprenorfin, og alle barna utviklet abstinens. Forskjellen i hyppighet av neonatal abstinens kan muligens forklares av den betydelige lavere metadondose mødrene i Brown og medarbeideres studie brukte. På grunn av sidemisbruk blir det vanskelig å vurdere den reelle risikoen for abstinens forårsaket av metadon/buprenorfin.

Den vanligste nevrologiske komplikasjonen hos barn eksponert for narkotiske stoffer er neonatal abstinens-syndrom (4, 7). Rus-eksponerte fostre utvikler avhengighet, og dette gir barnet abstinens kort etter fødselen. Neonatal abstinens-syndrom er en tilstand som karakteriseres av dysfunksjon i både sentralnervesystemet og det autonome nervesystemet. Dette fører til søvnforstyrrelser, irritabilitet, respirasjonsproblemer, ernæringsproblemer og symptomer fra mage-tarm-kanalen, i form av oppkast og diaré. Barn av mødre som bruker metadon eller buprenorfin, utvikler vanligvis abstinens 1–7 døgn etter fødselen. Alvorlighetsgraden kan variere. Uten behandling kan tilstanden bli livstruende (7). Alle barn i denne studien utviklet neonatal abstinens-syndrom, og to av tre måtte behandles. Abstinensliknende symptomer med irritabilitet, hyperaktivitet, ernæringsvansker og søvnproblemer etter eksponisjon for opiat kan vare i opptil seks måneder (4). Dette vanskeliggjør samhandling med barnet og gir et dårlig utgangspunkt for tilknytning. Det er viktig at omsorgspersoner er godt kjent med disse barnas sårbarhet og spesielle behov.

Ingen av de metadon- eller buprenorfin-eksponerte barna i denne studien hadde ytre misdannelser. Det foreligger heller ingen data, verken fra humane studier eller dyreforsøk, som tyder på at eksponisjon for opiat gir økt risiko for misdannelser (12). Derimot har Hu og medarbeidere i in vitro-studier på humane føtale hjerneceller vist at hyppigheten av apoptose er økt fire ganger i hjerneceller eksponert for opiat sammenliknet med ikke-eksponerte hjerneceller (13). Dette kan kanskje forklare den økte frekvensen av plutselig, uventet spedbarnsdød som foreligger ved opiateksponering. To barn (13 %) ble rammet av dette – begge



Figur 2 Utviklingsprofil hos åtte barn født etter uke 37 av mødre under legemiddelassistert rehabilitering. Gjennomsnittsalder er 30 måneder

var eksponert for metadon i svangerskapet. Selv sammen med andre faktorer, slik som mors røyking, sovestilling m.m., er dette et høyt tall. Insidensen av plutselig, uventet spedbarnsdød for 2006 var i Norge 0,4/1 000 levendefødte. Flere andre studier har også vist økt forekomst av spedbarnsdød hos opiateksponerte barn, og barn av metadonbrukende mødre hadde høyest risiko (14).

Halvparten av barna i denne studien hadde varierende grad av forsinket psykomotorisk og språklig utvikling eller symptomer på hyperkinetisk atferdsforstyrrelse. I studier av to år eller eldre barn av rusmisbrukende mødre ble det ikke funnet sikkert forsinket psykomotorisk utvikling (15). I studier av barn av mødre som har brukt metadon i kombinasjon med andre psykotrope stoffer, ble det imidlertid funnet generelt forsinket kognitiv utvikling og flere atferdsmessige problemer (5, 6).

Med nye undersøkelsesteknikker har interessen for opiater eventuelle skader på hjernens utvikling økt de siste årene. I en finsk undersøkelse av sju nyfødte eksponert for buprenorfin var det ingen strukturelle forandringer eller tegn på hypoksisk-ischemiske skader ved MR (16). Walhovd og medarbeidere undersøkte med volumetrisk MR ti barn eksponert for heroin og fire barn eksponert for blandingsmisbruk og sammenliknet disse med 14 kontrollbarn uten slik eksponisjon (17). De eksponerte barna hadde mindre hjernevolum og tynnere cerebral cortex og cerebellar hvit substans. Hjernens kjerner var generelt mindre, spesielt påfallende var dette hos de barna som hadde vært eksponert for opiat. Dette kan muligens forklare de kognitive og atferdsmessige vanskene noen barn strever med.

Flere kvinner vil bli inkludert i legemid-

delassistert rehabilitering etter de nye retningslinjene fra 2009 for slik behandling. Ifølge Welle Strand regner man at det årlig vil bli født ca. 20 barn av kvinner under legemiddelassistert rehabilitering i Norge (National and international experts' conference. Substitution treatment and pregnancy and the follow-up of the families the following years. Konferanse Holmenkollen Park Hotell Rica 12.–14. november 2007). I denne studien ble det i Hordaland gjennomsnittlig født tre barn under slik rehabilitering per år, noe som basert på folketall skulle tilsvare 30 barn årlig i Norge.

Konklusjon

Mer enn halvparten av barna født av kvinner under legemiddelassistert rehabilitering blir eksponert for sidemisbruk og bruk av legemidler under svangerskapet. Dette tallet er større enn forventet. Disse barna synes å være en sårbar gruppe. Nesten alle utvikler behandlingstrengende abstinens i nyfødteperioden. Mange vil ha utviklingsforstyrrelser. På tross av omfattende rehabiliteringstilbud kommer mange av dem i fosterhjem.

Vi takker Trond J. Markestad for verdifull hjelp ved utarbeiding av manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Sosial- og helsedirektoratet. Rusmidler, opiatretninglinjer. www.shdir.no [21.8.2008].
2. Nasjonalt kompetansesenter, MAR Øst. Veileder for medikamentassistert rehabilitering til gravide rusmiddelmissbrukere. Oslo: MAR Øst, 2001.
3. Blynick G, Inturrisi CE, Jerez E et al. Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 617–21.

>>>

4. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 1998; 101: 1079–88.
5. Ornoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicol Lett* 2003; 140–41: 171–81.
6. Hans SL. Developmental consequences of prenatal exposure to methadone. *Ann NY Acad Sci* 1989; 562: 195–207.
7. Finnegan LP, Connaughton JF jr., Kron RE et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2: 141–58.
8. Lichtblau L, Sparber SB. Opiate withdrawal in utero increases neonatal morbidity in the rat. *Science* 1981; 212: 943–45.
9. Glantz JC, Woods JR. Cocaine, heroin, and phencyclidine: obstetric perspectives. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 279–301.
10. Berghella V, Lim PJ, Hill MK et al. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 312–7.
11. Brown HL, Britton KA, Mahaffey D et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 459–63.
12. Zuckerman B, Brown E. Maternal substances abuse and infant development. I: Tsang R, red. *Handbook of infant mental health*. New York: Guilford Press, 1993: 143–58.
13. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR et al. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology* 2002; 42: 829–36.
14. Kandall SR, Gaines J, Habel L et al. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr* 1993; 123: 120–6.
15. Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ et al. Prenatal drug exposure: effects on neonatal and infant growth and development. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8: 357–62.
16. Kahila H, Kivitie-Kallio S, Halmensmäki L et al. Brain magnetic resonance of infants exposed prenatally to buprenorphin. *Acta Radiol* 2007; 48: 228–31.
17. Walhovd KB, Moe V, Slinning K et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage* 2007; 36: 1331–44.

Manuskriptet ble mottatt 19.2. 2008 og godkjent 21.8. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.