

Langtidseffekter hos barnet ved bruk av metadon/buprenorfin (og andre opioider) i svangerskapet

Report II – Consensus Conference OMT and pregnancy

Report II – Consensus Conference OMT and pregnancy: Langtidseffekter hos barnet ved bruk av metadon/buprenorfin (og andre opioider) i svangerskapet

Utgitt: 06/2017

Publikasjonsnummer:

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling psykisk helsevern og rus
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Forfattere: Lena Midtlyng og Gudrun Høiseth, avdeling for rettsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Oslo, Norge

FORORD

The Norwegian Directorate of Health has commissioned in all 6 different reviews/reports to be made for the «Norwegian Consensus Conference on Opioid Maintenance Treatment in Pregnancy», which is being organised in Oslo 13.-14. June 2017.

This report is the second in the series and will be presented by the author on June 14. 2017 at Holmenkollen Park Hotel.

INNHold

FORORD	2
INNHold	3
SAMMENDRAG NORSK	5
SUMMARY - ENGLISH	7
1. MANDAT	9
1.1 Oppdrag gitt fra Helsedirektoratet	9
1.2 Presisering av oppdraget (per e-mail etter at mandatet ble gitt)	9
2. METODE	10
Inklusjons- og eksklusjonskriterier:	10
3. KORTFATTET PRESENTASJON AV FØDSELSFUNN ETTER EKSPONERING FOR OPIOIDER I SVANGERSKAPET	13
4. SYSTEMATISK OVERSIKT: EFFEKTER HOS BARNET (FRA MÅNEDER TIL ÅR ETTER FØDSEL)	16
4.1 Oversikt over alle inkluderte primærstudier og deres viktigste resultater	16

INNHold

4.2	Samlet evidens fra primærstudier	24
4.3	Evidens fra review-artikler	27
4.4	Konfunderende faktorer	27
4.5	Hvilken forskning mangler på området	29
5.	KONKLUSJON	31
6.	REFERANSER	32
6.1	37	
6.1.1		37
7.	M	37

SAMMENDRAG NORSK

Mål

Denne rapporten fokuserer på langtidsutfall (fra måneder til år) hos barn etter eksponering for primært metadon og buprenorfin, men også andre opioider, under graviditet.

Metoder

En systematisk gjennomgang ble utført ved søk i databasene MedLine, Embase og andre. 1666 artikler ble identifisert, og 141 originale forskningsartikler ble videre vurdert etter vurdering av tittelen. Etter vurdering av abstraktet ble 58 originale fulltekststudier tatt med i rapporten. I dette sammendraget blir ordet "opioider" brukt, men de fleste registrerte studiene omfatter hovedsakelig mødre behandlet med primært metadon og buprenorfin.

Resultater og diskusjon

Data angående effekter av opioideksponering under graviditet på kognitive og psykomotoriske effekter hos barna er motstridende. Noen studier (ca. 20) indikerer en klar negativ effekt av opioideksponering under graviditet på psykomotoriske og kognitive ferdigheter, så vel som andre parametere som f.eks. visuell funksjon, immunologisk status og total barnedødelighet. Andre studier (ca. 17) har noen effekter på langsiktig utfall, men resultatene ligger fortsatt innenfor normal rekkevidde, eller statistisk signifikans er ikke nådd. Effekter har også delvis forsvunnet når resultatene er korrigert for samfunnsøkonomiske faktorer. Endelig finner noen studier (ca. 11) ikke noen negative effekter på barna etter opioideksponering under svangerskapet. I noen grad kan noe mindre effekter av buprenorfin sammenlignet med metadon forventes i henhold til litteraturen. Negative effekter på visuelle funksjoner er dokumentert, med mindre konfliktresultater.

De mest interessante konfunderende faktorene på dette området er samtidig bruk av andre stoffer, særlig illegale rusmidler som amfetamin og cannabis. Dette er forsøkt korrigert for i statistiske analyser, men vil allikevel affisere resultatene. I tillegg vil de mødre som bruker opioider under

SAMMENDRAG NORSK

svangerskapet være eksponert for andre faktorer som kan virke negativt på barns utvikling, som for eksempel feilernæring og infeksjoner.

Den viktigste fremtidige forskningen på dette området er langtidsresultater hos barn eksponert for metadon/buprenorfin i svangerskapet, men under kontrollerte tilstander, dvs. alle faktorer med unntak av bruk av metadon/buprenorfin ville være lik kontrollgruppen av narkotikafrie, gravid mødre. Forskning så langt gir heller ikke svar på hvordan de langsiktige resultatene ville vært hos hvert enkelt barn dersom metadon og buprenorfin ble seponert under svangerskapet.

SUMMARY - ENGLISH

Aim

This report focuses on long term outcome (from months to years) in children after exposure to primarily methadone and buprenorphine, but also other opioids, during pregnancy.

Methods

A systematic review was performed by search in the databases MedLine, Embase and others. 1666 articles were identified and 141 original research articles were further considered after assessment of title. After assessment of the abstract, 58 original full text studies were included in the review. In this summary, the word “opioids” are used, but most included studies primarily include mothers exposed to methadone or buprenorphine.

Results and discussion

The data regarding effects of opioid exposure during pregnancy on the cognitive and psychomotor effects in the children are conflicting. Some studies (approximately 20) indicate a clear negative effect of opioid exposure during pregnancy on psychomotor and cognitive skills as well as other parameters as e.g. visual function, immunological status and overall child mortality. Other studies (approximately 17) find some effects on long term outcome, but results are still within the normal range, or statistical significance is not reached. Effects also partly vanish when results are corrected for socioeconomic factors. Finally, some studies (approximately 11) do not find any negative effects on the children after opioid exposure during pregnancy. To some degree, somewhat less pronounced effects of buprenorphine compared to methadone could be expected according to the literature. Negative effects on visual functions are documented, with less conflicting results.

The most important confounding factors in the research on this field are the simultaneous use of other drugs, especially illegal drugs like amphetamines and cannabis. This is tried corrected for in the analyses, but affect a large proportion of the results. Also, the mothers using opioids during

SUMMARY - ENGLISH

pregnancy suffer from other factors potentially negatively associated with long term outcome of the children, like malnutrition, infectious diseases and others.

The most needed further research is long term outcome in children exposed to methadone/buprenorphine during pregnancy, but during controlled conditions, i.e. all factors except the use of methadone/buprenorphine would be equal to the control group of drug free pregnant mothers. The research so far also does not answer how the long term outcomes would be in each child if methadone and buprenorphine was tapered during pregnancy.

1. MANDAT

1.1 Oppdrag gitt fra Helsedirektoratet

Are there any short-term or long-term harm which is documented for children who have been exposed to methadone/buprenorphine or other opioids (regular use over some period of time) in pregnancy?

Primarily, the effect of exposure to methadone/ buprenorphine/other opioids alone should be documented. Other treatment modalities, such as treatment without opioids/tapering of opioids in pregnancy may be used as a comparison.

Please document the relevant prenatal and postnatal confounders in the research accounted for (smoking, other substances, socioeconomic status etc.)

Which are the research gaps?"

1.2 Presisering av oppdraget (per e-mail etter at mandatet ble gitt)

- Det skal gis kun en kortfattet oppsummering av fødselsfunn (ikke systematisk litteraturgjennomgang på dette området).
- Hovedfokus på effekter fra noen måneder opptil flere års alder hos barnet. Systematisk litteraturgjennomgang gjøres på dette temaet.
- I tillegg til metadon/buprenofin kan studier angående særlig heroin inkluderes, eksempelvis kodein er ikke aktuelt for denne litteraturgjennomgangen.

2. METODE

Folkehelseinstituttet, Område for rettsmedisinske fag, nå OUS, Avdeling for rettsmedisin, mottok søk gjort av Biblioteket ved Folkehelseinstituttet. Litteratursøk ble gjort av bibliotekar ved Folkehelseinstituttet.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Hva er spørsmålet som litteratursøket er ment å besvare?	Spørsmålet i PICO format				Kjente relevante studier
	Population (pasient)	Intervention (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)	
Gravide og opioider	Gravide Svangerskap	Opioider, inkl. buprenorphine og methadone		Liste med utfall godkjent av bruker	

Følgende søkestrategi ble brukt:

1	exp Pregnancy Trimesters/ or exp Pregnancy/ or Pregnant Women/ or Prenatal Care/	853895
2	(pregnan* or prenatal* or "ante natal" or antenatal or perinatal or gravidity).tw.	555219
3	1 or 2	999787
4	Opiate Substitution Treatment/ or analgesics, opioid/ or buprenorphine/ or methadone/ or Opioid-Related Disorders/	54593
5	(opioid* or opiate* or algopan? or biopon? or cofapon? or laudanon? or laudanum or laudopan? or nepenthe or omnopon? or opial or opon or oposal or pavon or tetrapon?).tw.	92473
6	(buprenorphin* or buprenorfin* or Buprenex or Prefin? or Subutex or Temgesic or Buprex or "6029 M" or 6029M or RX6029M or anorfin? or belbuca or buprin? or butrans or "cl 112 302" or "cl 112302" or "cl112 302" or cl112302 or finibron? or lepetan or "nih 8805" or nih8805 or norphin? or norfin? or pentorel or transtec or "um 952" or um952).tw.	5814
7	(methadon* or Biodon? or Dolophin? or Metadol or Symoron or Methadose or Methex or Phenadon? or Physepton? or Phymetor or Phymet or Amidon? or Methaddict or adanon or algidon? or algolsyn? or algoxale or althosé or amidosan? or "an 148" or an148 or anadon or butalgin? or deamin? or depridol? or diaminon? or dianon? or dolafin? or dolamid or doleson? or dolmed or dorex or dorexol? or eptadon? or fenadon? or gobbidon? or heptadon? or heptanon? or "hoe 10820" or hoe10820 or ketalgin or mecodin or mepecton? or mephenon? or metadon* or metasedin? or methaforte mix or miadon? or moheptan or pallidon? or polamidon? or polamivet or polamivit or sinalgin or westadon?).tw.	14931
8	("bunavail" or "suboxone" or "zubsolv" or naloxonebuprenor*).tw.	124
9	or/4-8	122582
10	(outcome assessment or risk assessment or temperament* or sleep* or attention* or memory or cognitive* or cognition* or developmental problem* or developmental disorder* or child development disorder* or neuropsycholog* or psychomotor* or behavior?r* disorder* or impairment or neonatal abstinence syndrome*).tw.	1162749
11	3 and 9 and 10	739
12	(pregnancy problem* or pregnancy complication* or pregnancy outcome* or birth weight or infant disease* or fetus disease* or prenatal exposure*).tw.	77386
13	9 and 12	474
14	11 or 13	1067
15	animal/ not (animal/ and human/)	4636436
16	14 not 15	935
17	(editorial or letter).pt.	1428482

Antall treff i forskjellige databaser:

1. 865 (755 uten interne dubletter) (Medline)
2. 808 (782 uten interne dubletter) (Embase)
3. 930 (WoS)
4. 48 (Cinahl)
5. 266 (78 cochrane, 39 other, 132 trials, 1 method, 1 tech.ass og 15 eco)
6. 40 (Epistemonikos)

Prosess med vurdering av artikler:

Alle artikler ble gjennomgått og sortert etter rapport-utarbeiderenes beste skjønn.

- **Totalt antall treff: 1666** (+1299 som ble slettet av biblioteket pga dubletter ol)
 - Sortert ut og kastet i første runde: 1411
- **Videre til runde 2** (etter vurdering av tittel):
 - (Reviews (hatt lav terskel for å ta med videre): 115)
 - Originalartikler: 141
- **Videre til runde 3** (etter vurdering av abstract):
 - Originalartikler: 58
 - (Reviews: 13)

Review-artikler leses, men tas ikke med i systematisk oversikt. Systematisk oversikt baserer seg på originalartikler.

3. KORTFATTET PRESENTASJON AV FØDSELSFUNN ETTER EKSPONERING FOR OPIOIDER I SVANGERSKAPET

De vanligste grunnene til at gravide bruker opioider er rus (hovedsakelig heroin), substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin, og smertelindring (eks. morfin, oksykodon, kodein og fentanyl). For kvinner som misbruker heroin eller behandles med metadon/buprenorfin vil fosteret i de aller fleste tilfeller eksponeres under hele svangerskapet. I forbindelse med behandling av heroinoverdoser og substitusjonsbehandling benyttes også de opioide antagonistene nalokson og naltrekson.

Samlet sett assosieres bruk av opioider i svangerskapet med et dårligere miljø for fosteret, økt forekomst av tidlig-fødsler, reduksjon i ulike vekstparametere hos den nyfødte, økt sykkelighet og dødelighet, og økt forekomst av abstinenser (se under). Opioider antas å ikke ha teratogene effekter (føre til fostermisdannelser), men den tilgjengelige forskningen er relativt liten. I en retrospektiv studie av metadonbehandlede kvinner rapporterte Cleary (Cleary, Donnelly et al. 2011) en økt risiko for betydelige medfødte avvik. Det må imidlertid gjøres flere studier på dette området før en kan konkludere.

Den mest rapporterte og best beskrevne effekten av opioideksponering i fosterlivet er forekomsten av neonatalt abstinenssyndrom (NAS) hos de nyfødte.

Nyfødte som har vært eksponert for opioider i fosterlivet har 45-97 % sannsynlighet for å utvikle neonatalt abstinenssyndrom (NAS). NAS skyldes effekter på sentralnervesystemet, det autonome nervesystemet, mage- og tarmsystemet og respirasjonssystemet, og krever i mange tilfeller til dels omfattende behandling. De nyfødte er svært irritable med høyfrekvent gråting, nysing, diaré og dårlig søvnmonster. Rask pust er vanlig. Ammingen påvirkes også med febrilsk og ukoordinert suging. Stort vekttap sees til tross for høyt inntak av næring.

Tidspunkt for og varigheten av NAS reflekterer hvilket opioide som har vært brukt, med en raskere inntreden og påfølgende reduksjon i symptomer etter eksponering for heroin, som har kort halveringstid, sammenliknet med mer langtidsvirkende metadon og buprenorfin. En tofasisk NAS kan sees etter bruk av både metadon og heroin (Jones and Fielder 2015).

Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin i kombinasjon med tett oppfølging av mødrene reduserer faren for bruk av heroin og dermed overdose. I tillegg gir denne behandlingen en betydelig økning av fødselsvekten og reduksjon i risikoen for sykdom sammenliknet med nyfødte av heroinmisbrukere som ikke er behandlet (Kandall 1999, Kandall, Doberczak et al. 1999). Sammenliknet med stoff-frie kontroller er imidlertid substitusjonsbehandling vist å være assosiert med dårligere utfall for de nyfødte når det gjelder utviklingsparametere som fødselsvekt, lengde og hodeomkrets (Brown, Britton et al. 1998).

Hulse og medarbeidere har i to metaanalyser vist at fødselsvekten går ned og sannsynligheten for spedbarnsdødelighet øker (Hulse, Milne et al. 1997, Hulse, Milne et al. 1998) når mødrene bruker både heroin og metadon. Det er mulig at dette ikke bare skyldes stoffene selv, men også er et resultat av ulike faktorer knyttet til kvinnes livsstil og atferd. Andre finner ikke at denne kombinasjonen medfører noen endring av fødselsvekt eller forekomst av tidlig-fødsler sammenliknet med metadon alene (Buckley, Razaghi et al. 2013).

I en metaanalyse fra 2014 viser Brogly og medarbeidere (Brogly, Saia et al. 2014) at buprenorfineksponerte barn hadde noe bedre vekstparametere (vekt, lengde, hodeomkrets) ved fødsel sammenliknet med metadoneksponerte. Det samme ble funnet i en norsk kohort-studie (Welle-Strand, Skurtveit et al. 2013).

Når det gjelder NAS kan det se ut som om buprenorfin gir noe svakere symptomer og kortere varighet sammenliknet med metadon (Jones, O'Grady et al. 2010), og dermed krever mildere behandling og kortere sykehusopphold (Thomas, Fullerton et al. 2014). Det er imidlertid også studier som ikke finner noen forskjell i graden av abstinenssymptomer mellom metadon og buprenorfin (Jones, Harrow et al. 2010). Dette til tross for at Jones og medarbeidere i en av de samme studiene rapporterte at nyfødte eksponert for buprenorfin trengte mindre og kortere behandling for NAS sammenliknet med metadoneksponerte.

4. SYSTEMATISK OVERSIKT: EFFEKTER HOS BARNET (FRA MÅNEDER TIL ÅR ETTER FØDSEL)

4.1 Oversikt over alle inkluderte primærstudier og deres viktigste resultater

Tabell 1. Inkluderte primær-studier (n=58) som omhandler lang-tids effekter på fosteret (fra noen måneder til flere år etter fødsel) etter bruk av metadon/buprenorfin/andre opioider i svangerskap

Studie	Populasjon (barn av)	Resultat
Newman et al 1975 (Newman, Bashkow et al. 1975)		Eneste utfallsmål er hvor mange mødre som fortsatt var i metadonprogrammet etter fødsel. Relevant funn: ingen forskjell i mortalitetsrate til sammenlikning med New York (USA)-befolkning (korrigert for etnisitet).
Strauss et al 1976 (Strauss, Starr et al. 1976)	Metadonbrukere (n= 60) sammenliknet med rusfri (n= 53). Sosioøkonomisk sammenliknbare. Ikke kontrollert for ev. sidebruk av andre rus-/legemidler.	Bayley Scales of Infant Development ved 3, 6 og 12 mnd alder. Høyere frafall over tid i metadongruppen. Alle barn normal score, men i metadongruppen signifikant og progressiv reduksjon i psykomotorisk ytelse. Sign. forskjell i psykomotorisk indeks mellom gruppene ved 12 mnd alder.
Finnegan et al 1978 (Finnegan and Reeser 1978)		Tas ut da den viser kun fødselsfunn.
Olsen et al 1978 (Olsen, Lees et al. 1978)		5 barn av metadoneksponerte mødre hadde nedsatt ventilatorisk respons på CO etter gjennomsnittlig 21,5 dager.
Strauss et al 1979 (Strauss, Lessen-Firestone et al. 1979)	Oppfølging ved 5 årsalder av barn fra Strauss 1976.	Ingen forskjell i kognitiv eller perseptuell utførelse ved 5 års alder, men begge grupper under normal for alder.

Wilson et al, 1979 (Wilson, McCreary et al. 1979)		Tas ut da vanskelig å tolke resultater, kontrollgruppe mulig med noe metadon-bruk
Chasnoff et al 1980 (Chasnoff, Hatcher et al. 1980)	Metadonbrukere (n=15). Alle brukte heroin ved unnfangelse, overgang til metadon ila 1./tidl. 2. trimester.	Bayleys Scale of Development: normal v. 3 mnd (n=12). Nedgang til nedre normalområde v. 6 mnd (n=6).
Wilson et al 1981 (Wilson, Desmond et al. 1981)	Metadonbrukere (n=39), heroinbrukere (n=29, 30 barn), og rusfrie (n=57, 58 barn). 65% av met.brukerne brukte også heroin ila svangerskapet. Met.dose <60 mg/dg hos alle utenom én (som brukte 90 mg/dg)	Oppfølging 1,5+3+6+9+12 mnd. Vekst og hodeomkrets: ingen sign. forskjeller. Bayleys development test 9 mnd alder: mental (MDI): normal i alle grupper. Fysisk (PDI): metadonbarn lavere score enn heroin-barn, og sign. lavere enn barn av rusfrie. Nedre normalområde. Finmotorikk: metadon og heroinbarn dårligere enn rusfri. Oppmerksomhet: sign. dårligere hos metadonbarn.
Bernstein et al 1984 (Bernstein, Jeremy et al. 1984)	Longitudinell studie, del II. Metadonbrukere (n=17) sammenliknet med ikke-opioidbrukere (n=23).	Bayleys score ved 4 mnd alder + interaksjonsanalyse mor/barn (Infant Behaviour Record, IBR). Mye til felles med Brazelton scale (abstinensskala)). Met.barn lavere motorisk score, dårligere fin- og grovmotorikk. Ingen sign. forskjeller på interaksjon fra barnets side, men mor dårligere. Høy spenning (tension) og høyt aktivitetsnivå med dårligere sosial fungering og interaksjon. Særlig hvis spenning>aktivitet. Flere met.barn enn kontrollbarn i denne gruppen. Fant at metadondose/grad av NAS ikke var forbundet med outcome i testene.
Chasnoff et al 1984 (Chasnoff, Schnoll et al. 1984)	Fulltekst ikke tilgjengelig i Norge. Sammenlignet metadon-eksponerte med eksponerte for ikke-narkotiske stoffer og stoff-frie kontroller.	Bayleys score normal ved 12 mnd alder.
Marcus et al 1984 (Marcus, Hans et al. 1984)	Metadonbarn (n=16) og rusfrie (n=23). Del II av longitudinell studie.	Oppfølging 4 + 8 + 12 mnd for motorikk og oppmerksomhet (Bayleys Scale). Resultat: uavhengig av andre risikofaktorer var motorisk koordinasjon dårligere hos met.barn ved 4 mnd kontroll, og oppmerksomheten dårligere hos met.barn ved 12 mnd kontroll. Barn fra ressursvake familier med i utgangspunktet dårlig motorisk score i mnd 4 fortsatte å prestere dårlig utover den alderen. Per se trolig svært begrenset

		teratogen effekt av metadoneksponisjon in utero på effektmålene. Mest miljøfaktorer.
Suffet & Brotman 1984 (Suffet and Brotman 1984)	219 med 220 barn i metadonprogram. 8,8 % var met.fri ved fødsel, 8,8% hadde met.dose >40 mg/dag ved fødsel, resten hadde 5-40 mg/dg.	Bayleys Scales v. 3+6+12+18+24 mnd alder. Scorer innen normalområdet stort sett. MDI reduseres gjennom 2. leveår (12 til 24 mnd), særlig hos guttebarn, hvor den også korrelerer negativt med mors met.dose i svangerskapet. Dødeligheten hos barna tilsvarende lokalbefolkningen. Lavere dødelighet enn barn av rusmisbrukere som ikke fikk behandling.
Lifschitz et al 1985 (Lifschitz, Wilson et al. 1985)	Heroin-brukere (n=25) sammenlignet med metadon-brukere (mange brukte også heroin) (n=26) og rus-frie (n=41)	Gjennomsnittlig General Cognitive Index lik i gruppene ved 3-5 års alder, men flere med lav score i heroin-gruppe (56%) (p<0.01). 35% med lav score i metadon-gruppe og 22% i kontroll.
Chasnoff et al 1986 (Chasnoff, Burns et al. 1986)	Metadoneksponerte (n=51) sammenlignet med eksponerte for andre rusmidler og kontroller.	Vekt/høyde som kontroller ved 9 mnd alder, men hodeomkrets lavere. Bayley som kontroller ved 2 års alder.
Kaltenbach & Finnegan 1987 (Kaltenbach and Finnegan 1987)	Metadonbarn (n= 105) og rusfri kontroller (n=63)	Bayley (kun MDI) + utvidet nevrologisk undersøkelse ved 6 mnd alder. Ingen sign. forskjeller i MDI eller nevrostatus, begge grupper innen normalområdet, alle barn normal nevrostatus.
Davis & Templer 1988 (Davis and Templer 1988)	Barn 6-15 år (mean 8 år) av foreldre i LAR (metadon) hvor mor brukte met i svangerskap, n=28 (50% jenter). Metadoneksponerte (mono) n=12 Kontroll: barn 6-15 år (mean 11 år) hvor mor bodde sammen med mann i LAR (metadon), aldri-bruker av psykoaktive stoffer selv, barn friske. n=28 (50% jenter).	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; Bender-Gestalt; Quick Neurological Screening Test; Burks Behaviour Rating Scales. Korrigert for alder. Resultat: ruseksponerte barn sign. lavere poeng på performance og Full-Scale IQs. Egen tabell hvor metadon sammenliknes med heroin: ingen forskjeller mellom gruppene.
Rodning et al 1989 (Rodning, Beckwith et al. 1989)	Rusbrukere (n=18), de fleste blandingsmisbruk (kokain, heroin, metadon, PCP) og dessuten sidebruk av cannabis, alkohol, tobakk. Kontrollgruppe: n=57 høyrisikobarn (lav utdanning, mange alenemødre, lav inntekt) og etnisk sammenliknbar gruppe, alle	Ved 13 mnd alder (korrigert for prematuritet): Rusgruppe: urevidert Geselltest (minus grovmotorikk, da det ikke inngår i Bayleys). Kontroller: Bayleys Dev. Score Skal være sammenliknbare ifølge tidl. studie. + begge grupper observert i fri lek, scoret for

	premature (mean 31 uker), alle <2000 g ved fødsel, alle minst 3 døgn ventilasjonshjelp.	fire typer lek. Resultat: Begge grupper innen normalområdet, men rusgruppen sign. lavere utviklingsscore (Gesell/Bayley, $p > 0.05$). Betegnet lekeadferden som atypisk for barn i den alderen, og sammenlikner med lek sett hos barn med nedsatt nevrologisk funksjon (neurological impairment).
Van Baar et al 1989 (van Baar, Fleury et al. 1989)	Heroin, metadon og kokain-brukere (n=35) sammenlignet med rus-frie kontroller (n=37)	Ingen signifikante forskjeller ved 1 års alder på nevrobiologisk utvikling
Johnson et al 1990 (Johnson, Glassman et al. 1990)	Metadon-eksponerte mødre sammenlignet med rus-frie kontroller	Nedsatt utvikling ved 36 mnd alder hos metadon-eksponerte, men ved stabilt miljø har barna god utvikling (fulltekst ikke tilgjengelig i Norge)
van Baar 1990 (van Baar 1990)	Rusbrukere (n=35), kombibruk metadon, heroin, kokain og andre (primært amfetaminer og beroligende). Kun 2 barn metadon-monobruk. 60 % brukte minst kokain. 9 rusbarn var preterme (korrigert for). Kontroller (n=37) friske barn, vaginal ukomplisert fødsel til termin, ingen misdannelser, ingen harde drugs i sv.skapet. Ganske store sosioøkonomiske forskjeller mellom gruppene.	Nederlandsk variant av Bayley-Scale ved 6+12+18+24+30 mnd. Rusgruppen: vanskeligheter for å forstå og utføre språkoppgaver, forsinket språkutvikling i 2. leveår. Ingen forskjeller i motorikk eller ved non-verbal variant av testen.
de Cubas & Field 1993 (de Cubas and Field 1993)	Metadonbarn (n=20) 6-13 år, selvrapportert ingen heroinbruk i sv.skap. Kontroller (n=20) 6-13 år, sammenliknbare etnisk, sosioøkonomisk, kjønn, moderat bruk av etanol og tobakk i svangerskap (som met.barn).	Stanford-Binet Intelligence Scale (Form L-M); Kaufman Assessment Battery for Children (kognitiv utviklingstest); Roberts Apperception Test for Children (barnets tilegnede kunnskap av fakta, språkkonsepter, skoleferdigheter). Dessuten spørreskjema til foreldre: Achenbach Child Behaviour Checklist (adferdsvansker og kompetanse for barn). Resultat: Intelligens: ingen forskjeller (men barna med NAS scoret sign. dårligere enn de uten NAS). Met.mødre rapporterer dårlig skoleresultater,

		men testresultatene er normale. Achievement: ingen forskjeller foruten i subtesten «Faces and places» hvor met.barn gjorde det dårligere (gjenkjenne kjente fjes og steder). Apperception: metbarn sign. høyere score på blant annet angst og aggresjon. Metbarn større tendens til å avslutte fortellinger uløst. Ellers like resultater. Achenbach: metbarn mer adferdsvansker enn kontroller.
Schneider & Hans 1996 (Schneider and Hans 1996)	Lavdose met.brukere (n=30). De fleste på met før sv.sk. Mange med sporadisk sidebruk i sv.sk. av alkohol, cannabis, diazepam, pentazocine (synt. opioid). Derfor ref. til som «opioidegruppen». Kontroller (n=44), non-drug-exposed, klinikk for kvinner fra lav-innkommethjem	2 års alder, undersøkt evne til konsentrert oppmerksomhet ved frilek. Ingen sign. forskjeller mellom gruppene. Eneste sign faktor var mors IQ.
Vance et al, 1997 (Vance, Chant et al. 1997)	Metadon-brukere (også not sidemisbruk av heroin) (n=43)	Noe lavere vekst enn forventet ved 1 års alder, korrelert til metadondose under svangerskap, men ikke til behov for fenobarbital
Bunikowski et al 1998 (Bunikowski, Grimmer et al. 1998)	Opioider+nikotin (n=34), 22 av disse i met.program, resten ulovlig bruk. Kun nikotin (n=42)	1 års alder. Sign. lavere utviklingskvotient hos opioideksp. Særlig svekket score for motorisk funksjon og intellektuell ytelse. Avdekket mild til alvorlig utviklingssvekkelse hos 9 opioidbarn og 3 kontrollbarn. Nevrologiske anomalier sign. hyppigere hos opioideksponerte, særlig hørsel/tale og intellektuell ytelse. Konklusjon: 1-åringer som har vært eksponert for opioider i svangerskapet har risiko for mild psykomotorisk utviklingsnedsettelse.
Hans et al, 2001 (Hans and Jeremy 2001)	Metadonbrukere (n=33) sammenlignet med rusfrie (n=45)	Dårligere mental og motorisk funksjon ved 2 års alder, særlig knyttet til sosioøkonomiske risikofaktorer
Lester et al, 2002 (Lester, Tronick et al. 2002)		Tas ut da den viser mest kokain-effekter (og kun frem til 1 mnd alder)
Moe 2002 (Moe 2002)	Ikke metadon/bup, men andre opiatere. Rusbrukere (n= 64), som regel blandingsrus (THC,	Sign. forskjeller mellom gruppene ved Bayleys v. 1 årsalder og McCarthy Scale v. 4,5 års alder. Særlig svekket visuell-motorisk og perseptuelle evner. Generell kognitiv index sign. lavere hos ruseksponerte barn.

	benzos, amfetamin, opiater (hovedrusmiddelet til de fleste), noen alkohol. 11 pasienter periodisk bruk av antipsykotika i sv.sk. Alle tobakk. Kun inkl. barn som vokste opp i fosterfamilier Rusfrie (n=52).	
Fundaro 2002 (Fundaro, Figliola Baldieri et al. 2002)	Barn som bor med rusmisbrukende familie (n=19) og adopterte barn (n=19)	Dårligere resultat på nevropsykologiske tester i begge grupper
Lacroix et al, 2002 (Lacroix, Berrebi et al. 2002)		Kun abstract. Tas ut da den bare viser fødselsutfall
Lacroix et al, 2004 (Lacroix, Berrebi et al. 2004)		Tas ut da den bare viser fødselsutfall
Messinger et al, 2004 (Messinger, Bauer et al. 2004)	Opiatbrukere (n=98) sammenlignet med ikke-opiatbrukere (n=1129)	Dårligere psykomotorisk funksjon ved 3 års alder, men ikke signifikant når det korrigeres for fødselsvekt og sosioøkonomiske faktorer
Neu et al, 2004 (Neu, Leighty et al. 2004)	Rusmiddelbrukere (opiater, kokain) (n=225) sammenlignet med rusfrie (n=396)	Immunologiske forandringer (lymfocytter ol) hos rus-eksponerte barn ved 24 mnd alder, men ikke klinisk flere infeksjoner
Seifer et al, 2004 (Seifer, LaGasse et al. 2004)		Tas ut da kun 4% var eksponert for kun opiater
Prandi et al, 2004 (Prandi, Perathoner et al. 2004)		Tas ut da den kun viser kort-tids effekter
Bada et al, 2004 (Bada, Bauer et al. 2004)		Tas ut da det er kun kongress-abstract
Fundaro et al, 2004 (Fundaro, Genovese et al. 2004)	Opiat-eksponerte (n=19) boende med biologisk foreldre og opiat-eksponerte (n=10) boende i fosterhjem	Dårligere resultater på neuropsykologiske tester i begge grupper
Pulsifer et al, 2004 (Pulsifer, Radonovich et al. 2004)	Rus-brukere (heroin/kokain/alkohol) (n=104) sammenlignet med ikke-brukere (n=35)	Ikke signifikante forskjeller i intelligens og skole-modenhet ved 4-5 års alder, men begge grupper under gjennomsnittet

Steinhausen et al, 2007 (Steinhausen, Blattmann et al. 2007)	61 rusmisbrukere	Dårligere intellektuell funksjon enn normalområdet ved gjennomsnittlig 5 års alder, størst effekt av heroin og metadon
Hunt et al, 2008 (Hunt, Tzioumi et al. 2008)	Opiat-brukere (ikke nærmede spesifisert) (n=67) sammenlignet med ikke-brukere (n=44)	Signifikant dårligere funksjon på flere tester mentalt og psykomotorisk ved 3 års alder hos opiat-eksponerte
Sarfi et al, 2009 (Sarfi, Martinsen et al. 2009)	Metadonbrukere (n=35) som ble godt fulgt opp i graviditet sammenlignet med rusfrie kontroller (n=36)	Ingen signifikante forskjeller i søvn-våkenhetsmønster ved 3 mnd alder
Sandtorv et al, 2009 (Sandtorv, Reigstad et al. 2009)	15 metadon-brukere (kun metadon/buprenorfin hos 6 av barna)	Ved opptil 30 mnd alder hadde 6 barn normal utvikling, 5 hadde varierende grad av forsinket psykomotorisk/kognitiv utvikling og 2 hadde symptomer på hyperkinetisk forstyrrelse
Salo et al, 2009 (Salo, Kivisto et al. 2009)	Buprenorfin-brukere (barn bor med biologisk mor, n=7), buprenorfin-brukere (barn bor med fostermor, n=14), ikke-brukere (n=13)	Dårligere kognisjon og språk hos buprenorfin-brukere ved 3 års alder, dårligst hos de som bor med biologisk mor (obs, lite utvalg)
Hamilton et al, 2010 (Hamilton, McGlone et al. 2010)	Metadonbrukere (n=20), sidemisbruk kan ikke utelukkes	Synsfeil hos minst 95%, nystagmus hos 70% (mest hos de som var behandlet for NAS etter fødsel)
Whitham et al, 2010 (Whitham, Spurrier et al. 2010)	Metadonbrukere (n=22), buprenorfin-brukere (n=30) og ikke-brukere (n=33), matchet for alkohol/tobakk	Metadon, men ikke buprenorfin førte til forlenget latenstid (målt med VEP) ved 4 mnd alder
Salo et al, 2010 (Salo, Politi et al. 2010)	Buprenorfin-brukere (n=15), deprimerte mødre (n=15) og rus-frie kontroller (n=57)	Dårligere Bayley-II-score (kognitive funksjoner) hos buprenorfin-eksponerte barn ved ca 8 mnd alder
Walhovd et al, 2012 (Walhovd, Watts et al. 2012)	Metadon-brukere (n=13) og ikke-brukere (n=7)	Endret utvikling av «connective tracts» målt med MR-scan
Kelly et al, 2012 (Kelly, Riede et al. 2012)	1103 metadon-brukere	Ikke signifikant økt dødelighet hos barn født av mødre som brukte metadon sammenlignet med andre fødsler
Konijnenberg et al, 2013 (Konijnenberg and Melinder 2013)	Metadon/buprenorfin-brukere (n=15) og ikke-brukere (n=15)	«impaired goal-directed eye-movements» ved 4 års alder. Ingen forskjell i «visual perception» eller «goal understanding»

Melinder A et al, 2013 (Melinder, Konijnenberg et al. 2013)	Metadon og tobakkbrukere (n=23) og ikke-brukere (n=26)	«Impaired eye-tracking skills» ved 4 års alder
Sundelin et al, 2013 (Sundelin Wahlsten and Sarman 2013)	Buprenorfin-brukere (n=25), ingen kontroll	Problemer med motorisk funksjon, hukommelse og adferd ved 5 års alder
McGlone et al, 2014 (McGlone, Hamilton et al. 2014)	Metadon-brukere (n=81, 90% sidemisbruk), ikke-brukere (n=26)	Synsforstyrrelser, særlig nystagmus ved 6 mnd alder. Ikke relatert til sidemisbruk eller NAS
Konijnenberg et al, 2015 (Konijnenberg and Melinder 2015)	Metadonbrukere (n=24, buprenorfinbrukere (n=11) og ikke brukere (n=31)	Dårligere eksekutive funksjoner hos metadon/buprenorfinbrukere ved ca 4 års alder, men relatert til utdanning hos mor. Selv om lavere nivå var det allikevel innenfor normalområdet
Beckwith et al, 2015 (Beckwith and Burke 2015)	Metadon/buprenorfin/heroin-brukere (n=28) sammenlignet med historiske kontroller	Dårligere språk og kognisjon ved 1-3 mnd alder hos barn med NAS ved fødsel
McGlone et al, 2015 (McGlone and Mactier 2015)	Metadon-brukere (n=81, 73 med sidemisbruk), 50 ikke-brukere	Forstyrrelser i alle testede områder av neurologisk utvikling med 6 mnd alder (målt med Griffiths Mental Development Scales), relatert til sidemisbruk og NAS
Nygaard et al, 2015 (Nygaard, Moe et al. 2015)	Poly-drug brukere (heroin hyppigst) (n=72) og ikke-brukere (n=58)	Lavere IQ opp til 8 års alder, også hos de som var plassert i fosterhjem
Walhovd et al, 2015 (Walhovd, Bjornebekk et al. 2015)	Opioid og poly-drug brukere som ble <i>avgiftet under svangerskap</i> (n=12) og ikke-brukere	Ikke nedsatte kognitive evner eller neuroanatomisk utvikling ved 4,5 års alder, men noe nedsatt synsforstyrrelser
Whitham et al, 2015 (Whitham, Spurrier et al. 2015)	Metadon (n=11), buprenorfin (n=10) og ikke-brukere (n=15)	Ingen affeksjon av VEP ved 3 års alder
Wurst et al, 2016 (Wurst, Zedler et al. 2016)		Ekskluderes da den bare viser fødselsutfall

4.2 Samlet evidens fra primærstudier

Når artiklene som fremkommer i tabell 1 sees under ett ser man at det foreligger forskjellige resultater vedrørende langtidseffekter hos barnet etter eksponering for metadon/buprenorfin/andre opioider under svangerskapet.

Det er vanskelig å kategorisere artikler, da alle har forskjellige mål, populasjoner og tester, men samlet deles allikevel studiene inn i en gruppe som viser negative funn, noe funn og relativt klare funn. Samlet sett er det rundt 11 studier som har hovedsakelig negative funn, det vil si at de ikke finner forskjeller i psykomotoriske tester, kognitive tester eller intelligens hos barn eksponert for metadon/buprenorfin eller andre opioider, sammenlignet med rus-frie. Noen av studiene undersøker også andre forhold, som visuell funksjon, radiologiske forandringer, immunologisk status, dødelighet ol. Et noe større antall, ca 17 studier, må klassifiseres som å ligge i et mellomstykke, der noe utfall finnes, eventuelt lette utfall som ikke er signifikant forskjellige fra kontrollgruppen, eller utfall på noen tester og ikke på andre. Ca 20 studier viser mer klare utfall på kognisjon, psykomotorikk, intelligens og andre parametere, hos barn eksponert for metadon/buprenorfin eller andre opioider. De resterende 10 studier besvarer ikke spørsmålet om langtidseffekter tilstrekkelig. En mer detaljert inndeling i studier med eksempler som henholdsvis viser negative funn, noe funn og relativt klare funn, følger under.

Samlet sett er det noen studier som ikke viser forskjeller fra normalpopulasjon/kontrollgruppe på de undersøkte parameterne (Strauss, Lessen-Firestone et al. 1979, Chasnoff, Hatcher et al. 1980, Kaltenbach and Finnegan 1987, van Baar, Fleury et al. 1989, van Baar, Fleury et al. 1989, Schneider and Hans 1996, Sarfi, Martinsen et al. 2009, Whitham, Spurrier et al. 2010, Whitham, Spurrier et al. 2015). Studien av Whitham et al fra 2010 viste ingen forlenget latenstid hos buprenorfineksponerte barn, men derimot ble forlenget latenstid sett hos metadoneksponerte barn.

Et større antall studier viser noe effekter på de undersøkte parameterne, men effekten blir svakere når det korrigeres for sosioøkonomiske og lignede faktorer (Hans and Jeremy 2001, Messinger, Bauer et al. 2004, Konijnenberg and Melinder 2015). Andre studier viser noe dårligere funksjon hos opioideksponerte barn, men funnene er ikke statistisk signifikante (i noen tilfeller ligger begge grupper innenfor normalområdet) eller gjelder ikke hele gruppen (Lifschitz, Wilson et al. 1985, Rodning, Beckwith et al. 1989, Lifschitz and Wilson 1991, Pulsifer, Radonovich et al. 2004, Konijnenberg and Melinder 2013). I noen studier sees også dårligere funksjon ved noen tester, og normal funksjon ved andre tester, som eksempelvis normal Bayleys utviklingstest ved 9 måneders alder, men nedsatt finmotorikk og oppmerksomhet (Wilson, Desmond et al. 1981). En annen studie konkluderte med at metadoneksponering kan føre til mild nedsettelse av psykomotoriske ferdigheter (Bunikowski, Grimmer et al. 1998). Eksempelvis viste også en annen studie dårligere motorisk kontroll ved 4 mnd alder, mens oppmerksomhet var nedsatt ved 12 mnd alder (Marcus, Hans et al. 1984). En annen studie viste dårligere språk hos metadon-eksponerte, men ikke dårligere motorikk (van Baar 1990). De Cubas et al viste også normal intelligens hos metadoneksponerte barn, men mødre rapporterte dårligere skolerresultater (de Cubas and

Field 1993). Noe dårligere resultater med alder er også vist, som en studie av Suffet et al, som stort sett viste evner i normalområde, men noe synkende prestasjoner frem mot 2 års alder (Suffet and Brotman 1984).

Noen primærstudier viser også mer klare utfall hos barnet fra måneder til år etter fødsel der de var eksponert for opioider i svangerskapet. Dette gjelder særlig mentale/psykomotoriske evner (Bernstein, Jeremy et al. 1984, Davis and Templer 1988, Hunt, Tzioumi et al. 2008, Salo, Kivisto et al. 2009, Sandtorv, Reigstad et al. 2009, Salo, Politi et al. 2010, McGlone, Mactier et al. 2013, Sundelin Wahlsten and Sarman 2013, McGlone and Mactier 2015, Nygaard, Moe et al. 2015, Nygaard, Slinning et al. 2015. Også radiologiske forandringer (målt ved MR) uten kliniske symptomer er vist {Walhovd, 2012 #282). Det er også i økende grad dokumentert synsforstyrrelser av varierende grad hos disse barna (Melinder, Konijnenberg et al. 2013, McGlone, Hamilton et al. 2014), på tross av at en studie ikke viste endring i visual evoked potential (VEP) ved 3 års alder (Whitham, Spurrier et al. 2015).

I den grad det er undersøkt kan studiene tyde på noe bedre langtidseffekter etter eksponering for buprenorfin enn metadon (Whitham, Spurrier et al. 2010).

Det er altså ikke entydige resultater når det gjelder effekter av metadon og buprenorfin på utvikling hos barnet utover neonatalperioden. Årsaker til dette kan være blant annet sidemisbruk av andre rusmidler og andre faktorer ved mødrene som kan ha negative effekter. Dette er kommentert nedenfor. Det er også få studier som undersøker mekanismene bak eventuelle langtidseffekter. Aktuelle mekanismer kan være prematuritet, effekter av stress hos fosteret og vekst-hemming, blant annet.

4.3 Evidens fra review-artikler

Flere studier hevder at det ikke er noen direkte eller klar sammenheng mellom eksponering for metadon/buprenorfin i fosterlivet og kognitiv utvikling eller sosial fungering, og i noen reviewartikler konkluderes det med dette (Kaltenbach and Finnegan 1984, Jones, Heil et al. 2012). Det påpekes derimot at nivåer av kognitiv fungering kan være noe lavere hos metadoneksponerte barn, men den vil allikevel være innenfor normalområdet og statistiske sikre forskjeller kan ikke påvises. Det er også flere enkelt-tilfeller med eksempelvis lav IQ blant metadoneksponerte barn, men på gruppenivå finnes ikke signifikante forskjeller (Rosen and Johnson 1993, Baldacchino, Arbuckle et al. 2014).

Andre mener det kan sees noe langtidseffekter etter metadoneksponering i svangerskapet, men at disse er usikre og at de ikke sikkert kan tilskrives den farmakologiske effekten av metadon alene, men også kan skyldes sosioøkonomiske faktorer (Lifschitz, Wilson et al. 1985{Konijnenberg, 2011 #425, Volkow 2016}).

Det påpekes også at mekanismene for langtidseffekter ikke er undersøkt (Kaltenbach and Finnegan 1984).

4.4 Konfunderende faktorer

Utfordringen når det gjelder tolkningen av studier som ser på langvarige effekter, inkludert kognitive funksjoner, er at de i all hovedsak består av små utvalg, at effektene er relativt moderate og at funnene i mange tilfeller har vist seg vanskelige å kontrollere, særlig for

sidemisbruk og sosioøkonomiske faktorer. De må derfor tolkes med forsiktighet. Enkelte hevder at det ikke er noen direkte sammenheng mellom eksponering for metadon i fosterlivet og senere mental utvikling, men at metadon gjør disse barna mer sårbare for et marginalisert miljø. For å konkludere på dette området må det gjøres flere studier.

Som i resten av befolkningen vil kvinner som bruker lege- og/eller rusmidler i svangerskapet sjelden bruke bare ett stoff. Dette sees eksempelvis ved at en analyse av stoffrelaterte dødsfall i Europa fra 2002 til 2006 viser at de fleste dødsfall omfatter kombinasjoner av flere stoffer, og kun en liten andel skyldes bare ett stoff (EMCDDA, 2009).

Det er ulike årsaker til at samtidig bruk av flere stoffer er så utbredt. Noen ønsker å redusere bieffekter av et annet lege-/rusmiddel, noen vil øke rusopplevelsen, mens andre kombinere ulike stoffer når tilgangen til ønsket stoff er begrenset.

Ut fra kjennskapen til ulike stoffers virkning og andre mål på stoffeffekter, for eksempel risiko for bilulykker, er det forventet ut fra et teoretisk perspektiv at bruk av flere rusgivende stoffer eller avhengighetsskapende legemidler under graviditeten vil øke sannsynligheten for negative effekter hos barnet. Å studere dette i den forstand at effekter av metadon/buprenorfin kan skilles fra effekten av andre rusmidler/legemidler er imidlertid svært utfordrende, noe som gjør at kunnskapen på dette området er mangelfull.

Ulike kombinasjoner vil kunne endre konsentrasjonen og toksisiteten av enkeltstoffer. Dette gjør utfallet uforutsigbart. Som et eksempel kan det nevnes at samtidig bruk av alkohol og kokain er vist å være mer skadelig sammenliknet med stoffene hver for seg, noe som skyldes

at det dannes en toksisk metabolitt, kokaetylen. Samtidig bruk av metadon/buprenorfin og andre sentralt dempende stoffer er fra et teoretisk perspektiv antatt å øke sannsynligheten for negative effekter hos barnet, ved at stoffene forsterker hverandres virkninger.

Selv om bruk av flere stoffer vil være hyppig er det grunn til å tro at en gruppe gravide som behandles med metadon eller buprenorfin vil begrense bruken av andre rusmidler, og også av andre legemidler.

I tillegg til sidemisbruk vil denne gruppen mødre ha en forventet sosioøkonomisk status og andre livsstilsfaktorer som kan være uheldig for barnet. Ernæring og medisinsk status kan være dårligere enn hos personer som ikke bruker rusmidler, og selv om dette forsøksvis korrigeres for i statistiske analyser vil det allikevel kunne representere en potensiell konfunderende faktor. Genetiske faktorer vil også kunne spille inn.

4.5 Hvilken forskning mangler på området

Den samlede forskningen viser at eksponering for opioider (særlig metadon/buprenorfin) kan føre til noe negative langtidseffekter for barnet. Disse trenger ikke å være uttalte og kan også falle innenfor normalområdet, og de trenger heller ikke å gjelde alle individer. Det er derimot ingen studier som viser positiv effekt av opioid-eksponering, og på disse eksponerte barna som gruppe må vi regne med at eksponering for disse stoffene i svangerskapet vil føre til noe negative langtidseffekter.

Det er derfor klart at det beste alternativet er et rusfritt svangerskap. Vi vet derimot ikke hvordan utfallet hos disse barna hadde vært dersom avrusning fant sted i svangerskapet. Seponering av metadon/buprenorfin i svangerskapet kan eventuelt føre til forverring av fosterets miljø i form av økt sidemisbruk, dårligere ernæring ol. Dersom moren klarer å holde seg unna sidemisbruk kan abstinenser hos mor sees. Effektene av alt dette er ikke sikkert besvart i forskningslitteraturen og kan teoretisk være verre enn den farmakologiske effekten av metadon/buprenorfin.

De studiene som mangler før det kan konkluderes med om metadon/buprenorfinbehandling skal finne sted under svangerskap bør sammenligne metadon/buprenorfin-behandlede mødre med rus-frie kontroller under fullstendig kontrollerte betingelser. Et slikt studiedesign vil gjøre at de eksponerte barna ikke vil skilles fra de ueksponerte barna på andre måter enn metadon/buprenorfin-behandlingen. I tillegg mangler studier som undersøker hvordan utfallet er hos barn av mødre som kontinuerer denne substitusjonsbehandlingen med mødre der behandlingen seponeres. Slike studier bør være randomiserte og kontrollerte, og barna bør følges til skolealder. På en slik måte kan det besvares om en seponering av opioider under svangerskap samlet sett er fordelaktig for barnet. Dessverre vil fullstendig kontrollerte studier på dette området være vanskelig å utføre.

5. KONKLUSJON

Det er samlet evidens for at noe langtidseffekter på psykomotoriske evner, kognitive evner og syn kan sees hos noen barn som ble eksponert for metadon/buprenorfin i svangerskapet. Noe av disse effektene vil skyldes samtidig bruk av andre stoffer, samt et dårligere intrauterint miljø og oppvekstmiljø, men hvor stor andel av effektene som skyldes dette, kan ikke sies utfra de utførte studiene. For endelig å besvare dette må mer kontrollerte studier av disse mødrene utføres.

6. REFERANSER

- Bada, H. S., C. Bauer, S. Shankaran, B. Lester, L. LaGasse, A. Das, J. Hammond, C. Gard, L. Wright and V. Smeriglio (2004). "Long-term effects of prenatal exposure to cocaine, opiates and other drugs on childhood behavior problems: The maternal lifestyle study (MLS)." Pediatric Research **55**(4): 373A-373A.
- Baldacchino, A., K. Arbuckle, D. J. Petrie and C. McCowan (2014). "Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis." BMC Psychiatry **14**: 104.
- Beckwith, A. M. and S. A. Burke (2015). "Identification of early developmental deficits in infants with prenatal heroin, methadone, and other opioid exposure." Clinical Pediatrics **54**(4): 328-335.
- Bernstein, V., R. J. Jeremy, S. L. Hans and J. Marcus (1984). "A longitudinal study of offspring born to methadone-maintained women. II. Dyadic interaction and infant behavior at 4 months." American Journal of Drug & Alcohol Abuse **10**(2): 161-193.
- Brogly, S. B., K. A. Saia, A. Y. Walley, H. M. Du and P. Sebastiani (2014). "Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis." American Journal of Epidemiology **180**(7): 673-686.
- Brown, H. L., K. A. Britton, D. Mahaffey, E. Brizendine, A. K. Hiett and M. A. Turnquest (1998). "Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal." American Journal of Obstetrics & Gynecology **179**(2): 459-463.
- Buckley, V., A. Razaghi and P. Haber (2013). "Predictors of neonatal outcomes amongst a methadone- and/or heroin-dependent population referred to a multidisciplinary Perinatal and Family Drug Health Service." Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology **53**(5): 464-470.
- Bunikowski, R., I. Grimmer, A. Heiser, B. Metze, A. Schafer and M. Obladen (1998). "Neurodevelopmental outcome after prenatal exposure to opiates." European Journal of Pediatrics **157**(9): 724-730.
- Chasnoff, I. J., K. A. Burns, W. J. Burns and S. H. Schnoll (1986). "Prenatal drug exposure: effects on neonatal and infant growth and development." Neurobehavioral Toxicology & Teratology **8**(4): 357-362.
- Chasnoff, I. J., R. Hatcher and W. J. Burns (1980). "Early growth patterns of methadone-addicted infants." American Journal of Diseases of Children **134**(11): 1049-1051.
- Chasnoff, I. J., S. H. Schnoll, W. J. Burns and K. Burns (1984). "Maternal nonnarcotic substance abuse during pregnancy: effects on infant development." Neurobehavioral Toxicology & Teratology **6**(4): 277-280.
- Cleary, B. J., J. M. Donnelly, J. D. Strawbridge, P. J. Gallagher, T. Fahey, M. J. White and D. J. Murphy (2011). "Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study." American Journal of Obstetrics & Gynecology **204**(2): 139.e131-139.

Davis, D. D. and D. I. Templer (1988). "Neurobehavioral functioning in children exposed to narcotics in utero." Addictive Behaviors **13**(3): 275-283.

de Cubas, M. M. and T. Field (1993). "Children of methadone-dependent women: developmental outcomes." American Journal of Orthopsychiatry **63**(2): 266-276.

Finnegan, L. P. and D. S. Reeser (1978). "Incidence of mortality in infants born to methadone maintained women." Clinical Research **26**(3): 590A.

Fundaro, C., N. Figliola Baldieri, N. Miccinesi, O. Genovese, C. Rendeli and S. Salvucci (2002). "Prenatal drug abuse exposure: Long-term developmental outcome of child." Acta Medica Romana **40**(1): 69-80.

Fundaro, C., O. Genovese, N. Figliola Baldieri, N. Miccinesi, C. Rendeli, A. Pantanella and S. Salvucci (2004). "Long-term neurodevelopmental outcome of children exposed to illicit substances during pregnancy: The role of home environmental factors." Italian Journal of Pediatrics **30**(2): 118-124.

Hamilton, R., L. McGlone, J. R. MacKinnon, H. C. Russell, M. S. Bradnam and H. Mactier (2010). "Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy." British Journal of Ophthalmology **94**(6): 696-700.

Hans, S. L. and R. J. Jeremy (2001). "Postneonatal mental and motor development of infants exposed in utero to opioid drugs." Infant Mental Health Journal **22**(3): 300-315.

Hulse, G. K., E. Milne, D. R. English and C. D. Holman (1997). "The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight." Addiction **92**(11): 1571-1579.

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

Hunt, R. W., D. Tzioumi, E. Collins and H. E. Jeffery (2008). "Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero." Early Human Development **84**(1): 29-35.

Johnson, H. L., M. B. Glassman, K. B. Fiks and T. S. Rosen (1990). "Resilient children: individual differences in developmental outcome of children born to drug abusers." Journal of Genetic Psychology **151**(4): 523-539.

Jones, H. E. and A. Fielder (2015). "Neonatal abstinence syndrome: Historical perspective, current focus, future directions." Preventive Medicine **80**: 12-17.

Jones, H. E., C. Harrow, K. E. O'Grady, M. Crocetti, L. M. Jansson and K. Kaltenbach (2010). "Neonatal abstinence scores in opioid-exposed and nonexposed neonates: a blinded comparison." Journal of Opioid Management **6**(6): 409-413.

Jones, H. E., S. H. Heil, A. Baewert, A. M. Arria, K. Kaltenbach, P. R. Martin, M. G. Coyle, P. Selby, S. M. Stine and G. Fischer (2012). "Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review." Addiction **107 Suppl 1**: 5-27.

Jones, H. E., K. E. O'Grady, R. E. Johnson, M. Velez and L. M. Jansson (2010). "Infant neurobehavior following prenatal exposure to methadone or buprenorphine: results from the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale." Substance Use & Misuse **45**(13): 2244-2257.

Kaltenbach, K. and L. P. Finnegan (1984). "Developmental outcome of children born to methadone maintained women: a review of longitudinal studies." Neurobehavioral Toxicology & Teratology **6**(4): 271-275.

Kaltenbach, K. and L. P. Finnegan (1987). "Perinatal and developmental outcome of infants exposed to methadone in-utero." Neurotoxicology & Teratology **9**(4): 311-313.

Kandall, S. R. (1999). "Treatment strategies for drug-exposed neonates." Clinics in Perinatology **26**(1): 231-+.

Kandall, S. R., T. M. Doberczak, M. Jantunen and J. Stein (1999). "The methadone-maintained pregnancy." Clinics in Perinatology **26**(1): 173-+.

Kelly, L. E., M. J. Riede, K. Bridgman-Acker, A. Lauwers, P. Madadi and G. Koren (2012). "Are infants exposed to methadone in utero at an increased risk for mortality?" Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology **19**(2): e160-e165.

Konijnenberg, C. and A. Melinder (2013). "Neurodevelopmental investigation of the mirror neurone system in children of women receiving opioid maintenance therapy during pregnancy." Addiction **108**(1): 154-160.

Konijnenberg, C. and A. Melinder (2015). "Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine." Child Neuropsychology **21**(5): 570-585.

Konijnenberg, C. and A. Melinder (2015). "Visual selective attention is impaired in children prenatally exposed to opioid agonist medication." European Addiction Research **21**(2): 63-70.

Lacroix, I., A. Berrebi, C. Chaumerliac, M. Lapeyre-Mestre, J. L. Montastruc and C. Damase-Michel (2004). "Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: first results of a prospective study." Addiction **99**(2): 209-214.

Lacroix, I., A. Berrebi, L. Schmitt, D. Garripuy, M. Lapeyre-Mestre, J. L. Montastruc and C. Damase-Michel (2002). "Buprenorphine high dosage in pregnancy: first data of a prospective study." Drug and alcohol dependence **66 Suppl 1**.

Lester, B. M., E. Z. Tronick, L. LaGasse, R. Seifer, C. R. Bauer, S. Shankaran, H. S. Bada, L. L. Wright, V. L. Smeriglio, J. Lu, L. P. Finnegan and P. L. Maza (2002). "The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants." Pediatrics **110**(6): 1182-1192.

Lifschitz, M. H., G. S. Wilson, E. O'Brian Smith and M. M. Desmond (1985). "Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts." Pediatrics **75**(2): 269-274.

Lifschitz, M. H. and G. S. Wilson (1991). "Patterns of growth and development in narcotic-exposed children." NIDA Research Monograph **114**: 323-339.

Marcus, J., S. L. Hans and R. J. Jeremy (1984). "A longitudinal study of offspring born to methadone-maintained women. III. Effects of multiple risk factors on development at 4, 8, and 12 months." American Journal of Drug & Alcohol Abuse **10**(2): 195-207.

McGlone, L., R. Hamilton, D. L. McCulloch, J. R. MacKinnon, M. Bradnam and H. Mactier (2014). "Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy." British Journal of Ophthalmology **98**(2): 238-245.

McGlone, L. and H. Mactier (2015). "Infants of opioid-dependent mothers: neurodevelopment at six months." Early Human Development **91**(1): 19-21.

McGlone, L., H. Mactier, H. Hassan and G. Cooper (2013). "In utero drug and alcohol exposure in infants born to mothers prescribed maintenance methadone." Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition **98**(6): F542-544.

Melinder, A., C. Konijnenberg and M. Sarfi (2013). "Deviant smooth pursuit in preschool children exposed prenatally to methadone or buprenorphine and tobacco affects integrative visuomotor capabilities." Addiction **108**(12): 2175-2182.

Messinger, D. S., C. R. Bauer, A. Das, R. Seifer, B. M. Lester, L. L. Lagasse, L. L. Wright, S. Shankaran, H. S. Bada, V. L. Smeriglio, J. C. Langer, M. Beeghly and W. K. Poole (2004). "The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age." Pediatrics **113**(6): 1677-1685.

Moe, V. (2002). "Foster-placed and adopted children exposed in utero to opiates and other substances: prediction and outcome at four and a half years." Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics **23**(5): 330-339.

Neu, N., R. Leighty, S. Adeniyi-Jones, C. Diaz, E. Handelsman, G. Kaufman, M. E. Paul, K. Rich, L. Mofenson, J. Pitt, Women and S. Infants Transmission (2004). "Immune parameters and morbidity in

hard drug and human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants." Pediatrics **113**(5): 1260-1266.

Newman, R. G., S. Bashkow and D. Calko (1975). "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 **121**(2): 233-237.

Nygaard, E., V. Moe, K. Slinning and K. B. Walhovd (2015). "Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and polysubstance use." Pediatric Research **78**(3): 330-335.

Nygaard, E., K. Slinning, V. Moe and K. B. Walhovd (2015). "Cognitive function of youths born to mothers with opioid and poly-substance abuse problems during pregnancy." Child Neuropsychology: 1-29.

Olsen, G. D., M. H. Lees, S. C. Schlitt and J. E. Wilson (1978). "Ventilatory control in infants with congenital neonatal methadone dependence: Decreased sensitivity to carbon dioxide." Clinical Pharmacology and Therapeutics **23**(1): 123-124.

Prandi, G., C. Perathoner, A. Soldi, A. M. Bandelloni, C. Martano, M. Mombro, C. Tibaldi and C. Fabris (2004). "Children exposed to opiates in utero: 24 Years' experience." Italian Journal of Pediatrics **30**(2): 113-117.

Pulsifer, M. B., K. Radonovich, H. M. Belcher and A. M. Butz (2004). "Intelligence and school readiness in preschool children with prenatal drug exposure." Child Neuropsychology **10**(2): 89-101.

Rodning, C., L. Beckwith and J. Howard (1989). "Prenatal exposure to drugs: Behavioral distortions reflecting CNS impairment?" NeuroToxicology **10**(3): 629-634.

Rosen, T. S. and H. L. Johnson (1993). "Prenatal methadone maintenance: Its effects on fetus, neonate, and child." Developmental Brain Dysfunction **6**(6): 317-323.

Salo, S., K. Kivisto, R. Korja, Z. Biringen, S. Tupola, H. Kahila and S. Kivitie-Kallio (2009). "Emotional Availability, Parental Self-Efficacy Beliefs, and Child Development in Caregiver-Child Relationships with Buprenorphine-Exposed 3-Year-Olds." Parenting-Science and Practice **9**(3-4): 244-259.

Salo, S., J. Politi, S. Tupola, Z. Biringen, M. Kalland, E. Halmesmaki, H. Kahila and S. Kivitie-Kallio (2010). "Early development of opioid-exposed infants born to mothers in buprenorphine-replacement therapy." Journal of Reproductive and Infant Psychology **28**(2): 161-179.

Sandtorv, L., H. Reigstad, S. Bruaroy, I. Elgen and L. M. Laegreid (2009). "[Substitution treatment of drug addicts during pregnancy: consequences for the children?]." Tidsskrift for Den Norske Lægeforening **129**(4): 287-290.

Sarfi, M., H. Martinsen, B. Bakstad, J. Roislien and H. Waal (2009). "Patterns in sleep-wakefulness in three-month old infants exposed to methadone or buprenorphine." Early Human Development **85**(12): 773-778.

Schneider, J. W. and S. L. Hans (1996). "Effects of prenatal exposure to opioids on focused attention in toddlers during free play." Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics **17**(4): 240-247.

Seifer, R., L. L. LaGasse, B. Lester, C. R. Bauer, S. Shankaran, H. S. Bada, L. L. Wright, V. L. Smeriglio and J. Liu (2004). "Attachment status in children prenatally exposed to cocaine and other substances." Child Development **75**(3): 850-868.

Steinhausen, H. C., B. Blattmann and F. Pfund (2007). "Developmental outcome in children with intrauterine exposure to substances." European Addiction Research **13**(2): 94-100.

Strauss, M. E., J. K. Lessen-Firestone, C. J. Chavez and J. C. Stryker (1979). "Children of methadone-treated women at five years of age." Pharmacology, Biochemistry & Behavior **11 Suppl**: 3-6.

Strauss, M. E., R. H. Starr, E. M. Ostrea, C. J. Chavez and J. C. Stryker (1976). "Behavioural concomitants of prenatal addiction to narcotics." Journal of Pediatrics **89**(5): 842-846.

Suffet, F. and R. Brotman (1984). "A comprehensive care program for pregnant addicts: obstetrical, neonatal, and child development outcomes." International Journal of the Addictions **19**(2): 199-219.

Sundelin Wahlsten, V. and I. Sarman (2013). "Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy." Acta Paediatrica **102**(5): 544-549.

Thomas, C. P., C. A. Fullerton, M. Kim, L. Montejano, D. R. Lyman, R. H. Dougherty, A. S. Daniels, S. S. Ghose and M. E. Delphin-Rittmon (2014). "Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence." Psychiatric services (Washington, D.C.) **65**(2): 158-170.

van Baar, A. (1990). "Development of infants of drug dependent mothers." Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines **31**(6): 911-920.

van Baar, A. L., P. Fleury, S. Soepatmi, C. A. Ultee and P. J. Wesselman (1989). "Neonatal behavior after drug dependent pregnancy." Archives of Disease in Childhood **64**(2): 235-240.

van Baar, A. L., P. Fleury and C. A. Ultee (1989). "Behaviour in first year after drug dependent pregnancy." Archives of Disease in Childhood **64**(2): 241-245.

Vance, J. C., D. I. Chant, D. I. Tudehope, P. H. Gray and A. J. Hayes (1997). "Infants born to narcotic dependent mothers: Physical growth patterns in the first 12 months of life." Journal of Paediatrics and Child Health **33**(6): 504-508.

Volkow, N. D. (2016). "Opioids in pregnancy." Bmj-British Medical Journal **352**: 2.

Walhovd, K. B., A. Bjornebekk, K. Haabrekke, T. Sigveland, K. Slinning, E. Nygaard, A. M. Fjell, P. Due-Tønnessen, A. Bjørnerud and V. Moe (2015). "Child neuroanatomical, neurocognitive, and visual acuity outcomes with maternal opioid and polysubstance detoxification." Pediatric Neurology **52**(3): 326-332.e321-323.

Walhovd, K. B., R. Watts, I. Amlien and L. J. Woodward (2012). "Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers." Pediatric Neurology **47**(1): 1-6.

Welle-Strand, G. K., S. Skurtveit, H. E. Jones, H. Waal, B. Bakstad, L. Bjørko and E. Ravndal (2013). "Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009." Drug & Alcohol Dependence **127**(1-3): 200-206.

Whitham, J. N., N. J. Spurrier, P. A. Baghurst, P. Weston and M. G. Sawyer (2015). "Visual evoked potential latencies of three-year-old children prenatally exposed to buprenorphine or methadone compared with non-opioid exposed children: The results of a longitudinal study." Neurotoxicology and Teratology **52**: 17-24.

Whitham, J. N., N. J. Spurrier, M. G. Sawyer, P. A. Baghurst, J. E. Taplin, J. M. White and A. L. Gordon (2010). "The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials." Neurotoxicology & Teratology **32**(2): 280-288.

Wilson, G. S., M. M. Desmond and R. B. Wait (1981). "Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants: health, developmental, and social implications." Journal of Pediatrics **98**(5): 716-722.

Wilson, G. S., R. McCreary, J. Kean and J. C. Baxter (1979). "The development of preschool children of heroin-addicted mothers: A controlled study." Pediatrics **63**(1): 135-141.

Wurst, K. E., B. K. Zedler, A. R. Joyce, M. Sasinowski and E. L. Murrelle (2016). "A Swedish Population-based Study of Adverse Birth Outcomes among Pregnant Women Treated with Buprenorphine or Methadone: Preliminary Findings." Substance Abuse **10**: 89-97.



Helsedirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 810 20 050

Faks: +47 24 16 30 01

E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no