

# **LEGEMIDDELASSISTERT REHABILITERING FOR GRAVIDE**

**En nasjonal prospektiv studie**

**Brittelise Bakstad**

**Masteroppgave i helsefagvitenskap**

**Seksjon for helsefag, Det medisinske fakultet**

**Juni 2008**



**UNIVERSITETET  
I OSLO**

## FORORD

Denne masteroppgaven har artikkelform med norsk tillegg. Oppgaven er bygget opp slik at den første delen plasserer artikkelen tematisk og metodisk og peker på hensiktsmessigheten med forskningsspørsmålene. Det er særlig lagt vekt på å belyse studiens relevans for norske forhold. I metodedelen beskrives mer utfyllende hvordan studien er gjennomført. Videre følger artikkelen ”Opioid maintenance in pregnancy, occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome - a national prospective study”. Avslutningsvis diskuteres de helsefaglige implikasjoner i lys av studien og feltets kliniske nedslagsfelt.

Denne studien omhandler gravide i Legemiddellassistert rehabilitering (LAR) i Norge og omfatter 38 kvinner med termin mellom januar 05 og januar 07. Alle er intervjuet på eller i nærheten av deres hjemsted og det har blitt mange reiser på kryss og tvers i Norge. Jeg vil først og fremst takke LAR- pasientene for deres gjestfrihet og genuine ønske om å bidra til ny kunnskap på feltet. Uten dem ville ikke dette arbeidet ha vært mulig. Dernest vil jeg takke min forskerkollega Monica Sarfi for sitt store engasjement og sin pragmatiske innstilling til å få ting gjort. Takk til kollegaer på Senter for rus og avhengighetsforskning (Seraf) for å ha delt sine faglige kunnskaper og gitt meg uvurderlig støtte underveis. Takk til lege og forskerkollega Gabrielle K. Welle-Strand som har fulgt meg i ti år, og som ga meg muligheten til å jobbe med dette prosjektet. Takk til professor Nina Vøllestad for nyttige innspill gjennom hele prosessen. Sist, men ikke minst, vil jeg takke min veileder professor Edle Ravndal som med sitt utrettelige engasjement og vilje til fremdrift har loset meg gjennom alle faser i forskningsarbeidet.

Artikkelen er sendt inn til tidsskriftet European Addiction Research og er nå under fagfelleevaluering

Oslo juni 2008

Brittelise Bakstad

## SAMMENDRAG

### *Bakgrunn*

Gravide opiatmisbrukere i den vestlige verden har blitt tilbudt Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) siden tidlig i syttiårene. Metadon har vært brukt som medikament i slik behandling siden da, mens buprenorfin har blitt et alternativ de siste årene.

Fra 1996 og til dags dato har ca 145 barn blitt født av mødre i LAR i Norge.

LAR i Norge er et høyterskel - program hvor behandlingen administreres fra regionale sentre. Det sikrer en relativt tett oppfølging i svangerskap og gjennom nyfødtp perioden.

Denne studien gir en oversikt over deskriptive funn relatert til utvalgs karakteristika, illegalt rusmiddelbruk i svangerskapet og nyfødtdata. Videre utforsker studien mulige sammenhenger mellom metadon / buprenorfindose / nikotin og Neonatal abstinenssyndrom (NAS) hos barnet.

### *Metode:*

Etter informert samtykke ble 41 gravide kvinner i LAR i Norge, med termin mellom januar 2005 og januar 2007, innlemmet i en nasjonal prospektiv studie. 38 (81 % av populasjonen) ble intervjuet i siste trimester av svangerskapet og tre måneder etter fødsel. European Addiction Severity Index (Europ-ASI) og et spørreskjema som omhandlet fødselsopplysninger ble brukt. Dataene ble sammenlignet med opplysninger fra sykehusjournalene og urinprøvesvar.

### *Resultater:*

Av de nyfødte hvis mor hadde blitt behandlet med metadon i svangerskapet forekom behandlingstrengende NAS hos 58 % av utvalget, mens det blant de buprenorfineksponerte barna var 67 % som fikk behandlingstrengende NAS.

Det var ingen statistisk signifikant sammenheng mellom metadon / buprenorfin dose i svangerskap og lengde av behandlingsperiode for den nyfødte. Gjennomsnittlig sigarettinntak i svangerskap korrelerte med behandlingsvarighet hos barnet for metadongruppen, men ikke for buprenorfin gruppen ( $p=0.023$ ). Med unntak av en røykte alle kvinnene gjennom hele svangerskapet.

Ulike fødselsutfall var ikke signifikant forskjellig mellom metadon og buprenorfineksponerte nyfødte. Til tross for høy dose metadon hos mor i svangerskap var fødselsvekten hos de metadoneksponerte barna ca 200 g høyere enn i de fleste internasjonale studier. Det var høy

forekomst av keisersnitt hos begge gruppene, over 30 %, hvilket er dobbelt så høyt som i den øvrige befolkningen i samme periode.

*Konklusjon:*

Metadon / buprenorfindose i svangerskap gir ingen prediksjon for hverken forekomst eller varighet av NAS-behandling for den nyfødte i denne studien. I metadongruppen korrelerte nikotinbruk i svangerskap med varighet av NAS-behandling.

## ABSTRACT

### *Background:*

Pregnant opioid users have been offered Opioid Maintenance Treatment (OMT) since the early seventies in the western world. Methadone has had a long history as medication in such treatment. Buprenorphine has been more used in the recent years.

Since 1996 to present approximately 145 children in OMT program in Norway have been born. The Norwegian OMT is a high-threshold program which is regulated by regional centres. This ensures a relatively close follow-up in pregnancy and during the neonatal period. This study provides an overview over descriptive findings related to sample characteristics, drug abuse in pregnancy and neonatal outcomes. Further the study investigates whether methadone/buprenorphine dose and nicotine in pregnancy affect severity of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) within the infants.

### *Methods:*

After informed consent 41 pregnant women from OMT programs in Norway who gave birth in the time span January 2005 until January 2007 were enrolled in a national prospective study. 38 women (81 % of the whole population) were interviewed in the last trimester of pregnancy and three months after delivery. European Addiction Severity Index (Europ-ASI) and a questionnaire which enrolled birth data were used. The data were compared with medical records and urine analyses.

### *Results:*

Treatment requiring NAS occurred in 58% of the methadone exposed and in 67% of the buprenorphine exposed infants.

There was no significant relationship between maternal dose of methadone or buprenorphine in pregnancy and length of treatment for NAS in the infant. Mean number of cigarettes correlated significantly with duration of treatment for NAS in the methadone group ( $p = .023$ ).

All, but one woman, smoked throughout the whole pregnancy.

Birth outcome did not differ significantly between methadone and buprenorphine exposed newborns.

The birth weight in the methadone group was approximately 200 g above international findings despite high doses in pregnancy. In total, there was over 30% C-sections in the

sample, which constitute twice as high a rate as in the Norwegian population in the same period.

*Conclusions:*

In this study maternal methadone / buprenorphine dose did neither predict the occurrence nor the need for treatment of NAS in the infant. In the methadone group nicotine use in pregnancy correlated significantly with the treatment length of NAS.

## **ORDFORKLARINGER**

(Uttrykk som forkortes skrives helt ut første gang de brukes)

MAR: Medikamentassistert rehabilitering

LAR: Legemiddelassistert rehabilitering

Buprenorfin: Syntetisk fremstilt opioid som brukes i behandling av opiatavhengige

Metadon: Syntetisk fremstilt opioid som brukes i behandling av opiatavhengige

Reseptor: Mottaker (bindingssted) for signalmolekyler i cellemembranen eller inne i cellen

Agonist: Et stoff som imiterer effekten av den naturlige mediering fra nervecellene

Sublingual: Under tungen

NAS: Neonatalt abstinens syndrome

Siste trimester: Siste tre måneder i et svangerskap

Homeostase: Opprettholdelse av likevekt, det at visse kroppsfunksjoner (f.eks. blodtrykk, kroppstemperatur, kjemisk sammensetning i kroppsvæsker) holdes konstante ved hjelp av regulerende mekanismer

Europ ASI: European Addiction Severity Index

SIRUS: Statens Institutt for Rusforskning

SERAF: Senter for rus og avhengighetsforskning

## INNHold

Forord .....	2
Sammendrag .....	3
Abstract .....	5
Ordforklaring .....	7
<b>1.0 Bakgrunn</b> .....	9
1.1 Substitusjonsbehandling, innhold og organisering .....	9
1.2 LAR i graviditet, en ny utfordring for hjelpeapparatet .....	11
<b>2.0 Metode</b> .....	15
2.1 Design .....	15
2.2 Utvalg og utvalgsstørrelse .....	15
2.3 Prosedyre for datainnsamling .....	15
2.4 Bruk av kvantitativ metode.....	16
2.5 Statistiske beregninger .....	17
2.6 Instrumenter .....	17
2.7 Validitet og reliabilitet .....	17
2.8 Etske hensyn .....	19
<b>3.0 Artikkel</b> .....	20
3.1 Artikkel .....	20
3.2 Litteraturliste.....	31
3.3 Tabeller .....	35
<b>4.0 Helsefaglige implikasjoner</b> .....	38
<b>5.0 Litteraturliste</b> .....	40
Vedlegg 1: Samtykkeerklæring	
Vedlegg 2: Rapport skjema for graviditet/fødselsopplysninger	
Vedlegg 3: Europ ASI spørreskjema	



## 1.0 BAKGRUNN

### 1.1. Substitusjonsbehandling, innhold og organisering

Substitusjonsbehandling med metadon har vært et alternativ til andre behandlingsformer for opiatavhengige siden midten av 60-tallet i en rekke land. Internasjonalt har også gravide opiatavhengige blitt tilbudt slik behandling siden tidlig i 70-årene (1). I Norge vedtok Stortinget i 1997 at metadonbehandling av opiatavhengige skulle bli gjort tilgjengelig på landsbasis etter gode erfaringer med to forsøksprosjekter i Oslo. Det første prosjektet i 1991 rettet seg mot HIV- positive rusmiddelmissbrukere med langtkommen immunsvikt, det andre startet i 1994 og rettet seg mot 50 rusmiddelmissbrukere med lang opiatkarriere. Prosjektene ble fulgt prospektivt av Statens Institutt for alkohol og narkotikaforskning (SIFA) som rapporterte en rekke gunstige pasientutfall (2;3). Forut for forsøksprosjektene lå en langvarig offentlig diskurs hvor synet på rusmiddelmissbrukeren, og hvorvidt det var rett å tilby en erstatning for dennes avhengighet av heroin, ble debattert. Problemstillingen aktualiserte og utfordret Norges visjon gjennom mange år, anført av tidligere helseminister Karl Evang, om Norge som et rusfritt samfunn. Bruk av et substitutt for heroin, kunne forsvares overfor HIV- positive rusmiddelmissbrukere (som man på den tiden trodde hadde begrenset levetid), vanskeligere var det for noen å godta at ikke ”vanlige” rusmiddelmissbrukere kunne behandles tilstrekkelig innenfor ulike medikamentfrie rustiltak som kollektivene, de terapeutiske samfunn og andre sosialfaglige behandlingsinstitusjoner. Etter de vellykkede utfallene av forsøksprosjektene stilnet debatten, og etter Stortingsvedtaket i 1997 ble Metadonsentre bygget opp i alle de fem helseregionene. En av forutsetningene for modellen var at den ikke skulle fortrenge tilbudet om medikamentfri behandling. I løpet av 1999 hadde alle opiatavhengige i Norge mulighet for å søke LAR uten hensyn til geografi (4) Fra den spede begynnelse med 50 pasienter for ti år siden er det i følge tertiærrapport nå pr.30.04.08 4657 pasienter i LAR i Norge. Gjennomsnittsalderen for LAR- pasientene er 40 år, ca en tredjedel av disse er kvinner med.(5).

Innenfor nevnte periode kom to store rusreformer, som avstedkom store endringer i organiseringen innenfor LAR. Den 01.01.04 ble alle rusmiddelmissbrukere tilkjent pasientrettigheter og rusbehandlingen ble overført fra fylkeskommunen til helseforetakene. I Oslo ble LAR- populasjonen delt i to. De med særskilte behov for somatisk, psykiatrisk eller rusfaglige spesialisttjenester ble overført til helseforetak (HF), mens en gruppe av pasienter

med lang fartstid i LAR forble på kommunalt nivå. Gravide LAR- kvinner ble vurdert til å ha tilhørighet innenfor spesialisthelsetjenesten (HF).

I Norge kjennetegnes denne formen for behandling av opiatavhengighet med en tilnærming utover den rent medikamentelle. Behandlingen innebærer at pasienten blir utredet for sine øvrige problemer, sin fysiske og psykiske helse, sosiale forhold, familie og nettverk etc. Det skal, som en del av inntaksgrunnlaget til LAR, være skrevet en tiltaksplan / individuell plan av sosialsenter og fastlege i samarbeid med pasienten. Planen redegjør for pasientens behov, målsettinger og tiltak. Gjennom hele behandlingstiden skal en ansvarsgruppe regelmessig følge opp pasienten. I tillegg har pasienten sin egen primærkontakt i LAR- systemet.

Ulike syn på avhengighet har alltid preget rusfeltet i Norge. De siste ti årene har den medisinske tilnærmingen fått en stadig større oppslutning. Den nevrobiologiske forskningen har særlig bidratt til større innsikt om avhengighet, og gitt legitimitet for bruk av syntetiske opioider i behandlingen av opiatavhengighet, også hos gravide. Diagnosen rusmiddelavhengighet innebærer at pasientens reseptorsystem tenkes skadet, og at produksjonen av kroppens egne stoffer som endorfin og enkefalin er lav eller fraværende. For å opprettholde en tilstand av ”å føle seg frisk” blir derfor løsningen å tilføre et opioid (metadon/buprenorfin) utenfra.

I Norge brukes to forskjellige opioider i behandlingen av opiatavhengighet. I de første årene var metadon det mest brukte medikamentet i LAR, mens en økende andel nå behandles med buprenorfin. Metadon er en syntetisk fremstilt opioid fullagonist som virker på alle typer morfinreseptorer, og delvis blokkerer for virkning av heroin. Metadon har egenskaper som gjør det enkelt å administrere. I Norge inntas medikamentet utblandet i saft, og grunnet stoffets lange halveringstid er det tilstrekkelig med inntak en gang i døgnet. Når pasienten er opptrappet og stabilisert på medikamentet, gir det liten eller ingen rusvirkning.

Buprenorfin er en partiell agonist, hvilket vil si at den skiller seg fra andre morfinlignende medikament (les metadon) gjennom å gi en såkalt tak- effekt, en avtagende effektøkning ved økende doser (6). Virkningen ligner ellers mye på metadon. I LAR inntas medikamentet sublingualt (resoribletter under tungen) og suges opp i løpet av noen minutter. Medikamentet har kortere halveringstid enn metadon, men lang virketid. Medikamentet inntas vanligvis en

gang i døgnnet, men grunnet dets spesielle tak-effekt kan det være tilstrekkelig med inntak annethvert døgn

## **1.2 LAR i graviditet, en ny utfordring for hjelpeapparatet**

Den første graviditeten i LAR i Norge ble registrert i 1996. Siden den gang er det født ca 145 barn av mødre i LAR. De siste årene har insidensraten ligget på ca. 20 pr. år. Det er grunn til å tro at antallet vil øke i fremtiden all den tid kvinnene lever mer stabile liv etter inntak i LAR og ønske om barn melder seg. De fleste av kvinnene i LAR som føder barn er mellom 30 og 40 år.

De første årene ble alle gravide henvist til ett LAR- tiltak i hovedstaden slik at man kunne samle erfaring og utvikle kompetanse i forhold til tematikken. Det ble fra LAR- tiltakets side etablert en tett oppfølging rundt den enkelte gravide, hvor intervensjoner ble kvalitetssikret, og tjenester fra ulike aktører i helse og sosialvesen ble koordinert. Denne ”utvidete” ansvarsgruppemodellen, utviklet i Oslo, ble nedfelt i veileder for LAR-gravide (7) og har siden vært ”gullstandarden” for intervensjoner rettet mot LAR- gravide i Norge. Modellen bidro til å sikre en tett oppfølging av gravide i LAR gjennom svangerskap, fødsel og i tiden etter fødsel. Den sikret også god kontroll med eventuell rusing i svangerskap.

LAR gjør det mulig for de fleste kvinnene å leve et rusfritt liv og å beholde omsorgen for sine barn. Imidlertid har mange av kvinnene en bakgrunn med en rekke fysiske, psykiske og sosiale problemer som kompliserer en omsorgsrolle. Familiene trenger derfor ofte en spesialisert og tverrfaglig oppfølging og omsorg.

Internasjonale studier av virkninger av metadon/buprenorfin i fosterlivet på barnets fysiske og psykiske helse er utilstrekkelig. Man har ikke kunnet påvise spesifikke utviklingsrelaterte langtidseffekter. Noen studier dokumenterer ulike former for utviklingsvansker hos barna, avhengig av hvilke effektmål som brukes, men de konkluderer med at det er mødrenes fungering som er viktig for barnas utvikling, både når det gjelder problemutvikling og motstandsdyktighet (8).

De fleste nyfødte som har vært eksponert for opiatet i fosterlivet får varierende grad av abstinenser som nyfødte. Både metadon og buprenorfin passerer placentabarrieren hvilket

innebærer at fosteret får vedvarende opioidpåvirkning. Neonatalt Abstinens Syndrom (NAS) medfører at den nyfødte kan få et forstyrret spise- og søvnmønster, redusert evne til temperaturregulering, uro i form av gråt, sitringer, tremor og i alvorlig og ubehandlet tilstand livstruende kramper (9). Nyfødte med NAS skåres etter et skjema hvor man registrerer plager som nevnt over, og behandling av barnet (oftest med morfinklorid) igangsettes ved skåring over en gitt verdi på skjemaet. Det er store individuelle forskjeller når det gjelder omfang og varighet av NAS. De fleste barna trenger imidlertid spesielt tilrettelagt omsorg gjennom skjerming, da abstinensene påvirker barnets evne til å regulere sine indre homeostatiske mekanismer og dets mulighet til å skjerme seg mot ytre stimuli.

Enkeltstudier har funnet at abstinensproblemer i nyfødtp perioden har sammenheng med reguleringsvansker (hvordan barnet forholder seg til og regulerer samspill og inntrykk fra omgivelsene) det første leveåret (10;11)

Dette feltet har gjennom ti år vært preget av uenighet. Tematikken vekker sterke følelser fordi en uskyldig tredjepart blir skadelidende og diskursen har vært preget av fagfolks ulike ståsted i, og uenighet rundt, behandlingen av LAR- gravide. Sentrale uenigheter som hvorvidt det er riktig å fortsette behandling av LAR i graviditet, og om man skal trappe ned mors medikament så mye som mulig i graviditet o.s.v. har preget, og preger, fagfeltet fortsatt.

Før en internasjonal ruskonferanse i 2002 nedsatte derfor Senter for medisinsk metodevurdering (nå Kunnskapssenteret for helsetjenesten) en ekspertgruppe for gjennomgang av internasjonal forskning på området. Gruppen foretok en litteraturgjennomgang av 52 studier om bruk av metadon/buprenorfin i graviditet. Litteraturstudien viser at barn av kvinner som hadde brukt metadon/buprenorfin i svangerskap hadde lavere fødselsvekt enn ikke opioideksponerte barn. Studiene angir videre at barna veier ca. 2800g ved fødsel, og at 60-80 % av barna trenger medikamentell behandling for NAS. Gruppen peker imidlertid på en rekke svakheter ved mange av studiene, og konkluderer med at resultatene i liten grad kan overføres til norske forhold. Eksempelvis nevnes det at tiltakene er mangelfullt beskrevet, demografiske data mangler og det er få beskrivelser av hvordan utvalgene ble foretatt. Gruppen avga en delrapport i 2003, men avsluttet ikke arbeidet (12).

I 2007 bestilte Helsedirektoratet en ny kunnskapsoppsummering fra Nasjonalt kunnskapssenter. Denne rapporten er nå i avslutningsfasen, og vil foreligge i løpet av

sommeren 08. Parallelt utarbeider Helsedirektoratet retningslinjer for gravide i LAR hvor bl.a. denne rapporten vil inngå som en del av kunnskapsgrunnlaget.

Det norske bidraget innenfor forskning på dette feltet er sparsomt. Det er ikke identifisert norske studier vedrørende denne gruppen / tematikken utover et pilotprosjekt foretatt i 2004. Pilotprosjektet, som innhentet data fra 1996-2003 viser at det i denne perioden ble født 56 barn av LAR- mødre i Norge. 42 av disse barna hadde mødre som hadde brukt metadon i svangerskapet, mens 14 hadde mødre som hadde brukt buprenorfin. Resultatene viser at de fleste graviditetene var rusfrie, og at kvinnene kun brukte det forskrevne medikamentet. Det brukes høyere doser i den norske populasjonen sammenlignet med de fleste internasjonale studier. Likevel viser det seg at forekomsten av behandlingstrengende NAS er lavere enn det som er beskrevet i litteraturen. I dette utvalget (N=56) utviklet halvparten av de nyfødte behandlingstrengende NAS(13).

Grunnet den gode organiseringen av de norske LAR- tiltakene er Norge i en særstilling når det gjelder mulighet til å få til valid forskning på denne gruppen, spesielt når det gjelder å isolere LAR- medikamentet fra andre stoffer. Den norske populasjonen av gravide i LAR, har lite misbruk av illegale stoffer i graviditeten i kontrast til mange andre land. Studier hvor ingen andre stoffer enn metadon / buprenorfin blir brukt i svangerskapet er få. Dette henger antagelig sammen med flere forhold. Norge har grunnet de nasjonale reguleringer god oversikt over hvem som mottar LAR og et godt utviklet helsevesen for alle. Som det eneste landet i den vestlige verden, har Norge dessuten en aktiv hjemmel i loven som verner det ufødte liv (Lov om sosiale tjenester 6.2.a). Mulighet for bruk av tvang medfører en relativ sterk kontroll av den gravide LAR- pasienten og dataene fra den norske kohorten blir dermed mindre preget av tilfeldige forhold.

En vanlig oppfatning fra både hjelpeapparat, og de gravide, er at jo lavere dosering av LAR- medikament i svangerskapet, jo mindre abstinens vil den nyfødte få. Denne oppfatningen ligger også ofte som premiss hos forskrivende leger utenfor LAR- tiltakene og har ført til at enkelte gravide kvinner blir trappet uforholdsmessig mye ned på medikamentet i svangerskapet. At gravide i LAR blir rådet til å tåle noen grad av abstinens i svangerskapet er ikke uproblematisk. Man vet at mors abstinens påvirker fosteret og at f. eks en brå nedtrapping kan få alvorlige følger (7). I veilederen utgitt av LAR er anbefalingen at den gravide skal

behandles med laveste effektive dosering, og at hun ofte har behov for en økning av medikament mot slutten av svangerskapet da blodvolumet i kroppen øker mye og legemidlet dermed fordeler seg på større plass. Det gis også anbefaling om i hvilken periode i svangerskapet evt. nedtrapping av medikament bør initieres. Den forskningsmessige usikkerheten på feltet samt de nevnte uenighetene i Norge bidrar til at disse anbefalingene ikke alltid blir fulgt.

Det var derfor av særlig interesse å undersøke en problemstilling knyttet til om det finnes en sammenheng mellom metadon/buprenorfindose i svangerskap og forekomst og varighet av behandlingstrengende NAS hos det nyfødte barnet.

## **2.0 METODE**

### **2.1 Design**

Denne studien er en del av en større studie: *Kvinner som bruker metadon/buprenorfin i svangerskapet. Hvordan går det med mor og barn og hva er den beste hjelpen?* Studien består av tre deler (A, B, C) og er en longitudinell studie av alle gravide kvinner i LAR i Norge og deres barn/familier i perioden 1996-2006. Gruppen blir undersøkt både retrospektivt og prospektivt.

Del B i studien startet i 2004 og danner grunnlaget for masteroppgaven. I denne studien er norske kvinner i LAR med termin fra og med januar 2005 til og med januar 2007 fulgt opp. Gruppen består av gravide kvinner medisinert med to ulike LAR- medikamenter. Gruppen ble intervjuet i siste trimester av svangerskap og tre måneder etter fødsel med en rekke instrumenter. Studien er naturalistisk og har et prospektivt longitudinelt design.

En samtidig prospektiv longitudinell studie ved Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer og Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo, utføres av cand.psychol./stipendiat Monica Sarfi og har samme design og materiale som Del B. I denne studien kartlegges og undersøkes LAR-barna i første leveår m.h.t. psykososial utvikling, samspill og regulering.

### **2.2 Utvalg og utvalgsstørrelse**

Alle gravide i LAR med termin fra januar 2005 til og med januar 2007 ble forespurt om å delta i studien. Dette utgjorde 47 kvinner hvorav seks ikke ønsket deltagelse. Av disse 41 var det to kvinner som aborterte og en som falt ut av studien av personlige årsaker. Data ble innhentet fra 38 kvinner/barn.

Utvalget besto av 84 % av kjente LAR- gravide i Norge (to som aborterte unntatt). Vi er senere gjort kjent med at vi ikke har nådd ytterligere to kvinner i den aktuelle målgruppen. Vårt utvalg har, justert for disse, bestått av 81 % av denne toårs- kohorten.

### **2.3 Prosedyre for datainnsamling**

Før studiens start ble prosjektet gjort kjent for helsepersonell og ansatte i LAR gjennom innlegg på konferanser og på informasjonsmøter i LAR- systemet. På grunn av den særegne organiseringen i Norge kunne vi i denne studien nå de fleste gravide LAR- kvinner gjennom de regionale tiltakene.

Forespørselen ble rettet til aktuelle kandidater via deres kontaktpersoner ved de regionale tiltakene. Et bredt nettverk i hjelpeapparatet var allerede opparbeidet gjennom årelangt arbeid i feltet, noe som viste seg å være en stor fordel i forhold til å skape engasjement for studien og å oppnå kontakt med aktuelle kandidater. Aktuelle kandidater fikk informasjon om prosjektet ved spørsmål om deltagelse. Ved positivt svar ble samtykkeerklæring, som også inneholdt tillatelse for innhenting av epikriser, urinprøvesvar og fødselsdata, levert via kontaktpersonene. Utfylt samtykkeerklæring ble deretter returnert prosjektet før direkte kontakt ble opprettet med deltagerne. På denne måte ble taushetsplikten ivaretatt, samtidig som kvinnen ble spurt om deltagelse av en person de kjente. Etter at kontakten var opprettet ble hver og en av kandidatene intervjuet på deres respektive hjemsted. Første intervju, med unntak av fire som gjennomgikk første intervju rett etter fødsel, fant sted i siste trimester i graviditeten. De fleste ble intervjuet første gang hjemme hos seg selv, og noen få ble intervjuet på deres lokale LAR- senter eller rusinstitusjon. Med unntak av fire tilfeller, ble alle intervjuene foretatt av undertegnede.

Fødselsdata fra kvinnene ble innhentet rett etter fødsel, og nytt intervju ble gjennomført på telefon tre måneder etter fødselen.

Epikriser og barnejournaler ble innhentet fra de aktuelle sykehus, mens serumsvær og urinprøvesvar ble innhentet fra deres aktuelle LAR- sentre /fastleger.

## **2.4 Bruk av kvantitativ metode**

Hovedproblemstillingen i studien var å undersøke hvorvidt det var en sammenheng / ikke sammenheng mellom metadon/buprenorfindose i svangerskapets siste trimester ( hovedsakelig målt siste måned før fødsel) og forekomst og varighet av behandlingstrengende NAS hos det nyfødte barnet. De to gruppene gravide, med ulikt opioid i svangerskapet ble analysert separat i forhold til dose- NAS spørsmålet. Siden ble de to gruppene undersøkt i forhold til eventuelle forskjeller medikamentene i mellom. I tillegg ønsket vi en oversikt over deskriptive data knyttet til ulike utfallsmål som demografi, rusmiddelbruk i svangerskap og fødselsdata.

En kvantitativ metode ble vurdert som velegnet når det gjaldt disse forskningsspørsmålene.



## 2.5 Statistiske beregninger

Til de statistiske beregninger ble SPSS 14.0.2 benyttet.

For å undersøke sammenheng mellom varighet av behandlingstrengende NAS og ulike variabler som dosering av metadon/buprenorfin i svangerskap, samt inntak av sigaretter, ble den ikke-parametriske testen Spearman's Rank Order correlation benyttet. Denne ble valgt da de kontinuerlige dataene ikke oppfylte kravene til normalfordeling.

Kji-kvadrat test ble brukt til å sammenligne kategoriske data. Et signifikansnivå på 5 % ble valgt.

## 2.6 Instrumenter

Europ-ASI (European- Addiction Severity Index) er et standardisert internasjonalt intervju skjema for rusmiddelavhengige som er brukt i siste trimester i graviditet. Dette er et anerkjent intervju brukt over hele verden i rusmiddelforskning. Spørreskjemaet er inndelt i ni deler og kartlegger demografi, fysisk helse, arbeid og forsørgelse, rusmiddelhistorie/avhengighetsgrad kriminalitet, familiehistorie, sosialt nettverk og psykisk helse. Den norske tilpasningen av Europ-ASI er utarbeidet ved Statens institutt for rusmiddelforskning og anvendes både i klinisk arbeid og i rusmiddelforskning i Norge (14).

Rapportskjema ved graviditet / fødsel – for forskningsprosjekt er utviklet av LAR- lege Gabrielle K. Welle- Strand i samarbeid med norske rusmiddeleksperter og barneleger. Kategoriene er harmonisert med internasjonale studier og omfatter bakgrunnsdata, data om medisiner med LAR- medikament og bruk av rusmidler. I tillegg omfatter spørreskjemaet svangerskapsdata og fødselsopplysninger, forekomst og lengde av NAS og amming.

Det ble benyttet strukturerte intervjuer ved begge tidspunktene. Kvinnene ble intervjuet hjemme hos seg selv i graviditet med Europ-ASI og del 1 av ”rapportskjema ved graviditet / fødsel”. Del 2 av dette skjema ble foretatt på telefon tre måneder etter fødselen.

Dataene brukt i denne studien er hovedsakelig hentet fra ”Rapportskjema ved graviditet / fødsel – for forskningsprosjekt”. Noen få variabler er hentet fra Europ-ASI instrumentet.

## 2.7 Validitet og reliabilitet

Validitet oversettes oftest på norsk til gyldighet. Begrepet refererer til hvorvidt det man måler reflekterer det man har til hensikt å måle. Man skiller oftest mellom tre former for validitet:

innholdsvaliditet, kriterievaliditet og begrepsvaliditet (15). I sammenheng med denne studien er det relevant å se nærmere på begrepet innholdsvaliditet da de to andre formene refererer til å undersøke henholdsvis korrelasjon og utfall mellom det aktuelle måleinstrumentet og et annet som måler samme fenomen, noe som ikke er gjort her. Innholdsvaliditet referer til om variablene i et gitt instrument er dekkende for det som skal måles.

I studien er to spørreskjemaer som nevnt brukt; Europ-ASI og Rapportskjema ved graviditet/fødsel. Europ-ASI er oversatt fra USA. Den amerikanske versjonen er validert, men ikke den europeiske og norske oversettelsen. Den norske versjonen av Europ-ASI har vært brukt bl.a. i en stor longitudinell undersøkelse initiert av Statens Institutt for Rusforskning (SIRUS). I nevnte studie ble 482 rusmiddelmissbrukere fra 20 behandlingstiltak fulgt gjennom tre år (16). Instrumentet er således skreddersydd for gruppen og et gyldig verktøy for måling av problemområder som er spesifikke for gruppen rusmiddelmissbrukere. I vår studie ble de 38 kvinnene som ble intervjuet hovedsakelig intervjuet av en person. Fire intervjuer ble dog foretatt av to andre kolleger, også de sertifiserte for bruk av instrumentet. I tillegg til å kjenne det kliniske feltet, krever bruk av instrumentet et to dagers kurs og prøveintervjuing før sertifisering. Opplæringen sikrer en forholdsvis lik bruk og tolkning av instrumentet, noe som øker validiteten.

Når det gjelder det andre spørreskjemaet ” rapportskjema for graviditet / fødselsopplysninger”, så er det som nevnt et egenprodusert skjema brukt kun i den tidligere nevnte pilotstudien. Spørreskjemaet måler imidlertid flest faktiske kontinuerlige variabler som fødselsvekt, lengde, varighet av medisiner og o.s.v., og er dermed ikke like utsatt for store tolkningsfeil. Opplysningene som innhentes i dette spørreskjemaet er også sammenholdt med opplysninger fra føde- og nyfødtejournaler, noe som fører til en dobbeltsjekk av de fleste dataene.

Reliabilitet oversettes på norsk til pålitelighet og omhandler hvorvidt data gir likt resultat når gjentatte målinger foretas under identiske forhold(17). I alle kvantitative undersøkelser vil måleresultatene bestå av både det som faktisk blir målt, og feilkilder. Målefeilene kan ha både usystematisk og systematisk variasjon. Dette henger sammen med forhold hos individet som måles, måleinstrumentet og personen som utfører målingen (18) Det faktum at de fleste intervjuene er foretatt av en person kan ha ført til systematiske feil, noe som kunne vært redusert hvis antall intervjuer var likt fordelt mellom flere intervjuere. På den annen side kan

det at en person har foretatt de fleste intervjuer også øke reliabiliteten gjennom at alle informanter således har fått lik informasjon forut for, og i selve utfyllersituasjonen.

## **2.8 Etiske hensyn**

Etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker ligger til grunn for studien (Helsinki-deklarasjonen).

Det er innhentet tilråding for gjennomføring av studien samt opprettelse av et personregister fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk og fra Norsk samfunnsvitenskaplige datatjeneste. Det er redegjort i søknadene at dataene vil brukes i en masteroppgave ved institutt for sykepleievitenskap og helsefag, avdeling for helsefagvitenskap, Universitetet i Oslo.

Datamaterialet ble oppbevart etter NSD's standard. Direkte personidentifiserende opplysninger som sykehusjournaler og urinprøvesvar eksisterer kun i papirform og blir oppbevart i låst, brannsikkert skap. Datafilene har referansenummer og ingen navnelister ble oppbevart på samme datamaskin som filene.

Gjennom informasjonen de forespurte kvinnene fikk, gikk det frem at deltagelse i studien var basert på frivillighet, og at den enkelte sto fritt til å trekke seg når som helst i forskningsperioden (se vedlegg).

**Opioid Maintenance Treatment (OMT) During Pregnancy: Occurrence and Severity of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS)**

**A National Prospective Study**

Brittelise Bakstad, Monica Sarfi, Gabrielle K.Welle-Strand, Edle Ravndal

University of Oslo, Medical Faculty, Oslo, Norway

**Short title:** Opioid Maintenance Treatment During Pregnancy

**Corresponding author:** Brittelise Bakstad, LAR EAST, Kirkeveien 166, N-0407 Oslo

Telephone: +4723368929, Fax: +4723368901, E-mail: b.e.bakstad@medisin.uio.no

**Key Words:** Pregnancy, NAS, neonatal, withdrawal, agonist, treatment, prospective, follow-up, methadone, buprenorphine

## **Abstract**

### *Background:*

Opioid Maintenance Treatment (OMT) is widely used to treat pregnant women with a history of opioid dependence. This study investigated whether maternal methadone/buprenorphine dose and nicotine use in pregnancy affects the occurrence and duration of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) in the infant.

### *Methods:*

Forty-one pregnant women from OMT programmes in Norway who gave birth between January 2005 and January 2007 were enrolled in a national prospective study. Thirty-eight women (81% of the population) were interviewed in the last trimester of pregnancy and three months after delivery. Data from the European Addiction Severity Index and a questionnaire measuring enrolled birth information were compared with medical records and urine analyses.

### *Results:*

Treatment requiring NAS occurred in 58% of the methadone-exposed and in 67% of the buprenorphine-exposed infants. There was no significant relationship between a maternal dose of methadone or buprenorphine in pregnancy and NAS treatment duration for the infant. Mean number of cigarettes consumed correlated significantly with NAS treatment duration for the methadone group. Birth weight for the methadone group was approximately 200 g above international findings despite high doses during pregnancy.

### *Conclusions:*

Maternal methadone/buprenorphine dose predicted neither the occurrence nor the need for NAS treatment for the infant.

## Introduction

Since the early seventies, pregnant opioid users in a number of countries have been offered opioid maintenance treatment (OMT) [1]. The relationship between methadone consumption and pregnancy outcomes has been relatively well investigated, and methadone is widely recommended for pregnant opioid users. Recently, several studies have investigated buprenorphine treatment in pregnancy, with results that have been promising so far [2;3]. However, one consequence arising from both of these treatments is an increased risk of neonatal abstinence syndrome (NAS) in the newborn. NAS is a generalized disorder characterized by hyperirritability of the central nervous system, gastrointestinal dysfunction, respiratory distress and vague autonomic symptoms such as sneezing, yawning and fever [4]. The severity and duration of NAS requiring pharmacological treatment seems, however, to vary considerably.

According to a 2005 Cochrane review [5], NAS has been found in 48% to 94% of newborns exposed to an opioid in utero. In studies investigating buprenorphine during pregnancy, the occurrence of NAS has varied substantially, although some open-label, controlled studies have found either no NAS or mild NAS in neonates born to mothers taking buprenorphine [2;6]. Findings in the literature regarding the relationship between the maternal dose of an OMT drug (mostly methadone) and the severity of NAS have been inconsistent. Some studies have shown a positive correlation between maternal dose and the severity of neonatal withdrawal [7-13], whereas most studies have found no such association [14-19].

Treatment with an opioid agonist in pregnancy raises some ethical considerations, and the long-term consequences for the child have not been sufficiently explored. This field of research and clinical practice still raises clinical and political issues with regard to recommendations for best practice.

The Norwegian OMT is a high-threshold programme with strict intake criteria regulated by regional centres. The national programme serves as a monopoly for OMT intakes [20]. Furthermore, the Norwegian clinical guidelines recommend high-dose maintenance. Overall, in 2003 the mean dose for all patients in the OMT was 112 mg for methadone and 20 mg for buprenorphine [21].

From 1996 (when the first general OMT became available in Norway) until the present, approximately 145 women in Norwegian OMT programmes have given birth. Pregnant women in these OMT programmes are usually treated and followed up by a multidisciplinary

team, consisting of a physician, social worker and health staff, throughout the pregnancy and for some time following the birth. After delivery, in most cases, the mother and newborn are transferred for admission to a specialized clinic.

Although the Norwegian OMT has been operating since 1998, no systematic research studies from the programme exist that describe treatment outcomes for pregnant women. Consequently, the lack of systematic data and appropriate guidelines may have resulted in varying treatment quality for both pregnant OMT women and their newborn children. This first Norwegian study to systematically investigate pregnant women in OMT programmes and their infants began in 2004.

The main objectives of the study were:

- 1) To describe the characteristics of a national cohort of women in OMT programmes who gave birth during a two-year period.
- 2) To describe birth outcomes for infants exposed to methadone and buprenorphine.
- 3) To investigate the association between maternal OMT dose in pregnancy and the prevalence and duration of NAS treatment.

## **Materials and methods**

### *Participants*

This prospective study's aim was to include all pregnant women enrolled in OMT programmes in Norway who had an expected delivery date between January 2005 and January 2007. All known pregnant women in OMT programmes were invited to participate. Of 47 eligible women, six declined to take part in the project. The most common reason given was that they felt controlled by the staff in their daily OMT treatment, and they did not want any more involvement of professionals in their lives. Of the 41 women who gave their informed consent to take part in the study, two dropped out because of miscarriage and one dropped out for personal reasons. Thus, data were obtained from 38 women, 81% of all women in the target group. Data from two women who received 660 mg and 0 mg methadone in the last trimester, considered outliers, were omitted from the descriptive birth data analyses. Data from one mother–infant pair were also omitted from correlation analyses of drug dose during pregnancy.

The participants were interviewed during the last trimester of pregnancy and three months after delivery. However, four of the included women undertook both interviews after their baby's delivery.

#### *Data collection and instruments*

Data were collected from both personal interviews and individual medical records from hospitals and OMT clinics. The European Addiction Severity Index questionnaire [22] (EuropASI), a validated instrument widely used in addiction studies in Norway and in other European countries, was administered in the last trimester.

In addition, a questionnaire that included pregnancy issues and birth data was administered in both the last trimester and three months after delivery. This questionnaire was developed by OMT physician Welle-Strand following advice from OMT physicians and paediatricians. It contains questions regarding dose in pregnancy, gestational age, complications, obstetric data including birth weight, length, head circumference, Apgar score, onset and duration of NAS, NAS score and NAS medication. Data on Caesarean section and induced delivery are also included.

Most neonates were assessed using the Finnegan neonatal abstinence score [23]. This score consists of three components, central nervous system disturbances, metabolic-vasomotor-respiratory disturbances and gastrointestinal disturbances [24;25]. A mean Finnegan score of eight points or more on three different occasions is the lower limit required for medical treatment [26].

Medical records were collected from thirteen different hospitals for 37 of the 38 women. Urine analyses from 28 of 38 patients were obtained from regional OMT centres and from general practitioners for comparison with self-reported data on drug usage.

#### *Statistical analyses*

A non-parametric test, Spearman's rank order correlation, was used to examine relationships between duration of NAS treatment and the variables, maternal dose and mean number of cigarettes consumed during pregnancy. A Chi-squared test was used to compare categorical data, using a 5% significance level. Analyses and descriptive statistics were computed using SPSS version 14.0.2.



### *Ethics*

The project was approved by the National Committees for Research Ethics and by the Data Inspectorate in Norway.

### **Results**

Of the 38 women included in the study, 26 received methadone and 12 received buprenorphine maintenance. Only two women started in an OMT programme after conception, the majority having already been enrolled in such a programme before conception.

Table 1

#### *Sample characteristics*

Table 1 shows demographic data, obstetric history and current delivery data. Mean age was 32 years (range 23-44 years). The women had a mean OMT history of 31 months (range 3-84 months) and had completed an average of 10.6 years (range 9-15 years) of school attendance. Fourteen women in the methadone group and nine in the buprenorphine group reduced their dose in pregnancy and 17 and eight used split doses, respectively.

There were no significant differences between the methadone and buprenorphine groups with respect to gestational age at delivery. In the methadone group, one premature birth occurred at less than 34 weeks. As shown, the mean daily doses in the month before delivery were rather high, 90 mg (7-260 mg) for methadone and 13 mg (3-24 mg) for buprenorphine.

Table 2

#### *Legal and illegal substance use*

Table 2 shows the self-reported use of legal (two women received prescribed benzodiazepine in pregnancy) and illegal substances during the last trimester of pregnancy. When comparing the self-reported use with urine analyses from OMT centres during the last month of pregnancy, there was agreement in all but one case ( $n = 28$ ).

All except one woman smoked throughout the pregnancy. Mean numbers of cigarettes per day were nine (range 1-20) for the methadone group and 13 (range 7-22) for the buprenorphine group. There was little use of other substances during pregnancy. Two women

in the methadone group and none in the buprenorphine group had consumed an illegal opiate during the last trimester. Six women on methadone, but only one in the buprenorphine group reported some use of benzodiazepines during the last trimester of pregnancy.

According to the self-report data, there was some use of illegal substances, mainly benzodiazepines, before confirmation of pregnancy. After confirmation, the level of substance abuse was low and rather similar to findings in the third trimester.

Cocaine is not a common drug among opioid users in Norway and none of the women reported its use during pregnancy. This was in concordance with the urinary controls.

Table 3

### *Neonatal outcomes*

Table 3 shows the obstetric data. The mean birth weight was close to the expected mean in the general population for smoking mothers: 3150 g (range 2280-4684 g) for the methadone group and 3130 g (range 2280-3830 g) for the buprenorphine group. The head circumference for the two groups was 33.9 and 34.3 cm, respectively. There was one premature birth before 34 weeks in the methadone group, and one child was born with hydrocephalus. Length data was not available for two breech births. The Apgar scores were generally high and there were no differences between the two groups. A substantial number of caesarean sections (above 30%) occurred for both groups.

The numbers of infants treated for NAS were 15 (58%) in the methadone group and eight (67%) in the buprenorphine group. There were no statistically significant differences between the two groups for the occurrence ( $p = .73$ ) and duration of NAS ( $p = .64$ ). The mean number of NAS treatment days was 43 days (range 1-122 days) for the methadone-exposed infants and 37 days (range 4-73 days) for the buprenorphine-exposed infants.

There was a wide range of maternal doses for neonates not treated for NAS in both groups. The maternal dose of the OMT drug did not correlate significantly with duration of NAS treatment for either methadone ( $\rho = 0.51, p = .054$ ) or buprenorphine ( $\rho = -0.41, p = .031$ ). Among infants treated for NAS there was a tendency towards a cluster of  $30 \pm 3$  to 4 days of treatment in the methadone group, while the buprenorphine group showed no such cluster. The mean number of cigarettes consumed per day during pregnancy correlated significantly with duration of NAS for the methadone group ( $\rho = 0.58, p = .023$ ). There was no correlation for the buprenorphine group ( $\rho = -0.128, p = .7$ ).

## Discussion

The main finding from this study was that type of agonist and dosages used do not determine when the occurrence of NAS requires pharmacological treatment, nor do they determine the length of such treatment. Overall, the duration of NAS treatment was long compared with international findings, especially for the buprenorphine group [2;27]. In addition, the treatment duration did not differ significantly between the methadone and the buprenorphine groups. The impact of nicotine use during pregnancy was to increase the duration of NAS treatment. Generally, there was minimal illegal substance abuse during pregnancy in both OMT drug groups.

While our study found no correlation between maternal methadone dose in pregnancy and NAS, some previous studies have found such an association. There is some evidence, according to a 2006 Cochrane review that referenced a study by Strauss [28], that a clinically significant manifestation of NAS is uncommon if the methadone dose during pregnancy is less than 20 mg. We found that NAS did not occur in two infants whose mothers had reduced their methadone dosages to 7 mg and 10 mg during pregnancy. However, when considering the total sample, NAS seemed to appear and disappear rather randomly throughout the whole range of dosages for both maintenance opioids. Absence of NAS requiring treatment in infants exposed to low drug doses may therefore reflect a coincidental finding.

The treatment policy in Norway is to maintain high drug dosages during pregnancy, with some reduction recommended frequently for women whose condition has stabilized. Combined with this strategy, the general characteristics of the national OMT system are high threshold but with a strong focus on rehabilitation offered in addition to the maintenance drugs. This is particularly the case for most pregnant OMT patients for whom extensive follow-up services are offered during pregnancy and in the neonatal period.

Earlier studies found that methadone-exposed children had lower birth weights and head circumferences than newborns who were not exposed to opioids during pregnancy [29]. Chasnoff's prospective study, which examined three groups of infants, found that methadone-exposed infants had significantly lower birth weights and head circumferences compared with both a polydrug group and a control group born to drug-free mothers.

Our study showed that, despite a high maternal OMT dose during pregnancy, birth weight for the methadone group was approximately 200 g above that obtained in most international

studies [30-32]. A similar pattern was found for gestational age. The sample mean in excess of 39 weeks was close to normal, although some prematurity is usually found [33].

Several explanations for this result are possible. The mean birth weight, which is generally high in Norway, was 3500 g in 2006, according to the Medical Birth Registry of Norway. This may in part explain the higher birth weight in our study when compared with other studies. Another explanation could be that most of the pregnant women in OMT programmes in Norway receive extensive treatment during pregnancy. This result agrees with studies showing that enhanced psychological and medical monitoring during pregnancy may improve outcomes such as birth weights and longer gestation times [34;35]. Considering that the mean treatment dose in Norway is higher than most international standards, this finding supports the idea that dose alone is not predictive of neonatal outcome.

The limited drug intake during pregnancy was encouraging and may result from the close multidisciplinary follow up that these vulnerable women received. However, it is also likely that this result reflects a sufficiently high OMT dosage during pregnancy.

Most hospitals used a standardized scale for scoring neonatal abstinence. Most patients received enhanced OMT during pregnancy with frequent urine controls and close contact with health staff. Contrary to other similar studies, only two women were started on OMT during pregnancy [36]. Additionally, the women hardly used illegal substances during their pregnancy and there was little use of alcohol. Other studies have shown an association between nicotine use and NAS, particularly if the number of cigarettes consumed was high [37;38]. We found an association between nicotine and increased length of NAS in the methadone group, but not in the buprenorphine group, despite an almost similar nicotine use during pregnancy. However, the buprenorphine group was numerically smaller.

The children were born at thirteen different hospitals. A reflection of the variation in how much experience each hospital had achieved in this area may be revealed by how long the newborn was treated with morphine chloride. This varied from 1 to 125 days in our sample, and there are reasons to believe that the internal validity, in terms of inter-rater concordance, of the interpretation of a newborn's signs of withdrawal was low. According to the medical records, NAS scoring and measurements were performed by a large number of nurses, and misclassifications may have occurred. There is also a lack of information in some of the medical records, particularly concerning the choice of instruments and scoring. A cluster in treatment periods near about 30 days for methadone may also reflect treatment policy rather

than any direct indication of the severity of NAS symptoms. In studies comparing treatment periods for infants exposed to methadone and buprenorphine, the treatment periods for the latter are usually much shorter [39;40]. Our data indicated little difference in treatment durations for newborns exposed to methadone and to buprenorphine. This may reflect the varying experience of staff at the various hospitals, rather than variations in NAS severity.

The lack of a common methodology for scoring NAS symptoms, and variation in the duration of NAS treatment are well known. At least two studies have addressed similar methodological problems concerning NAS management [41;42]. Both studies, which distributed questionnaires to neonatology divisions in the US, found that there were inconsistent policies in determining the presence of, and treatment for, NAS. In these studies, only half the hospitals had written guidelines for the management of NAS. It is likely that such inconsistencies in guidelines and management are also present in the Norwegian system.

Another indication that local treatment policy might influence treatment was the high number of caesarean sections (C-sections) (above 30% in both groups). A thorough examination of the medical records indicated a tendency towards classifying an OMT pregnancy as a potentially complicated delivery from the beginning. In several cases, there were no other medical indications for a C-section. According to the Medical Birth Registry of Norway, during the last three years, 16% of births in the general population were C-sections. Thus, OMT mothers have twice the chance of a C-section.

Although our study included information about outcomes for almost a complete two-year national cohort of pregnant women and their children, the amount of data was numerically relatively small, particularly for the buprenorphine group. Hence, interpretation of the results must be done with caution. The study's design was observational and included pregnancies and deliveries from throughout the country with varying treatment policies and experiences. There was a high correlation between self-reported and observed drug usage during pregnancy, based on results from urinary tests. There was no indication that the concordance between urinary tests and self-reported drug use should be different amongst the women without test results. The strength of the study was its representativeness, its prospective design and the complete follow-up of participants.

There were no significant differences between women treated with methadone and buprenorphine in both the occurrence and duration of NAS. Furthermore, no correlation between maternal OMT dose in pregnancy and the duration of NAS was found. Pregnant

OMT women in Norway also had a low rate of illicit drug use during pregnancy. Newborn OMT children were found to have quite similar birth outcomes to children born to smoking mothers in the general population. When NAS occurred, the observed treatment duration was relatively long.

This study showed that there is still insufficient evidence to recommend one agonist instead of another for pregnant women. Neither is there support for recommending low dosages of methadone or buprenorphine during pregnancy. Since nicotine use in pregnant methadone patients seems to have had a negative impact in terms of prolonged NAS, pregnant OMT women should be encouraged and motivated to reduce or quit smoking during pregnancy.

Future research is needed to develop validated guidelines for the treatment of pregnant OMT mothers and their infants. Continued focus and a strengthening of the follow-up of pregnant OMT women are recommended.

### **Acknowledgements**

We thank all the patients who participated in this study. Without their contribution, this research would not have been possible. We also thank MD, Thomas Clausen, Professor Nina Vøllestad, Professor Helge Waal and research fellow, Katinka Anchersen, for their frequent scientific advice. We gratefully thank Aker University Hospital for its cooperation during this research. The study was supported financially by the Southeastern Norway Regional Health Authority.

## Reference List

- (1) Finnegan LP, Amass L, Jones H, Kaltenbach K: Addiction and pregnancy. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2005;7:5–21.
- (2) Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, Langer M: Aschauer HN: Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000;95:239–244.
- (3) Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O’Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L: Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:1–10.
- (4) Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L: Opioid dependence during pregnancy. Effects and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:139–151.
- (5) Osborn DA, Jeffery HE, Cole M: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants.[update of *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:CD002059; PMID:12137642]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD002059.
- (6) Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Svikis DS, Haug NA, Jansson LM, Kissin WB, Alpan G, Lantz ME, Cone EJ, Wilkins DG, Golden AS, Huggins GR, Lester BM: Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: Maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:97–103.
- (7) Kandall SR, Doberczak TM, Mauer KR, Strashun RH, Korts DC: Opiate v CNS depressant therapy in neonatal drug abstinence syndrome. *Am J Dis Child* 1983;137:378–382.
- (8) Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJ: Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:175–177.
- (9) Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf NB, Sokal MM: Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:417–424.

- (10) Doberczak TM, Kandall SR, Friedmann P: Relationship between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 1993;81:936–940.
- (11) Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I: Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr* 1991;118:933–937.
- (12) Mayes LC, Carroll KM: Neonatal withdrawal syndrome in infants exposed to cocaine and methadone. *Subst Use Misuse* 1996;31:241–253.
- (13) Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD Jr: Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002;100:1244–1249.
- (14) Berghella V, Lim PJ, Hill MK, Cherpes J, Chennat J, Kaltenbach K: Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:312–317.
- (15) McCarthy JJ, Leamon MH, Parr MS, Anania B: High-dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:606–610.
- (16) Mack G, Thomas D, Giles W, Buchanan N: Methadone levels and neonatal withdrawal. *J Paediatr Child Health* 1991;27:96–100.
- (17) Rosen TS, Pippenger CE: Pharmacologic observations on the neonatal withdrawal syndrome. *J Pediatr* 1976;88:1044–1048.
- (18) Brown HL, Britton KA, Mahaffey D, Brizendine E, Hiett AK, Turnquest MA: Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1998;79:459–463.
- (19) 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. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982;9:383–395.
- (20) Waal H: Merits and problems in high-threshold methadone maintenance treatment. Evaluation of medication-assisted rehabilitation in Norway 1998–2004. *Eur Addict Res* 2007;13:66–73.
- (21) Clausen T, Anchersen K, Waal H: Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008;94:151–157.



- (22) McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M: The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:199–213.
- (23) Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, Emich JP: Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975;12:19–32.
- (24) Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD Jr: Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002;100:1244–1249.
- (25) Lipsitz PJ: A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr* 1975;14:592–594.
- (26) Finnegan LP, Connaughton JF, Jr., Kron RE, Emich JP: Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141–158.
- (27) Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O’Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L: Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:1–10.
- (28) Strauss ME, Andresko M, Stryker JC, Wardell JN: Relationship of neonatal withdrawal to maternal methadone dose. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1976;3:339–345.
- (29) Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ: Polydrug- and methadone-addicted newborns: a continuum of impairment? *Pediatrics* 1982;70:210–213.
- (30) Brown HL, Britton KA, Mahaffey D, Brizendine E, Hiatt AK, Turnquest MA: Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:459–463.
- (31) Kandall SR, Albin S, Lowinson J, Berle B, Eidelman AI, Gartner LM: Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. *Pediatrics* 1976;58:681–685.
- (32) Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD: The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997;92:1571–1579.

- (33) Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S: Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions (GEGA): Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:250–257.
- (34) Chang G, Carroll KM, Behr HM, Kosten TR: Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:327–330.
- (35) Carroll KM, Chang G, Behr H, Clinton B: Improving treatment outcome in pregnant, methadone-maintained women: Results from a randomized clinical trial. *Am J Addict* 1995;4:56-59.
- (36) Schindler SD, Eder H, Ortner R, Rohrmeister K, Langer M, Fischer G: Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. *Addiction* 2003;98:103–110.
- (37) Choo RE, Huestis MA, Schroeder JR, Shin AS, Jones HE: Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:253–260.
- (38) Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD: Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* 1998;93:1033–1042.
- (39) Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, Aschauer H: Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006;101:275–281.
- (40) Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L: Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:1–10.
- (41) Crocetti MM, Amin DDP, Jansson LM: Variability in the evaluation and management of opiate-exposed newborns in Maryland. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:632-637.
- (42) Sarkar S, Donn SM: Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care units: a national survey. *Am Journal of Perinatology* 2006;26:15–17.

Table 1: Baseline characteristics of methadone and buprenorphine mothers

	Methadone		Buprenorphine	
	( <i>n</i> = 26)	SD	( <i>n</i> = 12)	SD
Age (years)	31.9	4.4	31.8	5.5
Mean years of non-prescribed opioid use	9	2.9	7	3.7
Time in treatment (years)	2.6	2.1	2.5	2.1
Education (years)	10.6	2.1	10.6	1.9
Unemployed, <i>n</i> (%)	24 (92.3)		10 (83.3)	
Single mother, <i>n</i> (%)	8 (30)		5 (41.7)	
Mean previous number of children	0.6	0.8	0.7	0.7
Mean previous number of pregnancies	2.04*	2.6	2.2	3.3
Mean gestational age at delivery (weeks)	39.3**	1.6	39.2	2.1
Mean dose at delivery (mg)	90.0***	58.6	13.3	6.3

\* *n* = 24; two omitted due to missing data

\*\* *n* = 25; one omitted due to low gestational age (< 34 weeks)

\*\*\* *n* = 24; outliers on 660 mg and 0 mg methadone omitted

Table 2: Self reported use of legal and illegal substances during pregnancy

	Methadone ( <i>n</i> = 26)*	SD	Buprenorphine ( <i>n</i> = 12)	SD
Cigarettes per day (mean)	9	5.4	13	5.2
Alcohol use during last trimester, <i>n</i> (%)	1 (3.8)**		1 (8.3)	
Opiate use during last trimester, <i>n</i> (%)	2 (7.7)		0 (0)	
Benzodiazepine use during last trimester, <i>n</i> (%)	6 (23)		1 (8.3)	
Amphetamine use during last trimester, <i>n</i> (%)	1 (3.8)		0 (0)	
Cannabis use during last trimester, <i>n</i> (%)	2 (7.6)		0 (0)	

\* One woman who delivered in week 33 is counted in the last trimester

\*\* *n* = 25; one omitted due to missing data

Table 3: Neonatal outcomes for infants exposed to methadone and buprenorphine

	Methadone		Buprenorphine	
	( <i>n</i> = 26)	SD	( <i>n</i> = 12)	SD
Birth weight g *	3150	528	3130	416
Length (cm) **	47.8	2.6	48.5	1,4
Head circumference (cm)				
***	33,9	1	34.3	1.7
Female <i>n</i> (%)	9 (34.6)		9 (75)	
Preterm birth < 37, <i>n</i> (%)	1 (3.8)		1 (8.3)	
Apgar 1 min	8.5	1.2	8.4	1.4
Apgar 5 min	9	0.8	9.1	0.9
Apgar 10 min	9.4	0.8	9.4	0.5
Caesarean section, <i>n</i> (%)	8 (30.8)		4 (33.3)	
Treated for NAS, <i>n</i> (%)	15 (57.7)		8 (66.7)	
NAS treatment start ( <i>n</i> = 13, <i>n</i> = 7)	3	1.7	4	1.2
NAS peak score ( <i>n</i> = 11, <i>n</i> = 9)	11.9	3.9	12.1	3.7
NAS duration (days)	42.8	29.7	37	23.7

\* One premature birth omitted (960 g)

\*\* One premature birth and two breech births omitted due to lack of length data

\*\*\* One premature birth and one infant with hydrocephalus omitted

#### 4.0 HELSEFAGLIGE IMPLIKASJONER

Dette er et nytt felt i Norge. LAR har bidratt til at en gruppe kvinner i større grad både blir gravide og er i stand til å beholde omsorgen for sine barn. Tidligere ville disse kvinnene, hvis de hadde blitt gravide og fortsatt sitt opiatmisbruk, blitt fratatt barnet ved fødsel. Tematikken rundt inntak av stoff i svangerskap og abstinenser er ikke ny og noen sykehus har erfaring med NAS lenge før LAR ble etablert. To doktorgradsavhandlinger (med likt materiale) om prenatal ruspåvirkning i svangerskap og følger for barnas utvikling ble publisert i 2002 og 2003. Disse studiene undersøkte bl.a. barna når de var 4,5 år, og ett av funnene var at det var betydelig atferdsvansker hos barnegruppen selv med en oppvekst i fosterhjem. Mødrene til disse barna hadde hatt et illegalt misbruk av ulike stoffer gjennom deler/ hele svangerskapet (19;20).

Som gruppe skiller mødrene i LAR-studien seg fra disse. De har hatt svært lite illegalt misbruk i svangerskapet, de fleste har vært lenge i LAR før de ble gravide, og har en stabil og ordnet tilværelse. Selv om tilværelsen er ordnet, og kvinnene er under behandling med et lovlig registrert medikament, opplever mange av disse kvinnene stor grad av stigmatisering. Flere av kvinnene forteller om vanskelige opplevelser fra opphold på sykehus og rusinstitusjoner. I vårt rapportskjema for svangerskap og fødselsopplysninger har vi et kvalitativt felt; ” *Ytterligere kommentarer/presiseringer rundt graviditet/fødsel*”, hvor kvinnene kan gi en kort beskrivelse av forhold som er viktige for dem. Kommentarene herfra tyder på at det er uforutsigbarheten og manglende kunnskap hos fagpersonell som er det vanskeligste for kvinnene. Dette ser ut til å opptre både i graviditet, ved føde- og nyfødtafdelinger og i tiden etterpå. Feltet ser ut til å være mye preget av hva man tror og synes, og mindre styrt av faktisk kunnskap. Dette skaper unødig usikkerhet hos de gravide LAR-kvinnene.

I dette prosjektet hentet vi inn journaler fra både føde og nyfødtafdelinger ved 13 av landets sykehus. Et par av sykehusene har opparbeidet seg erfaring til å kunne møte tematikken på en adekvat måte, andre har kun hatt en eller få gravide kvinner i LAR som pasienter. Utfordringene knyttet til vurdering av abstinens spesielt, og generelt til medisinskfaglige forhold rundt den fødende LAR-kvinnen er store. Ved å lese gjennom journalene har vi sett

store forskjeller i forhold som rapportering, grunnlag for skåring av abstinenser hos barnet, behandlingstart og varighet av NAS, medikasjon av mor og barn etter fødsel foruten råd og veiledning til foreldrene om hvordan de best ivaretar et barn som kan ha abstinenser.

Denne studien har fulgt de fleste gravide i LAR i Norge gjennom en to års periode. Det har bidratt til at vi har fått et unikt inntrykk av hvordan det samlede norske helsevesen intervenerer i forhold til disse kvinnene. I tillegg til allerede beskrevne funn kan denne innsikten skape et grunnlag for nye kvantitative og kvalitative forskningsprosjekter rettet mot denne gruppen.

Den overordnede målsetningen med denne studien var å bidra til å gjøre behandling av gravide LAR-kvinner og hennes familie så forutsigbar og enhetlig som mulig. Den ambisiøse målsettingen er ikke nådd med denne studien, men kan være et bidrag inn i å utvikle en konsensus blant helse- og sosialfaglig personell hva angår tilnærmingen til disse kvinnene og deres barn.

## 5.0 LITTERATURLISTE

- (1) Finnegan LP, Amass L, Jones H, Kaltenbach K: Addiction and pregnancy. Heroin Addict Relat Clin Probl 2005; 7:5–21.
- (2) Skretting, A: Evaluering av metadontiltaket i Oslo, del 1: Etablering, inntak av pasienter og forholdet til øvrige behandlingstiltak. Statens institutt for alkohol og narkotikaforskning rapport 1997;4
- (3) Ervik, R: Evaluering av metadonprosjektet i Oslo, del 2: Behandlingsforløp og status. Statens institutt for alkohol og narkotikaforskning rapport 1997;5
- (4) Gurrik T, Haga W, Hole R, Spillhaug G, Waal H: MAR i Norge. Utvikling, utfordringer og perspektiver. Universitetet i Oslo. SKR-rapport 2002;2
- (5) Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevold P.H; LAR i Norge. Universitetet i Oslo. SERAF- rapport 2008;1
- (6) Bachs L.S, Bramnes J.G, Waal H; Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering-hva vet vi i dag? Universitetet i Oslo. SKR-rapport 2001;2
- (7) Welle-Strand G.K; Veileder for medikamentassistert rehabilitering til gravide. Om bruk av metadon og andre opioider i graviditet og barselperiode. Versjon 1. Helse Øst 2001
- (8) Goodman G, Hans S, Cox S.M; Attachment behavior and its antecedents in offspring born to methadone-maintained women. Journal of Clinical Child Psychiatry 1999; 28:58-69
- (9) Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L: Opioid dependence during pregnancy. Effects and management. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:139–151.
- (10) Greenspan S.I; Regulatory Disorders 1. Clinical Perspectives. Nida Monograph 1991
- (11) Mayes L.C, Carroll K.M; Neonatal withdrawal syndrome in infants exposed to cocaine and methadone. Substance Use and Misuse 1996; 31:241-253



- (12) Trommald, M, Waal H, Haga E (edit): Maintenance Treatment and Pregnancy. Maintenance Treatment of Heroin Addiction. Evidence at the Crossroads. Oslo, Cappelen 2003; 243-53
- (13) Welle-Strand, G: Euroean opiate addiction treatment association conference, Paris France 2005
- (14) McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M: The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. J Subst Abuse Treat 1992; 9:199–213.
- (15) Streiner D & Norman G; Health Measurement Scales. A practical guide to their development and use. Great Britain. Oxford University Press 2003
- (16) Melberg H.O, Lauritzen G, Ravndal E; Hvilken nytte, for hvem og til hvilken kostnad? En prospektiv studie av stoffmisbrukere i behandling. Statens institutt for rusmiddelforskning rapport 2003;4
- (17) Bordens K.S & Abbott B.B; Research, design and methods. A process Approach. NY.USA. Mc Graw-Hill Higher Education 2001
- (18) Rohtstein J & Echternach J; Primer on Measurement. An Introductory Guide to Measurement Issues. Alexandria APTA 1993
- (19) Moe V; A prospective, longitudinal study of children prenatally exposed to drugs. Prediction and developmental outcome at 4 ½ years. Thesis, Department of Psychology, University of Oslo 2002

- (20) Slinning K; A prospective, longitudinal study of children prenatally exposed to substances. With special emphasis on attention and self-regulation. Thesis, Department of Psychology, University of Oslo 2003

Vedlegg 1

**Aker UHF**

MAR ØST



Aline poliklinikk



Psykologisk institutt

Seksjon for kliniske  
rusmiddelproblemer

## FORESPØRSEL OM DELTAGELSE I FORSKNINGSPROSJEKT

Vi henvender oss til dere som skal bli mødre og fedre i 2006 med forespørsel om å delta i en oppfølgingsundersøkelse av barn og deres omsorgspersoner i de første leveår.

Hovedformålet er å undersøke utviklingen til barn av kvinner som har brukt opiater og andre rusmidler i svangerskapet. Fra tidligere forskning vet vi at mange barn som har blitt utsatt for opiater og andre rusmidler i fosterlivet er sårbare og krever spesiell omsorg i spedbarnsperioden. Det finnes lite forskning i Norge om hvordan det går med disse barna og deres familier på lengre sikt. Derfor ønsker vi å få mer kunnskap om hva som gjør at noen barn får utviklingsvansker, mens andre ikke gjør det.

Vi vil derfor gjerne vite hvordan det går med hele familien i svangerskapet og etter at barnet er født. I undersøkelsen vil vi sette fokus på ulike forhold som kan påvirke hvordan barna utvikler seg i samspill med sine foreldre (for eksempel foreldrenes livssituasjon, bruk av rusmidler og betydningen av barnas temperament og kjønn). Vi vil sammenligne denne gruppen barn med barn hvor mor ikke har brukt opiater eller andre rusmidler under svangerskapet.

*Vi ønsker derfor deltakelse av familier og barn med ulik bakgrunn:*

- 1) En gruppe kvinner som bruker metadon eller buprenorfin ( Subutex®) i svangerskapet.
- 2) En gruppe kvinner med opiatdominert misbruk/blandingsmisbruk i hele eller deler av svangerskapet.
- 3) Gravide kvinner som ikke har brukt rusmidler, men som er i kontakt med hjelpeapparatet i løpet av svangerskapet på grunn av psykiske eller psykososiale vansker.

- 4) Gravide kvinner som verken har brukt rusmidler eller har psykiske/ psykososiale vansker.

### **Du forespørres om å delta i undersøkelsen med barnet ditt som deltaker i gruppe 1.**

#### *Hva innebærer det å delta?*

Vi ønsker å treffe dere første gang i slutten av svangerskapet. Dere vil da bli intervjuet om bakgrunnshistorie, svangerskapet, eventuell bruk av rusmidler og aktuell livssituasjon. Deretter fyller dere selv ut to spørreskjemaer.

Det er viktig for oss å få tillatelse til å bruke opplysninger om fødselen og barnets nyfødtstatus i undersøkelsen. Vi ber derfor om deres samtykke til å innhente fødejournal og barnejournal, skåringsskjema for abstinenser og evt. epikrise fra opphold på barneavdeling samt urinanalyser for rusmidler og blodprøvesvar for metadon/buprenorfin for mor fra svangerskapet. Vi ønsker også deres samtykke til å ta en prøve av barnebeken (første avføring) for undersøkelse av mulige stoffer som barnet eventuelt har vært eksponert for i svangerskapet. Denne prøven er kun til forskningsformål. Dette samtykket kan trekkes tilbake. Til dette formål opprettes det en egen forskningsbiobank for lagring av biologiske prøver til forskningsformål. Trond Aamo ved St. Olavs hospital, Universitetet i Trondheim, har ansvaret for biobanken.

Når barnet er 2-4 uker gammelt, vil det bli foretatt en kort spedbarnsundersøkelse. Samtidig vil mor bli bedt om å fylle ut et enkelt spørreskjema som omhandler barnet. Senere vil vi kontakte dere når barnet er 3, 6, 9 og 12 måneder. På disse tidspunktene vil dere bli innkalt til undersøkelse av barnet der vi ser på utvikling og samspillsferdigheter (videoopptak). Du vil også bli intervjuet om hvordan du har det i din rolle som mor og hvordan du selv vurderer barnets utvikling. Når barnet er 12 måneder vil mor og far bli intervjuet etter samme skjema som i graviditeten, men i en kortere versjon.

Vi vil også gjerne ha anledning til å kontakte dere når barnet er 2 år gammelt for evt. videre oppfølging.

#### *Hva du bør vite:*

Vi vil kunne bidra med råd og veiledning når det gjelder barnet i løpet av hele perioden som prosjektet varer. Deltagelse i prosjektet vil ikke virke inn på nåværende eller eventuell fremtidig behandling eller oppfølging for dere eller barnet. Hvis det viser seg at dere som foreldre, eller barnet deres får behov for ekstra hjelp eller oppfølging i prosjektperioden, vil vi sørge for at det gis tilbud om dette. Forskningsprosjektet omfattes av samme regler som ellers gjelder for helsepersonell. Vi har derfor meldeplikt til barnevernet dersom det i løpet av vår kontakt med dere fremkommer opplysninger om omsorgsvikt slik dette står i Lov om barneverntjenester.

Kostnader til reise og opphold vil bli refundert. Deltagelse i prosjektet er frivillig, og det er anledning til å trekke seg når som helst. Det innebærer også at en kan kreve at opplysninger og materialet som allerede er samlet inn slettes. Så lenge studien pågår, har alle deltagere rett til innsyn i alle opplysningene som er registrert om seg selv og sitt barn.

Arbeidet med innsamling og bearbeiding av opplysninger vil bli avsluttet i 2008, men vi ønsker å oppbevare materialet til 2015 for å ha mulighet til å kontakte dere igjen med tanke på en oppfølging av hvordan det går med dere og barnet deres. En slik oppfølging vil bare bli igangsatt etter at nødvendige tillatelser er innhentet og dere har samtykket. Dersom en oppfølging ikke blir aktuelt, vil datamaterialet bli anonymisert, det biologiske materialet bli destruert og videoene slettet.

Prosjektet finansieres av Norges Forskningsråd og Helse ØST. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt etter strenge retningslinjer for forskning og personvern. Prosjektet er meldt til Personvernombudet for forskning ved Norsk samfunnsvitenskaplig datatjeneste AS og Regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK) tilrår at prosjektet gjennomføres.

Forskningsprosjektet utføres i samarbeid mellom LAR ØST, Aline poliklinikk, Nic Waals Institutt, Psykologisk Institutt og Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer ved Universitetet i Oslo.

Med vennlig hilsen,

Brittelise Bakstad\*

Vibeke Moe\*\*

Monica Sarfi\*\*\*

Cand.mag

Dr. psychol/

Psykolog

Forskningsmedarbeider

Post doc. stipendiat

Stipendiat

\*LAR ØST/SKR

\*\* Universitetet i Oslo

\*\*\*Aline poliklinikk /SKR

### Svarslipp med samtykkeerklæring

**Jeg/vi samtykker i å delta med mitt/vårt fremtidige barn i et forskningsprosjekt om sammenheng mellom bruk av medikamenter/ rusmidler og tidlig utvikling hos barn.**

Jeg/vi gir samtykke til å ta en prøve av barnebeken (første avføring) som skal lagres i en biobank .

Min termin er forventet \_\_\_\_ / \_\_\_\_ 2007

Jeg er klar over at det er frivillig å delta og at jeg når som helst og uten å oppgi grunn kan trekke meg fra deltakelse. Jeg er klar over at også samtykket til oppbevaring av barnebeken i en biobank kan trekkes tilbake. Det innebærer også at jeg kan kreve at opplysninger og materialet som allerede er samlet inn slettes. Så lenge studien pågår, har alle deltagere rett til innsyn i alle opplysningene som er registrert om seg selv og sitt barn. Jeg er informert om at jeg får forklaring om alle undersøkelsesmetodene som benyttes og får se alle spørreskjemaer. Videoopptak og data fra undersøkelsene vil bli oppbevart forskriftsmessig. Alle data vil bli behandlet strengt konfidensielt. Ingen navn vil bli lagt inn i de elektroniske datafilene.

Mors navn \_\_\_\_\_

Fars navn \_\_\_\_\_

Dato \_\_\_\_ / \_\_\_\_ 200\_\_

\_\_\_\_\_  
Mors underskrift

\_\_\_\_\_  
Fars underskrift

Adresse \_\_\_\_\_

Kan treffes på telefon \_\_\_\_\_ mobil \_\_\_\_\_

Vennligst benytt vedlagte svarconvolutt