

2017

KONSENSUSPANELET VEDRØRENDE
LEGEMIDDELASSISTERT REHABILITERING (LAR)
UNDER SVANGERSKAPET

Uttalelse fra konsensuspanelet

Innholdsfortegnelse

Konsensuspanelets sammensetning og arbeidsform.....	1
Forkortelser og uttrykk.....	3
Oppsummering.....	5
Besvarelse av spørsmålene (sammenfatning).....	6
Gjennomgang og diskusjon av spørsmålene	13
Spørsmål 1	13
Spørsmål 2A.....	16
Spørsmål 2B.....	24
Spørsmål 2C.....	27
Spørsmål 3	28
Spørsmål 4	29
Spørsmål 5	33
Spørsmål 5A.....	33
Spørsmål 5B.....	37
Spørsmål 5C.....	39
Spørsmål 6	42
Spørsmål 7	45
Spørsmål 8	47
Appendiks	53

Konsensuspanelets sammensetning og arbeidsform

Konsensuspanelet ble oppnevnt av Helsedirektoratet og har følgende medlemmer:

Astri Lang, Overlege, PhD, Oslo Universitetssykehus

Gunnar Morken, Professor, Institutt for psykisk helse, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU

Jørg Mørland, Professor (em), Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Andreas Saxlund Pahle, Fastlege og styremedlem, Norsk forening for allmenntmedisin

Kirsten Sandberg, Professor, Institutt for offentlig rett, Det juridiske fakultet, Universitetet i Oslo

27.11.17

Marius Sjømæling, Generalsekretær, Barn av rusmisbrukere (BAR)

Johanne Sundby, Professor, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Arne Johan Vetlesen, Professor, Institutt for filosofi, idé- og kunsthistorie og klassiske språk, Det humanistiske fakultet, Universitetet i Oslo,

Anne Kristine Wormdal, Psykologspesialist

Wibecke Årst, Daglig leder, BrukerBasen, MARBORG

Jørg Mørland har vært konsensuspanelets leder.

Fatemeh Chalabianloo, seksjonsoverlege ved seksjon LAR, Avdeling for rusmedisin, Haukeland universitetssykehus, Helse Bergen har fungert som faglige konsulent for gruppen i en rekke LAR-relaterte spørsmål.

Panelet har hatt to møter før konsensuskonferansen som ble avholdt 13.-14.06.2017 i Oslo, og fire fellesmøter etter konferansen. Ut over dette har det vært betydelig informasjonsutveksling mellom medlemmene ved e-post.

Panelet har hatt 6 kunnskapsoppsummeringer/utredninger bestilt av Helsedirektoratet som grunnlag for sitt arbeid.

1. Eksperimentelle studier i forsøksdyr v/ Jannike Mørch Andersen
2. Langtidseffekter hos barnet ved bruk av metadon/buprenorfin (og andre opioider) i svangerskapet v/ Lena Midtlyng og Gudrun Høiseth
3. What is the knowledge base for tapering from methadone or buprenorphine during pregnancy v/ Jørgen B. Bramness
4. What is the knowledge base for tapering from OMT-medications (methadone and buprenorphine) v/ Helge Waal
5. Utredning om enkelte rettslige utfordringer knyttet til bruk av legemiddelassistert rehabilitering (LAR) under svangerskapet v/ Karl Harald Søvig
6. En etisk drøfting av helsetjenestens håndtering av graviditet og bruk av metadon, buprenorfin eller andre opioider v/ Reidun Førde, Elisabeth Gjerberg og Reidar Pedersen

Disse kan finnes her:

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-legemiddelassistert-rehabilitering-lar-og-oppfolging-av-familiene-frem-til-barnet-nar-skolealder>

Ut over dette har panelet gjort egne litteratursøk.

Forkortelser og uttrykk

- BK: FNs barnekonvensjon
- BMT: *buprenorphine maintenance treatment*, substitusjonsbehandling med opioid-legemidlet buprenorfin.
- CRPD: Konvensjonen om rettigheter for personer med nedsatt funksjonsevne
- EMD: Den europeiske menneskerettsdomstol
- EMK: Den europeiske menneskerettskonvensjon
- FV: Fødselsvekt
- Intrauterin: i uterus, i livmoren
- In utero: i uterus, i livmoren
- LAR: legemiddel assistert rehabilitering (legemidlene er som regel metadon eller buprenorfin)
- MMT: *methadone maintenance treatment*, substitusjonsbehandling med opioid-legemidlet metadon.
- NAS: neonatalt abstinens syndrom, tilstand som inntreffer hos den nyfødte når mor har brukt vanedannende stoffer eller legemidler som f.eks. opioider eller benzodiazepiner gjennom svangerskapet. Syndromet er uttrykk for at hjernen og resten av fosterorganismen er blitt tilvent til rusmidlet eller legemidlet gjennom mors bruk av stoffene. Når forbindelsen med mor brytes ved fødselen, kommer tilvenningen til uttrykk som NAS. Syndromet består av symptomer fra sentralnervesystemet, det autonome nervesystemet, lunger og luftveier, samt mage-tarmkanalen. Symptomene kan være lette, men også potensielt dødelige hvis de ikke behandles. Symptomene debuterer gjerne 1-2 døgn etter fødselen ved mors bruk av kortidsvirkende opioider som heroin, men senere (vanligvis i løpet av den 1. leveuken) ved bruk av metadon eller buprenorfin. Behandlingen (der det sentrale er symptomstyrt behandling med opioider; etter hvert i avtrappende doser) kan måtte pågå i opptil en måned eller mer etter fødselen.
- Neonatal perioden: nyfødtperioden, den første måneden etter fødselen
- Perinatal perioden: perioden rundt fødselen inkludert første leveuke
- Prenatal perioden: perioden før fødselen
- OMT: *opioid maintenance treatment*, substitusjonsbehandling med opioid – som regel metadon eller buprenorfin.
- Opioid: stoffer med samme virkninger som morfin. Heroin er det mest brukte opioid i russammenheng i Norge. Buprenorfin og metadon som brukes i LAR, tilhører denne gruppen av stoffer.
- Opioid brukslidelse er et overordnet begrep som inkluderer skadelig bruk av og/eller avhengighet av opioider. Alvorlig opioid brukslidelse brukes ofte synonymt med opioid avhengighet.
- RCT: *randomized controlled trial*, randomisert kontrollert (klinisk) forsøk.

27.11.17

- Rusmiddel brukslidelse inkluderer både skadelig bruk av og/eller avhengighet av rusmidler.
- Seponere: Avslutte behandling med legemiddel
- Substitusjonsbehandling med opioider: vedlikeholdsbehandling der det gis et opioid-legemiddel i stedet for det opioid-rusmidlet pasienten har utviklet avhengighet av.
- TSB: Tverrfaglig spesialisert behandling (av rusmiddel brukslidelser)
- Teratogen virkning: Ytre påvirkninger (som f.eks. legemiddel) som fremkaller synlige eller usynlige misdannelser hos fosteret,
- Uterus: livmoren

Oppsummering

Det viktigste spørsmålet for konsensuspanelet har vært å ta stilling til i hvilken grad bruken av metadon og buprenorfin hos gravide i LAR, har skadelige virkninger på fosteret/barnet. Det er vanskelig, antakelig umulig å finne studier der barn som har blitt eksponert for metadon/buprenorfin i svangerskapet er sammenlignet med en ikke-eksponert gruppe barn med identiske genetiske, andre biologiske og sosiodemografiske bakgrunnsforhold som de eksponerte barna. Det er ikke tenkbart med en ekte randomisert kontrollert studie (RCT). Panelet har heller ikke funnet prospektive observasjonsstudier som har sammenlignet LAR med legemiddelfri behandling av gravide.

Det foreligger bare observasjonsstudier der mor har vært behandlet med metadon eller buprenorfin under graviditeten og der fosteret/barnet er observert i kortere eller lengre tid. Videre er det få materialer der hele gruppen av barn kun er eksponert for metadon/buprenorfin og ingen andre rusmidler eller medikamenter. En skade som opptre hyppigere hos opioid-eksponerte barn enn i en kontrollgruppe med barn fra mødre uten opioidavhengighet, kan derfor i hvert fall delvis være assosiert med andre stoffer enn buprenorfin og metadon. Andre faktorer som kan medvirke til ulikheter mellom barn av mødre i LAR og kontroll barn, foreligger også (se Appendiks). Dette gjør det vanskelig å tilskrive evt skader og økt sykkelighet som måtte finnes hos barn av mødre i LAR, kun til behandlingen med metadon eller buprenorfin. Uansett dreier dette seg om observasjonsstudier der årsaksmessige konklusjoner vanskelig kan trekkes. På den annen side kan påviste skader i de gjennomførte undersøkelsene heller ikke utelukkes å - faktisk være forårsaket av metadon/buprenorfin.

Så lenge en mulig skadelig virkning av metadon eller buprenorfin ikke kan utelukkes, mener panelet at føre var-prinsippet må gjelde. Det vil si at man skal ta hensyn til at det foreligger en risiko for skade hos barnet. Føre var-prinsippet står sterkt i Norge i svangerskapsomsorgen med hensyn til å forhindre skade på foster/barn. Dette reflekteres også i de forsiktighetsregler som gjelder for legemidler med godt dokumentert fosterskadelig virkning (f.eks. valproat, isotretinoin, metotreksat) og med mindre sikker fosterskadelig virkning (f.eks. glukokortikosteroider). Panelet har lagt føre var-prinsippet til grunn ved gjennomgangen av den foreliggende faglitteratur.

Dette vil innebære at de behandlingsalternativene for en gravid med opioidavhengighet som ikke innebærer bruk av opioider eller andre legemidler med fosterskadelig potensial, oppfattes å være den beste løsningen for barnet. På samme måte som ved bruk av andre potensielt fosterskadelige legemidler, kan det likevel være forhold som tilsier at moren bruker legemidlet under graviditeten etter en samlet vurdering av fordeler for mor og risiko for barn.

Spørsmålene som ble presentert for panelet er opplistet nedenfor – sammen med kortversjonen av panelets svar. En mer fullstendig besvarelse finnes lenger nede under overskriften «Gjennomgang og besvarelse av spørsmålene».

Det er full konsensus innen panelet med hensyn til alle svar.

Besvarelse av spørsmålene (sammenfatning)

Spørsmål 1A: I hvilken grad gir dyrestudier oss nyttig informasjon om bruken av metadon eller buprenorfin i svangerskapet?

Dyrestudiene viser at opioider som metadon og buprenorfin brukt under graviditeten på en måte som gir konsentrasjoner av medikamentene i blodet som hos menneske, kan påvirke fosteret og avkommet etter fødselen. Funnene som er gjort i forskjellige studier der likeartede forhold er undersøkt samsvarer i stor utstrekning, selv om det finnes unntak. Selv om det ikke er påvist åpenbare teratogene virkninger, gir opioidbruken seg til kjenne hos avkommet i form av endret kognitiv funksjon, reaksjon på rusmidler, smerteopplevelse, samt kanskje som økt angst og depresjon. Flere endringer er påvist på celle- og molekylnivå hos fosteret og avkommet etter tilførsel av metadon og buprenorfin til moren. I hvilken grad slike endringer vil inntreffe hos mennesker som følge av terapeutisk bruk av metadon og buprenorfin under svangerskapet, er mer usikkert. Det er imidlertid vanskelig å frikjenne metadon og buprenorfin brukt under svangerskapet, fra å ha skadelige virkninger på fosteret hos menneske på bakgrunn av de foreliggende dyreforsøkene. Likeledes er negative virkninger av konsentrasjoner som oppnås ved opioid behandling også påvist in vitro for humane hjerne- og placentaceller.

Spørsmål 1B: Gir epigenetiske studier oss tilleggsinformasjon som er relevant for konsensuskonferansens tema?

Epigenetiske forandringer kan forårsakes av metadon, men den kliniske betydning av dette er foreløpig uklar. Tilsvarende studier er ikke gjort for buprenorfin. Vi mangler tilstrekkelige undersøkelser som enten indikerer eller usannsynliggjør transgenerasjons-virkninger av metadon eller buprenorfin brukt under svangerskapet.

Spørsmål 2A: Hvilke kortsiktige eller langsiktige skader er dokumentert for barn som har vært eksponert for metadon eller buprenorfin eller andre opioider, inkludert illegale opioider (regelmessig bruk over noe tid) i svangerskapet? Spesifikt, vurder typen, alvorligheten og sannsynlig frekvens av mulige skader/funn forårsaket av prenatal metadon- eller buprenorfin-eksponering. Kan konfundere forklare deler eller hele den foreslåtte skaden/funnet?

Det er holdepunkter for at metadon er assosiert med en liten, men signifikant økning i risikoen for medfødte misdannelser hos barnet; dette er ikke like konsistent dokumentert ved bruk av buprenorfin. Det er gode holdepunkter for at behandling med metadon i

svangerskapet følges av en økt risiko for fødsel før uke 37 av svangerskapet, og for lav fødselsvekt hos barnet. Behandling med metadon er assosiert med økt risiko for prematuritet og redusert fostertilvekst (fødselsvekt og hodeomkrets) sammenliknet med behandling av moren med buprenorfin. Drøyt halvparten av barna som fødes av kvinner som er i LAR, vil utvikle NAS. Det synes å kunne være en noe større risiko for NAS knyttet til mors bruk av metadon enn buprenorfin. Barn som utvikler NAS etter metadoneksponering i svangerskapet ser ut til å trenge lengre sykehusinnleggelse og større doser opioider til å lindre abstinenssymptomene enn barn som har vært eksponert for buprenorfin. Det er også holdepunkter for at det i noen grad er en sammenheng mellom omfanget av mors opioidbruk og risikoen for NAS. Konfunderende faktorer kan ha bidratt til disse funnene. Dersom man legger til grunn at det ikke er vesentlige forskjeller i konfunderende faktorer mellom kvinner som behandles med metadon og buprenorfin, taler imidlertid forskjellene mellom metadon og buprenorfin i noen studier for at det foreligger en risikoøkning knyttet spesielt til bruken av metadon.

Det foreligger en sammenheng mellom eksponering for metadon i fosterlivet og endret synsfunksjon i barneår. Det kan ikke utelukkes at andre miljøfaktorer i mors liv (tobaksbruk i svangerskap, feilernæring og/eller illegal rusmiddelbruk) kan ha innvirket på funnene, men neppe forklare dem fullt ut. Panelet mener på bakgrunn av foreliggende litteratur at man *ikke kan utelukke* at eksponering av et foster for metadon og buprenorfin i svangerskapet er assosiert med risiko for langsiktig skade på nevrokognitiv funksjon, men kunnskapsgrunnet er av meget variabel kvalitet og ikke konsistent i sine funn. Ved vurdering av nevrokognitive bivirkninger av medikamenter vil en vanligvis legge større vekt på artiklene som finner bivirkninger, enn de som ikke gjør det ut fra et føre var-prinsipp. Antall barn som er systematisk undersøkt etter prenatal eksponering for buprenorfin er betydelig lavere enn det som er tilfelle for metadon, og det er foreløpig ikke mulig å si noe om mulige forskjeller mellom disse to medikamentene med hensyn på langtidseffekt på kognitiv funksjon.

Det foreligger heller ikke noen robust dokumentasjon på hvorvidt prenatal eksponering for metadon og buprenorfin er forbundet med økt risiko for adferdsproblemer eller psykiske symptomer i barneårene. Selv om flere studier finner en økt forekomst av denne type problemer hos opioid-eksponerte barn, kan arv, oppvekstvilkår og annen medikamenteksponering i svangerskapet antas å være viktige medvirkende faktorer i så henseende. Den potensielle økning i risiko for adferdsproblemer og psykiske symptomer som følger av prenatal opioid-eksponering lar seg derfor ikke identifisere ut i fra foreliggende litteratur, men en risikoøkning kan ikke helt utelukkes.

Spørsmål 2B: Hvilke kortsiktige og langsiktige fordeler er vist for barn hvor mor/kvinnen er stabilisert i LAR i svangerskapet (og etterpå)?

Sammenliknet med en situasjon med illegal rusbruk vil det at mor er stabilisert i LAR, være en fordel for barnet i fosterlivet ved at det reduserer risikofaktorer i morens livsførsel. Etter at barnet er født vil det at mor er stabilisert i LAR være positivt for barnets helse og psykososiale utvikling indirekte gjennom at det kan gjøre mor bedre i stand til å tilby barnet en tilgjengelig omsorgsperson og en stabil omsorgssituasjon.

I det tilfellet man skulle lykkes i å oppnå samme behandlingsresultat hos mor uten bruk av LAR-legemidler, vil de samme fordeler for mor og barn kunne oppnås.

Spørsmål 2C: Evaluer den kortsiktige og langsiktige sikkerheten for barn som har blitt eksponert for metadon, buprenorfin eller andre opioider, inkludert illegale opioider, i svangerskapet.

Det synes godt dokumentert at behandling med metadon i svangerskapet er forbundet med økt risiko for tidlig fødsel, redusert hodeomkrets og lav fødselsvekt, tilsvarende er ikke funnet for buprenorfin. Det er ikke studier som sier at det er sikkert for barnet om mor bruker buprenorfin. Det er godt dokumentert at NAS er knyttet til bruk av alle opioider i svangerskapet inkludert metadon og buprenorfin. Foreliggende litteratur kan heller ikke utelukke at eksponering for metadon, buprenorfin eller andre opioider inkludert illegale opioider i svangerskapet er assosiert med økt risiko for forsinket nevrokognitiv utvikling og skader på synsfunksjon hos barna som blir eksponert. Således anser ikke panelet at sikkerheten for bruk av OMT medikasjon (metadon og buprenorfin) i svangerskapet er dokumentert. Etter panelet sin erfaring stilles det i dag noe sterkere krav til undersøkelse av mulige fosterskader ved introduksjon av et legemiddel enn det som er gjort ved metadon og buprenorfin.

Spørsmål 3: Hva er kunnskapsgrunlaget for å trappe ned metadon eller buprenorfin for ikke-gravide?

Kunnskapsgrunlaget for å trappe ned metadon eller buprenorfin for ikke-gravide er i all hovedsak empiriske, kvantitative studier. De få studiene som er planlagt som randomiserte kontrollerte studier (RCT) er jevnt over små. Avvenning fra OMT er assosiert med lav til moderat suksessrate, men er gjennomførbar for motiverte pasienter som får god behandlingmessig oppfølging, særlig når avvenningen foregår i institusjon. Det vil være relativt høy risiko for tilbakefall med alvorlige komplikasjoner særlig i den første tiden etter at avvenning er gjennomført.

Spørsmål 4: Hvilke er de dokumenterte fordelene og/ eller risiki for kvinner og barn forbundet med å trappe ned eller ikke trappe ned metadon/buprenorfindoseringen i løpet av graviditeten?

I vektingen mellom hensynet til mor og hensynet til barnet, mener panelet at barnets risiko for skade må vektas sterkere enn morens behov for opprettholdelse av medikamentnivå. Dette er i tråd med gjeldende retningslinjer for medisinsk behandling i graviditet. Vi vurderer at det beste for barnet – og på sikt moren – er at det tilbys nedtrapping til lavest mulig dose av LAR-legemiddel eller full seponering, under skjermet behandling og overvåkning med sterk psykososial og medisinsk oppfølging. Dette til tross for at det for enkelte aspekter av omsorgen for barnet etter fødsel kan være ønskelig med en mor stabilt på LAR. Dette kan i så fall diskuteres etter fødselen.

Nedtrapping bør ikke vurderes som om behandling av morens opioidbrukslidelse fjernes, men som et psykososialt behandlingstilbud med gradvis redusert medisinerings. Vi tror at det kan være mulig å få flere til å trappe ned dersom politikken på området gjøres noe om, og mor får et bredt tilbud inkludert oppdatert informasjon om risikoen for barnet ved behandling enten denne er medikamentfri eller LAR. Vi tror imidlertid ikke at det vil være

mulig å trappe ned alle gravide. Det minst ønskede utfallet vil være kvinner som enten får store og hyppige tilbakefall til illegal rus, eller som unndrar seg helsevesenet fordi de er redde for konsekvensene. Begge disse situasjonene vil kunne utsette barnet for potensielt stor skade.

Spørsmål 5A: Kan bruk av langtidsvirkende, reversible prevensjonsmidler (LARC) være en forutsetning når kvinner ønsker å begynne i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)?

Etter menneskerettighetene har kvinnen i utgangspunktet rett til selv å bestemme om og når hun vil bli gravid. Det kan gjøres inngrep i denne retten, men bare hvis inngrepet har lovhjemmel, et legitimt formål og er nødvendig ut fra dette formålet. Barnets rett til utvikling, helse og barnets beste etter at det er født vil være et legitimt og tungtveiende formål for å gjøre inngrep i kvinnens rett til selvbestemmelse. I vurderingen av om det kan aksepteres som forholdsmessig å gå til et så inngripende tiltak som å pålegge henne langtidsvirkende prevensjon, må det tas i betraktning om det er mulig å nå frem ved frivillighet. Kvinnen må gis en sterk oppfordring til å bruke denne formen for prevensjon, med informasjon og forklaring som er godt tilpasset hennes situasjon. Bare der kvinnen ikke frivillig vil bruke prevensjon eller ikke er i stand til å samtykke, kan et pålegg bli aktuelt. Et pålegg som varer så lenge kvinnen er i LAR, vil antakelig være uakseptabelt etter menneskerettighetene. Et tidsbegrenset pålegg om prevensjon ved oppstart av LAR og til kvinnen er stabilisert, er derimot langt mindre inngripende og kan være akseptabelt etter menneskerettighetene.

Det kreves lovhjemmel for å gjøre inngrep i selvbestemmelsesretten. Selv om et vilkår om prevensjon knyttes til at kvinnen mottar LAR fra det offentlige, er det så inngripende at det neppe kan pålegges uten at det finnes en lovhjemmel for å gjøre dette. Loven bør i så fall selv nevne denne muligheten. Dette bør gjelde uavhengig av hvordan andre legemidler er regulert. Forvaltningens (spesialisthelsetjenestens) adgang til selv å bestemme at dette stilles som vilkår, behandles derfor ikke nærmere. (Se om dette Søvigs utredning punkt 3.2.1.)

Spørsmål 5B: Hva er det rettslige grunnlaget og vurderingene som er relevante for bruk av LAR-legemiddel i den gjeldende nasjonale faglige retningslinjen for gravide kvinner i LAR? Dette inkluderer implikasjoner av FNs barnerettighetskonvensjon, kvinnens rett til helsehjelp og vurderinger knyttet til forsvarlig behandling

Her spørres det etter det rettslige grunnlaget, og en legger ikke opp til at det skal gis et kortfattet svar. Det henvises til diskusjonen av dette spørsmålet.

Spørsmål 5C: I hvilken grad er relevante rettslige aspekter grundig nok dekket/vurdert i gjeldende nasjonale retningslinje for gravide i LAR?

I sammenheng med føre var-prinsippet som ligger til grunn for svangerskapsomsorgen, kunne gjerne barnets rett til utvikling etter barnekonvensjonen art 6 og Grunnloven § 104 vært nevnt. Under føre var-prinsippet burde retningslinjen også ta opp spørsmålet om langtidsvirkende prevensjon.

Etter panelets syn burde retningslinjen gå nærmere inn på hvilken kunnskap en i dag har om LAR-legemidlers innvirkning på fosteret og mulige senvirkninger for barnet, holdt opp mot den føre-var tankegangen som retningslinjen bygger på (Søvig punkt 5). På dette grunnlaget burde retningslinjen

gi uttrykk for at kvinnen bør *oppfordres sterkt* til bruk av langtidsvirkende prevensjon, iallfall frem til hun er stabilisert i LAR, ikke bare *tilbys* dette. Det er mulig at hun kan pålegges dette for denne begrensede perioden fra oppstart, se spørsmål 5 A ovenfor. Det ville være interessant med en diskusjon opp mot andre legemidler som i dag er i bruk ved kroniske sykdomstilstander og hvor prevensjon er sterkt tilrådd.

Retningslinjen burde også i større grad gå inn på de legemiddelfrie behandlingsmetodene som kan tilbys en kvinne som ønsker å bli gravid, og klargjøre at muligheten for å gå over på slik psykososial behandling med kontrollert nedtrapping av opioidlegemidler bør diskuteres med kvinnen før hun planlegger å bli gravid.

Bruk av tvang overfor gravide er behandlet i retningslinjens punkt 6.6.5. Der kunne tvangsbehandling av kvinner som er i LAR vært grundigere diskutert. Det er eventuell bruk av rusmidler, ikke LAR-medikamentene, som i tilfelle kan kvalifisere for tvangstiltak. Disse forholdene burde vært nevnt.

Spørsmål 6: Etske vurderinger knyttet til legemiddelassistert rehabilitering under graviditet

Spørsmål 6A: Kan bruk av langtidsvirkende, reversibel prevensjon (LARC) være en forutsetning når kvinner i LAR ønsker å begynne i legemiddelassistert rehabilitering?

Med hensyn til spørsmål 6A henvises det til panelets forslag under spørsmål 8.

Spørsmål 6B: Det har blitt foreslått at gravide kvinner på det sterkeste bør anbefales å trappe ned sin dosering av metadon eller buprenorfin under graviditeten. Hvilke etske konsekvenser/dilemma er knyttet til en slik anbefaling?

I sin etske drøfting av spørsmål 6B konkluderer Gjerberg, Førde og Pedersen med at «kunnskapsgrunnlaget så langt tilsier at kvinnen bør tilbys hjelp til nedtrapping, av hensyn til barnets beste. Det bør samtidig gis grundig informasjon om hvilke fordeler og ubehag nedtrapping medfører. En nødvendig forutsetning er at det stilles nødvendige ressurser i form av støtte og oppfølging til disposisjon og under forutsetning av at hun er motivert for det.» Panelet deler dette synet, men vil påpeke at kvinnes motivasjon for nedtrapping eller ikke, i hvert tilfelle må vurderes i lys av det som er påpekt med hensyn til autonomi og rasjonalitet under gjennomgang og diskusjon av spørsmål 6.

Spørsmål 6C: Hvilke interessekonflikter finnes mellom en gravid kvinne i LAR og hennes foster når det gjelder bruk av LAR-legemidler under graviditeten? Utdyp hvordan interessene til fosteret/barnet på den ene siden og kvinnen på den andre, er vurdert i anbefalingene knyttet til bruk av LAR-legemidler i gjeldende retningslinje.

Med hensyn til spørsmål 6C anfører Gjerberg, Førde og Pedersen at «Et svangerskap uten eksponering for LAR-legemiddel er den langt beste løsningen for barnet, sett isolert. LAR er imidlertid en løsning på et problem som representerer en større trussel for barnet, dvs. avhengighet av andre narkotiske stoffer og et mindre ordnet liv. Tiltak som fremmer avvenning eller en lavest mulig dose legemidler, gitt at dette er fysisk og psykisk akseptabelt for den gravide og ikke fører til inntak av rusmidler, er trolig den beste løsningen både for mor og barn.» og at «Vi vil konkludere med at den beste måten å gi mest mulig optimale

forhold også for barnet er å møte kvinnen med omsorg, respekt og god og realistisk informasjon, og klare anbefalinger der tilgjengelig kunnskap gir grunnlag for det.» Panelet slutter seg til vurderingen om at LAR for flere vil være den beste behandlingen for å komme bort fra et uordnet rus-dominert liv, og vil i lys av gjennomgangen ovenfor minne om de krav som i denne forbindelse må stilles med hensyn til kvinnens reelle autonomi og helsepersonellens vurdering av denne, når kompliserte valg av denne typen skal gjøres.

Spørsmål 7: Bør følgende anbefalinger i gjeldende retningslinje revideres, basert på informasjonen som har kommet frem under konsensuskonferansen?

«Metadon eller buprenorfin bør opprettholdes under graviditeten.

Anbefalingen bør være: Metadon eller buprenorfin kan opprettholdes under graviditeten.

Metadon og buprenorfin er vurdert som likeverdige legemidler.

Anbefalingen i retningslinjen kan stå, men med tilføyelsen: «**med antakelig noe bedre utfall for barnet etter buprenorfinbehandling**». Dersom en gravid pasient som ikke er i LAR, skal starte med LAR-legemidler, synes buprenorfin å være det beste alternativet. (Dette er også i tråd med de danske retningslinjene). Buprenorfin bør videre være førstevalget for alle kvinner i fertil alder som begynner i LAR.

Pasienten bør bli stående på samme LAR-legemiddel som da graviditeten ble påvist.

Anbefalingen i retningslinjen kan stå slik den er.

Doseringen av metadon/buprenorfin bør holdes på et nivå der kvinnen ikke har betydelige abstinenssymptomer.

Anbefalingen kan stå som nå.

Buprenorfin bør gis som et preparat uten nalokson.»

Anbefalingen kan stå som nå.

Doseringen av metadon eller buprenorfin kan trappes noe (eventuelt helt) ned under graviditeten, forutsatt at nedtrappingen finner sted under forsvarlige forhold.

Anbefalingen kan stå som nå.

Ned trappingen bør finne sted mellom 14.og 32.svangerskapsuke.

Etter panelets mening bør denne anbefalingen kunne utgå.

Spørsmål 8: Er det andre relevante vurderinger fra konsensuspanelet?

Vedrørende den nåværende retningslinjen (IS-1876)

Panelet har ved sin gjennomgang av faglitteraturen på området merket seg den store usikkerhet som råder innen helt sentrale spørsmål på feltet. Det viktigste av disse er risikoen for barnet knyttet til morens bruk av metadon og buprenorfin under graviditeten. Så lenge det ikke kan fastslås at denne risikoen er ubetydelig, er det noe vanskelig å forstå at den nåværende retningslinjen er så vidt reservasjonsløs i sin anbefaling av metadon og buprenorfin til den gravide mor fremfor en legemiddelfri behandling. Vi mener en ny retningslinje i langt større grad burde diskutere disse alternativene mot hverandre på lik basis, med fordeler og ulemper ved begge.

Vi mener også at noen viktige aspekter enten er utilstrekkelig berørt eller at de forsvinner blant de 217 anbefalingene i retningslinjens nåværende form. Etter vårt syn er det enkelte overordnede problemstillinger som må løftes frem i større grad enn det som er tilfellet nå. Disse problemstillingene sammenfattes punktvis under gjennomgang og diskusjon av spørsmål 8. Vi håper disse momentene vil kunne vektlegges ved en eventuell revisjon av retningslinjene. Siden den generelle retningslinjen for LAR for tiden er under revisjon, mener vi at en eventuell revisjon av IS-1876 burde samordnes med denne, slik at en ny retningslinje for de gravide kunne inneholde lang færre (og kun gravid-spesifikke) anbefalinger.

Panelet fremmer 5 konkrete forslag til i en revidert retningslinje. Disse er beskrevet mer detaljert under gjennomgangen og diskusjonen av spørsmål 8.

Vedrørende forskning

Konsensuspanelets arbeid har synliggjort at kunnskapsgrunnlaget omkring de langsiktige konsekvensene for foster/barn av mødre i LAR i svangerskapet fortsatt er meget mangelfullt. Det påhviler et land som Norge, gjerne i samarbeid med andre land med gode befolkningsoversikter og registre, å bidra til at dette kunnskapsgapet reduseres. Dette kan skje både gjennom oppfølgingsstudier av kliniske kohorter og gjennom register-basert forskning. Slik forskning vil kreve tilførsel av ressurser, men på den annen side vil kvaliteten av resultatene kunne bli langt bedre, og dermed gi langt sikrere informasjon enn den som er tilgjengelig i dag. *Panelet fremmer 5 forslag* som er beskrevet nærmere under gjennomgangen og diskusjonen av spørsmål 8.

Gjennomgang og diskusjon av spørsmålene

Spørsmål 1

I hvilken grad gir dyrestudier oss nyttig informasjon om bruken av metadon eller buprenorfin i svangerskapet? Gir epigenetiske studier oss tilleggsinformasjon som er relevant for konsensuskonferansens tema?

Spørsmål nr. 1 består av to spørsmål som panelet har kalt 1A og 1B og nedenfor valgt å besvare hver for seg.

Spørsmål 1A: I hvilken grad gir dyrestudier oss nyttig informasjon om bruken av metadon eller buprenorfin i svangerskapet?

Relevante undersøkelser som har vurdert virkningene på avkommet av metadon og buprenorfin brukt i svangerskapet ble oppsummert for konsensuskonferansen av Jannike Andersen. De viktigste funn i denne oppsummeringen er:

1. Redusert fødselsvekt som synes mer uttalt for behandling med metadon enn med buprenorfin.
2. Redusert hjernevekt (bare undersøkt for metadon).
3. Abstinenssymptomer etter fødsel, mest undersøkt og mest uttalt for metadon.
4. Kognitive reduksjoner målt i gnagere opptil 5 måneder etter fødselen i noen studier der moren har vært eksponert for metadon. Andre studier har ikke funnet dette.
5. Langvarige endringer i hjernens atferdsregulerende systemer etter intrauterin eksponering for metadon eller buprenorfin. Endringene har vært av en karakter som antas knyttet til forsterket rusopplevelse og økt avhengighetsrisiko ved eksponering for rusmidler.
6. Mulig økning av angst og depresjon målt i forskjellige dyremodeller etter intrauterin eksponering for metadon eller buprenorfin.
7. Langvarig endring av smerteopplevelse og av opioiders smertelindrende virkning etter intrauterin eksponering for metadon eller buprenorfin.
8. Forsinket utvikling av nervesystemet og en rekke endringer i hjernen hos unge dyr på celle- og molekylnivå etter intrauterin eksponering for metadon eller buprenorfin.
9. Ingen fysiske misdannelser (teratogene effekter) er påvist.

Spørsmålet dreier seg om i hvilken grad disse funnene er relevante for mennesker.

Fordelen med eksperimentelle studier med forsøksdyr er at man kan kontrollere for andre miljømessige og genetiske faktorer som ellers kan påvirke utfallet. Det betyr at man kan studere virkningen av eksponeringen for metadon eller buprenorfin som eneste variable faktor.

Det er imidlertid en rekke usikkerheter knyttet til overføringen av resultater oppnådd i dyremodeller til mennesker. Flere forhold er diskutert i Jannike Andersens oppsummering og en rekke andre forskere har også gjennomgått dette, bl.a. Farid og medarbeidere (2008).

Én blant flere usikkerheter er følgende som her gjennomgås i litt mer detalj, som en illustrasjon: I svært mange av dyreforsøkene brukes gnagere som forsøksdyr og da har f.eks.

metadondosen ofte vært av størrelsesorden 10 mg/kg. kroppsvekt/døgn, oftest dosert én gang per døgn. Det kan spørres om en slik dosering er relevant for mennesker, der dosen ofte er 1 – 2 mg/kg. kroppsvekt/døgn- altså fra en tidel til en femtedel av dyredosen. Et viktig moment vil være hvilke metadonkonsentrasjoner som oppnås i blod og hjerne. Hos mennesker vil metadonkonsentrasjonen i blodet variere ved dosering en gang i døgnet, fra ca. 1-2 til ca. 0.5-1 mikromol per liter (μM), målt noen tid etter inntatt dose, henholdsvis like før neste dosering (halveringstiden for metadon er rundt ett døgn). På grunn av forskjeller i absorpsjon, fordeling og omsetning av metadon vil en rotte som tilføres 10 mg/kg kroppsvekt en gang i døgnet, oppnå en konsentrasjon rundt 3 μM i blodet straks etter inntak. I løpet av 8 timer vil denne konsentrasjonen synke til nivåer under 0.5 μM (Andersen et al. (2011)). Dette innebærer at forsøksdyret har en konsentrasjon av metadon i blodet som er høyere enn hos en menneske-pasient i noen timer, men lavere enn hos mennesket i løpet av 2/3 av døgnet. For mesteparten av døgnet vil altså konsentrasjonen være lavere hos forsøksdyret, men det vil være korte perioder i løpet av døgnet der konsentrasjonen er betydelig høyere. Hvilke konsekvenser har dette? Kan det at konsentrasjonsnivået svinger mye mer hos et forsøksdyr ha en skadelig virkning? Det er videre betydelig usikkerhet knyttet til spørsmålene om metadon og buprenorfin passerer fra morens blod over til fosteret og videre til fosterets hjerne i samme grad hos dyr og mennesker.

Andre forhold som kan påvirke tolkningen av resultatene fra dyreforsøk er at opioid-doseringen kan påvirke dyremorens matinntak og i noen tilfelle størrelsen på ungekullene. Begge disse virkningene kan ha sekundære konsekvenser for dyreungene. Det kan også være forskjeller mellom forskjellige dyrearter og mennesker når det gjelder utvikling av toleranse for metadon og buprenorfin og dermed graden av abstinens som oppstår når tilførselen av opioider stanser. Det kan videre være forskjeller i følsomhet hos fosterorganismen og hjernecellene hos et dyr og mennesker m.h.t. hvor skadelig et opioid virker. Slike forskjeller kan videre variere på forskjellig vis hos dyr og mennesker på forskjellige tidspunkt under svangerskapet. Betydningen av ovennevnte forhold er det generelt meget begrenset viten om.

Dyreforsøk gjøres der hvor man av etiske grunner ikke kan gjøre tilsvarende eksperimenter med mennesker. Av og til kan man supplere dyrestudier med forsøk med humane celler som dyrkes utenfor kroppen (in vitro). Noen slike undersøkelser finnes også med relevans til spørsmål 1. En undersøkelse (Hu et al. (2002)) fant at noen typer humane fosterhjerneceller viste økt dødelighet ved lave morfinkonsentrasjoner, som grovt kan omregnes å tilsvare forventede metadonkonsentrasjoner hos mennesker i LAR. En annen undersøkelse (Neradugomma et al. (2016)) viste at terapeutiske konsentrasjoner av metadon og buprenorfin påvirket humane placenta-celler (morkakeceller) på en måte som minnet f.eks. om virkningene av røyking. Slike virkninger antas å ha betydning for transporten av toksiske stoffer og legemidler fra mor til foster.

Konklusjon spørsmål nr. 1A:

Dyrestudiene viser at opioider som metadon og buprenorfin brukt under graviditeten på en måte som gir konsentrasjoner av medikamentene i blodet som hos menneske, kan påvirke

fosteret og avkommet etter fødselen. Funnene som er gjort i forskjellige studier der likeartede forhold er undersøkt, samsvarer i stor utstrekning selv om det finnes unntak. Selv om det ikke er påvist åpenbare teratogene virkninger, vil opioidbruken kunne gi seg til kjenne hos avkommet i form av endret kognitiv funksjon, reaksjon på rusmidler, smerteopplevelse, samt kanskje som økt angst og depresjon. Flere endringer er påvist på celle- og molekylnivå hos fosteret og avkommet etter tilførsel av metadon og buprenorfin til moren. I hvilken grad slike endringer vil inntreffe hos mennesker som følge av terapeutisk bruk av metadon og buprenorfin under svangerskapet, er mer usikkert. Det er imidlertid vanskelig å frikjenne metadon og buprenorfin brukt under svangerskapet, fra å ha skadelige virkninger på fosteret hos menneske på bakgrunn av de foreliggende dyreforsøkene. Likeledes er negative virkninger av konsentrasjoner som oppnås ved opioid behandling også påvist in vitro for humane hjerne- og placentaceller.

Spørsmål 1B: Gir epigenetiske studier oss tilleggsinformasjon som er relevant for konsensuskonferansens tema?

Relativt få undersøkelser har studert epigenetiske forandringer etter bruk av opioider hos mennesker ifølge Jannike Andersens kunnskapsoppsummering. Epigenetiske endringer er karakterisert som prosesser der det ytre miljø påvirker geners aktivitetsnivå uten å endre DNA-koden. Epigenetiske endringer anses som stabile og langvarige. I noen arbeid er det funnet at metadon kan endre metyleringen av humant DNA (en mekanisme for epigenetiske endringer), men de kliniske konsekvenser av dette synes foreløpig uklare. Tilsvarende undersøkelser synes ikke å foreligge for buprenorfin.

Epigenetiske endringer kan godt ligge til grunn for flere av de effektene som er funnet i dyreforsøk (se spørsmål 1A) uten at dette synes nærmere studert i arbeidene referert ovenfor.

Epigenetiske endringer vil dessuten også kunne inntreffe i fosterets kjønns-stamceller når moren eksponeres. Slike endringer vil eventuelt kunne gi seg tilkjenne som tredjegerasjonseffekter (bestemor-effekter). De vil vise seg hos avkommet til individer som selv bare har blitt eksponert mens de var fostre. Slike effekter synes ikke å være studert hos mennesker etter eksponering for metadon eller buprenorfin. De synes bare vist i en dyrestudie, og da i form av økt neonatal dødelighet (Walz et al. 1983).

Konklusjon spørsmål nr. 1B:

Epigenetiske forandringer kan forårsakes av metadon, men den kliniske betydning av dette er foreløpig uklar. Tilsvarende undersøkelser synes ikke å foreligge for buprenorfin. Vi mangler tilstrekkelige undersøkelser som enten indikerer eller usannsynliggjør transgenerasjons-virkninger av metadon eller buprenorfin brukt under svangerskapet.

Referanser spørsmål 1:

Andersen J, Olausen CF, Ripel Å, Mørland J; Pharmacol Biochem Behav (2011) 98: 412-416

27.11.17

Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK; Current Neuropharmacology (2008) 6: 125-150

Hu S, Sheng WS, Lokensgaard JR, Peterson PK; Neuropharmacology (2002) 42: 829-836

Neradugomma NK, Liao MZ, Mao Q; Molec Pharmacol (2016) 91: 237-249

Walz MA, Davis WM, Pace HB; Dev Pharmacol Ther(1983) 6: 125-137

Spørsmål 2A

Hvilke kortsiktige eller langsiktige skader er dokumentert for barn som har vært eksponert for metadon eller buprenorfin eller andre opioider, inkludert illegale opioider (regelmessig bruk over noe tid) i svangerskapet? Spesifikt, vurder typen, alvorligheten og sannsynlig frekvens av mulige skader/funn forårsaket av prenatal metadon- eller buprenorfin-eksponering. Kan konfundere forklare deler eller hele den foreslåtte skaden/funnet?

Helsedirektoratet etterspør dokumentasjon på kortsiktige- og langsiktige effekter av opioideksponering i svangerskap, og for enkelhets skyld er disse omtalt separat. Panelet oppfatter oppdraget til å sammenfatte hovedfunn i studier som har sett på alle typer opioid-eksponering, men har i sin besvarelse tilstrebet å fokusere særlig på skader og funn som kan tilskrives prenatal maternell bruk av enten metadon (MMT) eller buprenorfin (BMT). Det tas da utgangspunkt i den generelle oppfatning av at behandling av moren med metadon eller buprenorfin gir færre skader hos barnet enn at moren har en ubehandlet alvorlig opioidbrukslidelse.

Det anmerkes fra panelet at distinksjonen mellom begrepene "kortsiktige" og "langsiktige" skader som følge av opioideksponering i svangerskapet kan oppfattes som noe arbitrær. For eksempel vil en medfødt misdannelse (slik som en strukturell hjertefeil eller nevrالرørdefekt) som identifiseres i nyfødtp perioden representerer en permanent entitet i barnets liv, og noe som vil kunne påvirke hele barnets fremtidig liv og funksjonsevne. Likeledes kan tidlige neonatale funn slik som f.eks. reduksjon i hodeomkrets ikke utelukkes å være markører for skadelige effekter på hjernens vekst i fosterlivet, noe som også vil kunne ha konsekvenser for barnets senere liv og utvikling.

Panelet har i sin besvarelse derfor valgt å benytte begrepet "tidlig påviste skader" til å inkludere dokumenterte effekter av morens opioidbruk på fosteraktivitet, svangerskapslengde, barnets fødselsvekt og hodeomkrets. Forekomsten av medfødte misdannelser og neonatalt abstinens syndrom hos barnet etter fødsel er også dekket av dette punktet. Begrepet «senere påviste skader» benyttes på sin side som betegnelse på dokumenterte endringer i barnets nevrokognitive funksjon, adferd og psykiske helse i barneår som mulig følge av opioideksponering i svangerskapet.

Tidlig påviste skader dokumentert for barn som har vært eksponert for metadon eller buprenorfin eller andre opioider i svangerskapet

Kunnskapsgrunnlag: Det ble forut for konsensuskonferansen ikke foretatt noen systematisk kunnskapsoppsummering med hensyn på tidlig påviste effekter av føtal opioideksponering. Publikasjoner som utelukkende rapporterte fødselsutfall hos barn av mødre behandlet med metadon eller buprenorfin ble kun summarisk gjennomgått i rapporten til Midtlyng og Høiseth.

Panelet har derfor som grunnlag for sin besvarelse også brukt innholdet i presentasjonene fra konferansen, samt på selvstendig grunnlag innhentet og vurdert artikler som oppfattes som relevante for denne problemstillingen.

Prematur fødsel, fødselsvekt og hodeomkrets

Bruk av opioider i svangerskap har i historiske studier vært assosiert med prematur fødsel og redusert fostervekst (inkludert lavere fødselsvekt og redusert hodeomkrets). I de fleste av disse studiene det har vært vanskelig å skille effekten av opioidbruk fra kvinnens øvrige helse- og ernæringsproblemer. (Blinick et al. 1969, Zelson et al. 1971, Finnegan et al. 1977)

Flere nyere studier, inkludert store populasjonsbaserte registerstudier fra Sverige og Danmark, gir holdepunkter for at også metadon har en negativ innvirkning på både svangerskapslengde og fostervekst sammenliknet med barn av kvinner utenfor LAR:

- Dobbel til tredobbel risiko for prematur fødsel (13-21% premature barn hos mødre som har brukt metadon sammenliknet med 6% i normalpopulasjon), (Wurst et al. 2016, Norgaard et al. 2015). Økt risiko for prematur fødsel ser ut til å bestå også etter korreksjon for røyking i svangerskap (Norgaard et al. 2015).
- Betydelig økt forekomst av lav fødselsvekt (FV < 2500g) hos barn av mødre som har brukt metadon sammenliknet med normalpopulasjon (9,3% vs. 1,5%) Den økte risikoen for lav fødselsvekt hos barn eksponert for metadon besto etter korreksjon for prematuritet og røyking i svangerskap (Norgaard et al. 2015).
- Høyere fødselsvekt hos metadoneksponerte barn dersom mor hadde redusert dose > 50% i løpet av svangerskapet sammenliknet med mødre som hadde redusert 11-50%. Disse funnene indikerer mulig dose-effekt av metadon på fostertilvekst (Welle-Strand et al. 2015). En tilsvarende mulig dose-effekt av metadon er også rapportert for hodeomkrets (Bier et al. 2015).
- Røyking og sosioøkonomiske forhold synes ikke fullt ut å kunne forklare reduksjon i fødselsvekt og hodeomkrets hos barn av metadonbehandlede mødre (Mactier et al. 2013).

Effekten av konfunderende faktorer på fosterutviklingen (f.eks annen rusmiddelbruk, sosioøkonomiske faktorer) er vanskelig å utelukke i rene observasjonsstudier som de overnevnte. Imidlertid viser de samme studiene at de neonatale utfallene for barn av mødre som har brukt buprenorfin (og som man kan anta langt på vei har liknende sosioøkonomiske livsvilkår som mødre på metadon) virker å ligge tett opp mot normalpopulasjonen (Wurst et al. 2016, Norgaard et al. 2015).

Likeledes viser andre studier (derunder en større randomisert, klinisk studie) som sammenlikner neonatal vekst og svangerskapslengde hos barn eksponert for henholdsvis metadon og buprenorfin følgende (Zedler et al. 2016, Brogly et al. 2014, Jones et al. 2010):

- Om lag halvert risiko for prematur fødsel hos barn eksponert for buprenorfin sammenliknet med metadon (RR 0,4).
- Høyere gestasjonsalder ved fødsel (ca 1 uke) ved buprenorfin enn metadon
- Høyere fødselsvekt (ca 250g) og større hodeomkrets (ca 0,8 cm) ved buprenorfin enn metadon.
- Norske registerdata presentert ved konsensuskonferansen (Handal) viste også lavere forekomsten av prematuritet og høyere fødselsvekt hos barn av mødre som har bruke buprenorfin enn metadon, men disse forskjellene var ikke statistisk signifikante.

Samlet sett virker det altså å være gode holdepunkter for at metadonbruk i svangerskap har en negativ innvirkning på både fostervekst og svangerskapslengde, sammenliknet både med barn eksponert for buprenorfin og med normalbefolkning.

Misdannelser:

- Om lag dobbel forekomst av medfødte misdannelser hos barn eksponert for metadon sammenliknet med normalbefolkning (Wurst et al. 2016, Norgaard et al. 2015, Cleary et al. 2011).
- Kun en av de tre overnevnte registerstudiene rapporterer en tilsvarende økning (ca fordoblet) forekomst av medfødte misdannelser ved buprenorfinbruk i svangerskapet (Norgaard et al. 2015).
- En kasus-kontroll studie fra USA har rapportert en økt risiko for en rekke spesifikke medfødte misdannelser hos barn av kvinner som har fått forskrevet opioider før unnfangelse og/eller i første tredel av svangerskapet. Publikasjonen rapporterer en om lag fordoblet forekomsten av medfødte skillevegsdefekter i hjertet, bukvegsdefekter og nevrالرørdefekter hos disse barna sammenliknet med normalbefolkningen (Broussard et al. 2011). En annen kasus-kontroll studie viste omtrent samme resultat for nevrالرørdefekter. (Yazdy et al. 2013).

Neonatal abstinenssyndrom (NAS)

En stor andel av nyfødte barn som har vært eksponert for opioider i fosterlivet utvikler NAS etter fødselen. Abstinenssyndromet NAS er uttrykk for at barnet har blitt tilvendt tilstedeværelsen av opioid i forsterhjernen og resten av organismen gjennom svangerskapet. Når barnet ikke lenger får opioidtilførsel fra moren, inntreer abstinenssymptomene som ubehandlet i verste fall kan være livstruende.

- Forekomsten av NAS hos barn av mødre behandlet med metadon eller buprenorfin i svangerskapet varierer mellom studier, men ligger sannsynligvis i størrelsesorden 40- 80% (Wurst et al. 2016, Welle-Strand et al. 2013, Jones et al. 2010)
- Abstinenssymptomer etter eksponering for metadon og buprenorfin debuterer senere enn ved maternell heroinbruk, men er mer langvarige og ofte alvorligere (Brandt et al. 2017).
- Metadon rapporteres i en randomisert, klinisk studie å gi behov for lengre sykehusinnleggelse og høyere kumulerte behandlingsdoser av morfin (9 ganger høyere ved behandling av NAS etter metadon enn etter buprenorfin) (Jones et al. 2010).
- Tre nyere studier pekte alle i retning av hyppigere og mer alvorlige tilfeller av NAS hos barn av metadon-behandlede mødre (til sammen 365 mødre) enn hos barn av buprenorfin-behandlede mødre (508 mødre) (Lacroix et al. 2011, Gaalema et al. 2012, Meyer et al 2015).
- Barn fra 21 kvinner med opioid og annen rusmiddelbrukslidelse der moren trappet ned det meste av rusmiddelbruken gjennom svangerskapet viste ikke NAS etter fødselen, mens det

hos en tilsvarende gruppe som ikke trappet ned, ble påvist NAS hos 77% (Haabrekke et al. 2014).

Sammenhengen mellom opioiddose og risiko for NAS er noe omdiskutert.

- En systematisk oversikt som inkluderte mer enn 5000 barn eksponert for metadon konkluderte med at risikoen for NAS ikke var relatert til dose (Cleary et al. 2010). I en senere studie angir samme gruppe forskere imidlertid at det var en metadon dose-relatert sammenheng med NAS (Cleary et al. 2011), men i ytterligere en studie at dosereduksjon i løpet av svangerskapet ikke syntes å påvirke forekomsten av NAS (Cleary et al. 2013).
- En annen studie (290000 svangerskap og 1705 tilfeller av NAS) viste en korrelasjon mellom kumulativ dose opioid og risiko for NAS. Det var i denne studien holdepunkter for en takeffekt der økning i kumulativ dose utover svarende til ca 4000 mg metadon (d.v.s. 15-20 mg per døgnet) ikke gav videre økning i forekomst av NAS (Desai et al. 2015). Dette fenomenet kan tenkes å forklare fraværet av dose-relatert NAS risiko i andre undersøkelser. Samme studie fant også at faktorer som bruk av illegale opioider, bruk av alkohol, illegale stoffer, psykotrope legemidler og røyking økte risikoen for NAS.

Andre tidlig påviste skader / funn hos barn eksponert for opioider

Bruk av buprenorfin hos gravide mødre er funnet å redusere føtal hjerterefrekvens og bevegelse fra og med svangerskapsuke 28. Det ble funnet et dose-respons forhold mellom buprenorfindose og depresjon av hjerterefrekvens, men ingen slik sammenheng mellom buprenorfindose og føtale bevegelser (innlegg av Jansson på konsensuskonferansen). Tidligere fant den samme gruppen liknende effekter av metadon som kunne reduseres i noen grad ved deling av døgndosen (Jansson et al. 2009).

Konklusjon: tidlig påviste skader hos barnet etter metadon- og buprenorfinbehandling i svangerskapet

Det er holdepunkter for at metadon er assosiert med en liten, men signifikant økning i risikoen for medfødte misdannelser hos barnet; dette er ikke like konsistent dokumentert ved bruk av buprenorfin.

Det er gode holdepunkter for at behandling med metadon i svangerskapet følges av en økt risiko for fødsel før uke 37 av svangerskapet, og for lav fødselsvekt hos barnet. Behandling med metadon er assosiert med økt risiko for prematuritet og redusert fostertilvekst (fødselsvekt og hodeomkrets) sammenliknet med behandling av moren med buprenorfin.

Drøyt halvparten av barna som fødes av kvinner som er i LAR vil utvikle NAS. Det synes å kunne være en noe større risiko for NAS knyttet til mors bruk av metadon enn buprenorfin. Barn som utvikler NAS etter metadoneksponering i svangerskapet ser ut til å trenge lengre sykehusinnleggelse og større doser opioider til å lindre abstinenssymptomene enn barn som har vært eksponert for buprenorfin. Det er også holdepunkter for at det i noen grad er en sammenheng mellom omfanget av mors opioidbruk og risikoen for NAS.

Konfunderende faktorer kan ha bidradd til disse funnene. Dersom man legger til grunn at det ikke bør være vesentlige forskjeller i konfunderende faktorer mellom kvinner som behandles med metadon og buprenorfin, taler imidlertid forskjellene mellom metadon og buprenorfin i noen studier for at det foreligger en risikoøkning knyttet spesielt til bruken av metadon.

Senere påviste skader dokumentert for barn som har vært eksponert for metadon eller buprenorfin eller andre opioider i svangerskapet

Kunnskapsgrunnlag: Studier som har sett på langtidsutfall (fra måneder til år) hos barn som har vært eksponert for opioider i svangerskapet ble på oppdrag fra Helsedirektoratet systematisk gjennomgått av Lena Midtlyng og Gudrun Høiseth. I kunnskapsoppsummeringen som ble presentert på konsensuskonferansen ble 48 inkluderte studier klassifisert som enten ” positive” (n=20), ” blandet” (n=17) eller ” negative” (n=11) mhp hvorvidt studiene ble oppfattet å dokumentere skadelige langtidseffekter hos barn prenatalt eksponert for opioider sammenliknet med kontrollpopulasjon

Kunnskapsoppsummeringen til Midtlyng og Høiseth inkluderer studier fra mange forskjellige land, gjennomført over et stort tidsspenn og med behandlingstradisjoner som i varierende grad er relevante for LAR behandling i Norge i dag. Mange av studiene omfattet få personer, og kan derved mangle styrke til å oppdage forskjeller mellom gruppene, selv om disse skulle finnes. Mange studier inkluderer gravide kvinner med betydelig bruk av både tobakk og illegale rusmidler utover metadon eller buprenorfin, noe som gjør det vanskelig å isolere den potensielle effekten av de forskrevne opioidene på barnets senere utvikling (se Appendiks). Kontrollpopulasjonene som benyttes er ikke enhetlige, og mange forskjellige utfallsmål rapporteres.

I sum finner man at mange av studiene som inngår i kunnskapsoppsummeringen i liten grad er egnet til å belyse konferansens hovedanliggende, nemlig potensielle langtidskonsekvenser hos barn av prenatal metadon- eller buprenorfineksponering. Panelet har derfor valgt å vektlegge enkelte av studiene som inngår i oppsummeringen mer enn andre. Data fra muntlige presentasjoner fra konsensuskonferansen ligger også til grunn for panelets arbeid med dette spørsmålet.

Påviste effekter av metadon og buprenorfin-eksponering på synsfunksjon

Fem av artiklene i kunnskapsoppsummeringen rapporterer resultater fra synstester / synsfunksjon hos barn eksponert for opioider vs. kontroller (Whitham et al. 2015, Walhovd et al. 2015, McGlone et al. 2014, Melinder et al. 2013, Konijnenberg et al. 2013). Fire av disse studiene (totalt 131 barn av mødre i LAR og 79 kontroller) finner endret synsfunksjon / endring i nevrofysiologiske undersøkelser av synsfunksjon ved undersøkelse ved 6 mnd – 4,5 års alder. En stor andel av mødre som var inkludert i studiene hadde brukt andre rusmidler og tobakk i svangerskapet, enkelte av studiene hadde forsøkt å korrigere for dette i sine analyser. En studie (LAR = 21, kontroller = 15) fant normal VEP ved 3 års alder.

I tillegg til en presentasjon av Mactier på konferansen foreligger det to artikler som viste endret synsfunksjon hos barn eksponert for metadon i svangerskapet (McGlone et al. 2013, Spiteri et al. 2013). Den største av disse studiene anga en OR for strabisme på 5,7 og for nystagmus på 90 hos barn eksponert for metadon i fosterlivet sammenholdt med normalpopulasjon (Spiteri et al. 2013). Det var for få barn med intrauterin buprenorfineksponering inkludert i overnevnte studier til at potensiell skade på synsfunksjon av buprenorfinbehandling kan evalueres.

Påviste effekter av metadon og buprenorfin-eksponering på nevrokognitiv funksjon i barneårene

Panelet har gjennomgått artikler som er inkludert i kunnskapsoppsummeringen som har undersøkt barn eksponert for opioider i fosterlivet med hensyn på nevrokognitiv funksjon. Man har begrenset

seg til artikler som har vært tilgjengelige i fulltekst, og til oppfølgingsstudier som har fulgt barna til minimum 2 års alder. Studier der antallet barn med eksponering for opioider er lavere enn 20 er ikke tatt med i denne oversikten. Ikke-publiserede resultater fra Mother-studien presentert ved konsensuskonferansen er inkludert i gjennomgangen:

Samlet sett finner man:

- 7 studier (278 eksponerte barn hvorav metadon 149, buprenorfin 57 og resten kun angitt som ” opioider”) som påviser redusert nevrokognitiv funksjon hos barn eksponert for opioider, men også andre stoffer i svangerskapet (Nygaard et al. 2015, Konijnenberg et al. 2015, Sundelin Wahlsten et al. 2013, Salo et al. 2009, Hunt et al. 2008, van Baar et al. 1990, Davis et al. 1988). Ved nevrokognitive skader kan mindre skader ha betydning for fremtidig funksjon og psykisk helse. Den reduserte kognitive funksjon påvist i de 7 studiene må antas å ha klar betydning for fremtidig funksjon og psykisk helse.
- 3 studier (202 eksponerte, hvorav metadon 144 og buprenorfin 58) har negative funn, dvs like kognitive ferdigheter hos barn eksponert for opioider som i kontroll populasjon eller sammenliknet med normerte data (De Cubas et al. 1993, Chasnoff et al. 1993,) samt upubliserede data fra Mother-studien presentert på konferansen (Kaltenbach).
- Ytterligere tre studier (205 eksponerte barn, hvorav MMT 26) viser forskjeller mellom gruppene som forsvinner ved korreksjon for konfunderende variabler (Pulsifer et al. 2004, Lifschitz et al. 1985, Messinger et al. 2004).
- Dokumentasjon på bruk av andre rusmidler i svangerskapet varierer mellom publikasjonene, men antas å foreligge hos en betydelig andel av inkluderte mødre.

Påviste effekter av metadon og buprenorfin på adferd eller psykisk funksjon i barneår.

Panelet har gjennomgått alle artikler fra kunnskapsoppsummeringen som har vurdert opioideksponerte barn fra og med 2 års alder med hensyn på adferd og psykisk funksjon. Man har begrenset seg til artikler som har vært tilgjengelige i fulltekst, og studier med færre enn 20 barn i eksponeringsgruppen er ikke inkludert i gjennomgangen. Artikler publisert i etterkant av kunnskapsoppsummeringen er også inkludert:

- Man finner ved gjennomgang 4 artikler som rapporterer økt forekomst av adferdsproblemer og/eller psykiske symptomer hos barn eksponert for opioider i svangerskap sammenliknet med kontrollpopulasjoner (145 eksponerte barn, hvorav metadon 48, buprenorfin 25 og bruk av flere rusmidler 72) (Sundelin Wahlsten et al. 2013, Davis et al. 1988, De Cubas et al. 1993, Nygaard et al. 2016).
- En studie, som undersøkte oppmerksomhet ved fri lek hos 30 opioid-eksponerte 2-åringer og 44 kontroller fant ingen forskjell mellom eksponerte og ikke-eksponerte barn (Schneider et al. 1996).

Andre mulige langvarige skader som følge av prenatal MMT / BMT eksponering

Marte Handal presenterte registerdata på konsensuskonferansen som viste en økt sykkelighet hos barn av tsjekkiske mødre i LAR enn i normalpopulasjonen.

Konklusjon mhp påviste effekter av prenatal MMT og BMT eksponering på synsfunksjon, nevrokognitiv funksjon, adferd og psykisk helse i barneår:

Panelet finner på bakgrunn av overnevnte gjennomgang at det foreligger en sammenheng mellom eksponering for metadon i fosterlivet og endret synsfunksjon i barneår. Det kan ikke utelukkes at andre miljøfaktorer i mors liv (tobakksbruk i svangerskap, feilernæring og/eller illegal rusmiddelbruk) kan ha innvirket på funnene, men neppe forklare dem fullt ut.

Panelet mener på bakgrunn av foreliggende litteratur at man *ikke kan utelukke* at eksponering av et foster for metadon og buprenorfin i svangerskapet er assosiert med risiko for langsiktig skade på nevrokognitiv funksjon, men kunnskapsgrunnlaget er av meget variabel kvalitet og ikke konsistent i sine funn. Ved vurdering av nevrokognitive bivirkninger av medikamenter vil en vanligvis legge større vekt på artiklene som finner bivirkninger, enn de som ikke gjør det ut fra et føre var-prinsipp.

Antall barn som er systematisk undersøkt etter prenatal eksponering for buprenorfin er betydelig lavere enn det som er tilfelle for metadon, og det er foreløpig ikke mulig å si noe om mulige forskjeller mellom disse to medikamentene med hensyn på langtidseffekt på kognitiv funksjon.

Det foreligger heller ikke noen robust dokumentasjon på hvorvidt prenatal eksponering for metadon og buprenorfin er forbundet med økt risiko for adferdsproblemer eller psykiske symptomer i barneårene. Selv om flere studier finner en økt forekomst av denne type problemer hos opioid-eksponerte barn, kan arv, oppvekstvilkår og annen medikamenteksponering i svangerskapet antas å være viktige medvirkende faktorer i så henseende. Den potensielle økning i risiko for adferdsproblemer og psykiske symptomer som følger av prenatal opioid-eksponering lar seg derfor ikke identifisere ut i fra foreliggende litteratur, men en risikoøkning kan ikke helt utelukkes.

Referanser spørsmål 2A

Bier JB, Finger AS, Bier BA, Johnson TA, Coyle MG, J Perinatol (2015)35: 656-659

Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Am J Obstet Gynecol (1969) 105(7):997-1003

Brandt L, Finnegan L, Curr Opin Psychiatry (2017) 30: 268-274

Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P, Am J Epidemiol (2014) 180(7): 673-686

Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehl-Colarusso T, Honein MA, Am J Obstet Gynecol (2011) 204:314.e1-11

Chasnoff IJ, Burns KA, Burns WJ, Schnoll SH, Neurobehav Toxicol Teratol (1986) 8(4):357-362

Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ, Addiction (2010) 105(12): 2071-2084

Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, Murphy DJ Am J Obstet Gynecol (2011) 204(2): 139.e131-139

Cleary BJ, Reynolds K, Eogan M, O'Connell MP, Fahey T, Gallagher PJ, Clarke T, White MJ, McDermott C, O'Sullivan A, Carmody D, Gleeson J, Murphy DJ, *Addiction* (2013) 108(4): 762-770

Davis DD, Templer DI, *Addict Behav* (1988) 13(3): 275-283

De Cubas MM, Field T, *Am J of Orthopsyk* (1993) 63(2):266-276

Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Patorno E, Kaltenbach K, Kerzner LS, Bateman MT, *BMJ* (2015) 350: h2102

Finnegan LP, Reeser DS, Connaughton FJ, *Drug Alcohol Depend* (1977) 2(2):131-140

Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenach K, Badger GJ, Arria AM, Stine SM, Martin PR, Jones HE, *Addiction* (2012) 107(1): 53-62.

Haabrekke KJ, Slinning K, Walhovd KB, Wentzel-Larsen T, Moe V, *J Addict Dis* (2014) 33: 114-123

Hunt RW, Tzioumi D, Collins E, Jeffery HE, *Early Human Development* (2008) 84(1): 29-35

Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Knauer H, Kivlighan KT, *J Maternal-Fetal Neonat Med* (2009)2281): 29-35

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KR, Selby P, Martin PR, Fischer G, *N Engl J Med* (2010) 363:2320-2331

Konijnenberg C, Melinder A, *Addiction* (2013) 108(1): 154-160

Konijnenberg C, Melinder A, *Child Neuropsychology* (2015) 21(5): 570-85 1053-1059

Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Damase-Michel C, *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:

Lifschitz MH, Wilson GS, O'Brien Smith E, Desmond MM, *Pediatrics* (1985) 75(2): 269-274

Mactier H, Shipton D, Dryden C, Tappin DM, *Addiction* (2013) 109, 482-488

McGlone L, Hamilton R, McGulloch DL, Boulton R, Bradnam MS, Weaver LT, Mactier H, *Pediatrics* (2013) 131(3): e857-863

McGlone L, Hamilton R, McGulloch DL, MacKinnon JR, Bradnam M, Mactier H, *Br J Ophthal* (2014) 98(2):238-45

Melinder A, Konijnenberg C, Sarfi M, *Addiction* (2013) 108(12): 2175-2182

Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM et al, *Pediatrics* (2004) 113(6) :1677-85

Meyer MM, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH, *J Addict Med* (2015) 9(2): 81-86

Norgaard M, Nielsson MS, Heide-Jørgensen U. *Subst Abuse* (2015) 9(S2): 5-11

Nygaard E, Moe V, Slinning K, Walhovd KB, *Pediatric Research* (2015) 78(3): 330-335

Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB, *PLoS One* (2016) 11(6):e0158054

Pulsifer MB, Radonovich K, Belcher HM, Butz AM, *Child Neuropsychology* (2004) 10(2):89-101

Salo S, Kivisto K, Korja R, Biringen Z, Tupola S et al, *Parenting* (2009) 9(3-4):244-59

Schneider JW, Hans SL, *J Dev Behavioral Pediatr* (1996) 17(4): 240-247

27.11.17

Spiteri Cornish K, Hrabovsky M, Scott NW, Myerscough E, Reddy AR, Am J Ophthalmol (2013) 156(1): 190-194

Sundelin Wahlsten V, Sarman I, Acta Paediatrica (2013) 102:544-549

van Baar A et al, J Child Psychol Psychiatry (1990) 31:911-20

Walhovd KB et al, Pediatric Neurology (2015) 52:326-332

Welle Strand GK, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E, Drug Alcohol Depend (2013)127(1-3): 200-206

Welle-Strand G, Skurtveit S, Tanum L, Waal H, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E, Eur Addict Res (2015) 21: 253-261

Whitham JN, Surrier NJ, Baghurst PA, Weston P, Sawyer MG, Neurotoxicology and Teratology (2015) 52: 17-24

Wurst KE, Zedler BK, Joyce AR, Sasinowski M, Murrelle EL, Subst Abuse (2016) 10:89-97

Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM, Obstet Gynecol (2013) 122(4) 838-844

Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, Jones HE, Addiction (2016) 111: 2115-2128

Zelson C, RUBio E, Wassermann E, Pediatrics (1971) 48(2): 178-189

Spørsmål 2B

Hvilke kortsiktige og langsiktige fordeler er vist for barn hvor mor/kvinnen er stabilisert i LAR i svangerskapet (og etterpå)?

Etter at panelet har gått gjennom kunnskapsoppsummeringene og presentasjonene på konferansen ser en generelt at fordelene ved stabilisering i LAR i svangerskapet er relativt kortfattet beskrevet. Forventningene om positive effekter av innføring av LAR behandling er imidlertid mer beskrevet i forarbeidet og i forskrift om for slik behandling. Der går det fram at målet for behandlingen er økt livskvalitet og mestring for brukeren. Brukerrepresentantene på konferansen fremhevet også klart at LAR hadde hatt en slik positiv effekt for dem i deres liv og for deres barn.

Panelet er bedt om å beskrive fordeler som er vist ved stabilisering i LAR i svangerskapet og etterpå. Det er litt uklart hva en skal se fordelene ved stabilisering i LAR i forhold til. En har her valgt å se det slik det også som regel gjøres, i forhold til en situasjon der morens rusmiddel brukslidelse ikke er behandlet og stabilisert i LAR eller på annen måte, altså en ubehandlet illegal rusbruk.

I det følgende er hovedpunktene i fordeler både for mor og barn oppsummert slik det er fremkommet på konferansen og i artikler i kunnskapsoppsummeringene. Fordeler for mor er også tatt med både fordi det er mest beskrevet, men også fordi det belyser sammenhengen hvor det som er bra for mor også er bra for barnet.

Fordeler for pasienter i LAR (og derved gravide i LAR) på kort sikt:

Bramness sin kunnskapsoppsummering av internasjonale studier (lenke) har vist følgende:

Behandlingen i LAR gjør at:

- Brukere oftere klarer å gjennomføre og stå i behandlingen over tid og får redusert bruk av heroin
- Risiko for kriminalitet og HIV blir redusert
- Dødelighet som følge av overdoser blir redusert
- Medfører en betydelig bedring av somatisk helse (Skeie et al. 2008, 2011).

En stor reduksjon i dødelige og ikke-dødelige overdoser er også vist ved LAR i Norge (Clausen et al. 2008). Forskning fra en annen norsk gruppe (Waal H et al. 2001) viser at den norske behandlingsmodellen med stor vekt på rehabilitering og sosial fungering har fungert bra. For gravide gjelder spesielt følgende:

- Mindre bruk av andre opioider
- Bedre gjennomføring av oppfølging under svangerskapet
- Reduksjon i andre skadelige følger av aktiv rusbruk

Fordeler for barnet på kort sikt, dvs. i fosterstadiet (Welle-Strand 2015):

- Bruk av opioider med lang halveringstid medfører i mindre grad svingninger i konsentrasjon av medikamentet i mors blod, noe som igjen reduserer muligheten for forgiftning hos fosteret.
- LAR stabiliserer mor og kan føre til mindre bruk av benzodiazepiner eller illegale stoffer som i seg selv kan føre til NAS eller forsterke opioidindusert NAS. (Det er imidlertid holdepunkter for at NAS er mer uttalt ved mors bruk av LAR-legemidler enn ved ubehandlet illegal heroinbruk (se Spørsmål 2A))
- Mindre sykdomsrisiko eller annen risiko for mor betyr også mindre risiko for fosteret.
- Bedre helse og ernæring hos mor betyr bedre betingelser for god utvikling hos barnet.
- LAR vil kunne øke muligheten for at mor får stabil kontakt med svangerskapsomsorgen.

Fordeler for mor på lengre sikt:

Stabilisering på LAR betyr en mer stabilisert livssituasjon og dermed bedre mulighet for å gjennomføre utdanning og arbeid. Dette kan igjen gi bedret økonomi. Det er rimelig å tro at dette igjen vil gi økt livskvalitet og opplevelse av mestring av sin livssituasjon. Økt mestringsfølelse, også i rollen som mor, kan gjøre mor mer tilgjengelig for etablering av et godt samspill med barnet, og større åpenhet for å ta imot råd og veiledning om dette samspillet.

Fordeler for barnet på lengre sikt:

Vi finner lite forskning som direkte sier noe om dette. Men klinisk erfaring gjør det rimelig å anta at mors livssituasjon og hennes opplevelse av egen mestring vil igjen bli svært viktig for barnets opplevelse av trygghet i familien.

Videre vet en at en stabil og ikke minst tilgjengelig omsorgsperson er en forutsetning for barnets etablering av tilknytningsprosesser og dermed også svært viktig for videre psykososial utvikling. LAR kan bidra til at det blir stabilitet i økonomiske forhold og bosituasjon. Det vil i tillegg gi familien og barnet muligheter til å ha tilgang til bedre levekår, helse, stabil og bedre sikret skolegang og sosial interaksjon med jevnaldrende barn og samfunnet for øvrig. Mors mulighet for å ta utdanning vil generelt gjøre henne i stand til å gi barnet en bedre oppdragelse, og egne seg kunnskap f.eks. om eventuelle tidlige tegn på skjevutvikling hos barnet og dermed mulighet for tidligere intervensjoner og oppfølging av barnet.

Med mor stabilisert i LAR og dermed med redusert risiko for bruk av andre rusmidler og annen risikoatferd, vil også sannsynligheten for omsorgsovertakelse og flytting av barnet reduseres.

Konklusjon:

Sammenlignet med en situasjon med illegal rusbruk vil det at mor er stabilisert i LAR være en fordel for barnet i fosterlivet ved at det reduserer risikofaktorer i morens livsførsel. Etter at barnet er født vil det at mor er stabilisert i LAR være positivt for barnets helse og psykososial utvikling indirekte gjennom at det kan gjøre mor bedre i stand til å tilby barnet en stabil omsorgssituasjon og en tilgjengelig omsorgsperson.

I det tilfellet man skulle lykkes i å oppnå samme behandlingsresultat hos mor uten bruk av LAR-legemidler, vil de samme fordeler for mor og barn kunne oppnås (Se også spørsmål 4).

Referanser:

Clausen T., Anchersen K. & Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dep* (2008) 94(1-3): 151-157

Skeie I., Brekke M., Lindbaek M. & Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: A retrospective cohort study. *BMC Public Health* (2008) Jan 31; 8:43.doi 10.1186/1471-2458-8-43

Skeie I., Brekke M., Gossop M., Lindbaek M., Reinertsen E., Thoresen M., Waal H. Changes in somatic incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open* (2011) 1(1):e000130.doi: 10.1136/bmjopen-2011-000130

Welle-Strand, G. Opioid maintenamce treatment in pregnancy. Maternal and neonatal outcomes. Faculty of Medicine, University of Oslo (2015) PhD dissertation.

Waal H., Krook A.L., Welle-Strand G., Espegren O., Hole R., Lazaridis K., Sandvold M., Moen S.& Høiseth T.: En nasjonal modell for medikamentassistert rehabilitering av opiatmisbrukere. *Tidsskr Nor Legefor* (2001) 121: 2301-2305

Spørsmål 2C

Evaluer den kortsiktige og langsiktige sikkerheten for barn som har blitt eksponert for metadon, buprenorfin eller andre opioider, inkludert illegale opioider, i svangerskapet.

Det er spurt om «sikkerhet for barn som har blitt eksponert». En annen mye brukt formulering i vurdering av farer ved bruk av medikamenter vil være hvilken risiko for skade er det for barn som blir eksponert.

Som nevnt i oppsummeringen er det vanskelig, antakelig umulig, å finne studier der barn som har fått metadon/buprenorfin i svangerskapet er sammenlignet med en ikke eksponert gruppe barn med identiske genetiske, andre biologiske og sosiodemografiske bakgrunnsforhold som de eksponerte barna. Det er ikke tenkbart med en ekte randomisert kontrollert studie. Videre er det få materialer der hele gruppen av barn kun er eksponert for metadon/buprenorfin og ingen andre rusmidler eller medikamenter.

En viser til oppsummering av litteraturgjennomgang som er gitt under spørsmål 2A over. Det vil her fremgå at omfanget av redusert fødselsvekt, for tidlig fødsel og redusert hodeomkrets kan angis ved metadon, mens omfanget av neonatal abstinens syndrom (NAS) er mulig å angi for en rekke opioider inkludert metadon og buprenorfin. Det er vanskeligere å anslå hyppigheten av andre tidlig og sent oppdagete skader med presisjon pga kvaliteten i de foreliggende studiene.

Etiske og andre forhold gjør at panelet antar at det ikke vil komme studier som helt avklarer hyppighet av mer langsiktige nevrokognitive skader. Litteraturen som er gjennomgått gir ikke grunnlag for å si at bruk av OMT er trygt for barnet. Foreliggende litteratur gir mistanke om at eksponering for metadon, buprenorfin eller andre opioider inkludert illegale opioider i svangerskapet kan gi langsiktige nevrokognitive skader og synsskader hos en del av barnene som blir eksponert for disse legemidlene i svangerskapet.

Dyrestudier er mye brukt i evaluering av effekt og sikkerhet ved bruk av medikamenter, selv om resultater fra dyrestudier ikke kan direkte overføres til mennesker. En viser til omtale av dyrestudier under spørsmål 1. Funn av forskjellige typer fosterskader i dyrestudier ved bruk av et medikament, vil vanligvis medføre stor aktsomhet med å bruke det aktuelle medikamentet til gravide kvinner. Det er funnet forskjellige typer skadelige virkninger i avkommet ved bruk av opioider til gravide dyr slik det er referert under spørsmål 1.

Konklusjon spørsmål 2C:

Det synes godt dokumentert at behandling med metadon i svangerskapet er forbundet med økt risiko for tidlig fødsel, redusert hodeomkrets og lav fødselsvekt, tilsvarende er ikke funnet for buprenorfin. Det er ikke studier som sier at det er sikkert for barnet om mor bruker buprenorfin. Det er godt dokumentert at NAS er knyttet til bruk av alle opioider i svangerskapet inkludert metadon og buprenorfin. Foreliggende litteratur kan heller ikke utelukke at eksponering for metadon, buprenorfin eller andre opioider inkludert illegale opioider i svangerskapet er assosiert med økt risiko for forsinket nevrokognitiv utvikling og skader på synsfunksjon hos barna som blir eksponert. Således anser ikke panelet at sikkerheten for bruk av OMT medikasjon (metadon og buprenorfin) i svangerskapet er

dokumentert. Etter panelet sin erfaring stilles det i dag noe sterkere krav til undersøkelse av mulige fosterskader ved introduksjon av et legemiddel enn det som er gjort ved metadon og buprenorfin.

Spørsmål 3

Hva er kunnskapsgrunnlaget for å trappe ned metadon eller buprenorfin for ikke-gravide?

Med *kunnskapsgrunnlag* forstår vi den kunnskapen som finnes tilgjengelig og som en kan trekke informasjon om et spesielt tema fra.

For å få bedre oversikt over kunnskapsgrunnlaget for spørsmål 3 har vi delt kunnskapen inn i to hovedgrupper: empirisk og ikke-empirisk kunnskap.

Empiriske kunnskap: Her definert som kunnskap gjennom direkte eller indirekte observasjoner eller erfaringer. Det er overvekt av slik kunnskap i moderne medisin. Den empiriske kunnskapen kommer fra enten kvantitative eller kvalitative studier. Brukerundersøkelser, erfaringsbasert kunnskap og helseøkonomiske analyser vil også falle inn under denne kategorien.

I oppsummeringen fra Helge Waal er det stort sett empiriske, kvantitative studier som brukes som referanse, men det finnes også noen kvalitative studier

Waal vurderer evidensgraden for generell kunnskap om avvenning som grad A ettersom den baseres på Cochrane-studier og meta-analyser. Evidensgrad for avvenning fra OMT vurderes som grad C-D grunnet få og små randomiserte, kontrollerte studier.

Vi finner ingen kost-nytteanalyser for dette spørsmålet, verken i Waals oppsummering eller i egne søk.

Vi finner ingen brukerundersøkelser og ingen erfaringsbaserte undersøkelser.

Ikke-empiriske studier: Her definert som kunnskap som ikke er avhengig av data. I denne kategorien vil for eksempel studier om etikk og konseptuelle spørsmål plasseres. Vi finner ingen slike studier i Waals kunnskapsoppsummering eller i egne søk.

For ikke-gravide opiatbrukere, basert på det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget, kan følgende oppsummeres:

1. Avvenning (fullstendig nedtrapping, complete tapering) fra OMT er assosiert med lav til moderat suksessrate. Waal anslår i sin kunnskapsoppsummering at rundt 20% av pasienter som er motivert for å seponere OMT-behandlingen vil klare å gjennomføre dette. Pasientens ressurser og motivasjon for nedtrapping kan anses som positive

prognostiske variabler for avvenningssuksess. Det synes viktig med god og tett oppfølgende psykososial støttebehandling for å oppnå et godt resultat.

2. Tilbakefallsprosenten til illegale opioider etter avvenning er høy, særlig de første 1-3 måneder, men den fortsetter å være betydelig forhøyet i flere år.
3. Risikoen for overdosekomplikasjoner som følge av inntak av opiater er betydelig forhøyet i tiden etter avvenning – og særlig tiden rett etter avvenningen.
4. Uønskete hendelser (her definert som: død, sykелighet og kriminalitet) er forhøyet særlig de første tre måneder etter avvenning.
5. Gradvis avvenning kan være nyttig.
6. Avvenning fra OMT bør gjøres i kontrollerte omgivelser, fortrinnsvis i institusjon særlig i siste fasen av nedtrappingen. For selekterte pasienter kan avvenningen gjøres poliklinisk.
7. Generelt bør det ikke være tidsavgrensning på avvenningen, men for gravide vil dette være annerledes (se spørsmål 4).

Konklusjon spørsmål 3:

Kunnskapsgrunnlaget for å trappe ned metadon eller buprenorfin for ikke-gravide er i all hovedsak empiriske, kvantitative studier. De få studiene som er lagt opp som randomiserte kontrollerte studier (RCT) er jevnt over små. Avvenning fra OMT er assosiert med lav til moderat suksessrate, men er gjennomførbar for motiverte pasienter som får god behandlingmessig oppfølging, særlig når avvenningen foregår inne i en institusjon. Det vil være relativt høy risiko for tilbakefall med alvorlige komplikasjoner særlig i den første tiden etter at avvenning er gjennomført.

Spørsmål 4

Hvilke er de dokumenterte fordelene og/ eller risiki for kvinner og barn forbundet med å trappe ned eller ikke trappe ned metadon/buprenorfindoseringen i løpet av graviditeten?

Spørsmål 4 er komplisert. For både kvinnen og barnet spørres det om 4 alternativer: fordeler ved å trappe ned, fordeler ved ikke å trappe ned, risiko ved å trappe ned og risiko ved ikke å trappe ned. Det er med andre ord 4 spørsmål vedrørende mor og 4 spørsmål vedrørende barn, i alt 8 spørsmål. Skulle disse spørsmålene besvares hver for seg, ville det oppstå en rekke gjentakelser fordi fordelene ved et alternativ (f.eks. å trappe ned) kunne bli en risiko ved det motsatte alternativ (ikke å trappe ned). Videre er fordelene ved å ikke å trappe ned for barn omtalt under spørsmål 2B og fordelene for mor ligger implisitt i at hun er i LAR. Panelet har derfor valgt å presentere en del viktige elementer rundt nedtrapping for mor, respektive for barn. Med nedtrapping forstår panelet en behandling der legemiddeldosen gradvis reduseres til et så lavt nivå som mulig.

Kunnskapsgrunnlaget:

I tillegg til Jørgen Bramness' kunnskapsoppsummering (lenke til den) har vi utført egne, ustrukturerte litteratursøk og inkludert studier vi mener belyser temaet. Av særlig sentrale studier som ble inkludert er Minozzi et al. (2013), ACOG Committee opinion (2017) og Jones et al. (2017). Vi har også sett på retningslinjene fra enkelte andre land.

Studiene er for det meste empiriske, kvantitative studier og mange av dem er gjennomført i land med noe annen oppbygning av helsetjenester enn vi er vant med i Norge. Overførbarheten til en norsk kontekst kan derfor være vanskelig. Videre er det generelt sånn at begreper slik som f.eks. "primærhelsetjeneste" ikke bare har en innholdsmessig forskjell mellom de ulike landene, men også defineres ulikt i litteraturen. Den norske helsemodellen med likhet og likeverd, og en stor grad av samfunnsansvar for beslutninger, er også annerledes enn f.eks. USA. Vi mener dette er viktige forhold å ta med seg inn i diskusjonen. Videre er det konsensusgruppas mening at kunnskapsgrunnlaget hadde vært mer komplett med andre studiedesign, og etterlyser særlig kvalitative og teoretiske studier. Randomiserte prospektive studier av kvinner som fortsetter på LAR / OMT opp mot kvinner som trapper ned eller slutter finnes altså ikke.

Den gravide, ulemper og fordeler ved nedtrapping:

1. Ulemper:

- a. Flere studier viser at det er vanskelig å seponere OMT i svangerskapet. En studie beskriver suksessraten for seponering blant gravide til å være fra én til ni prosent, en annen langt høyere, over 50 % (Jones et al. 2017). Dette innebærer at det vil foreligge en betydelig risiko for tilbakefall til rusmiddelbruk. Konsekvensene av dette kan være svært alvorlige for mor.
 - i. Det må tilføyes at nedtrappingen bør gjennomføres som ledd i psykososial behandling av kvinnes opioid brukslidelse der legemiddelstøtten gradvis reduseres. Dette kan gi bedre resultater og større suksessrate.
 - ii. Dosereduksjon ser ut til å ha noe høyere suksessrate: I en studie klarte 17% å halvere dosen før graviditeten (Welle-Strand et al. 2015).
- b. Det å skulle prøve å trappe ned kan innebære en økt risiko for angst og stress hos mor på grunn av usikkerhet knyttet til om hun greier å gjennomføre det i tilstrekkelig grad

2. Fordeler:

- a. Stabilisering i livssituasjonen, bedre kontroll over arbeid og økonomi mm. kan være et resultat ved en vellykket nedtrapping. Bedre bruk av svangerskapsomsorg har vært dokumentert ved god oppfølging under nedtrapping. Svangerskapsomsorgen er en rutinepreget omsorg i det offentlige, og har ikke alltid fylt behovene til de med sosiale risikofaktorer (vold, rus, osv.). Bedre omsorgsevne for barnet kan oppnås ved hyppig kontakt med helsevesenet, evt. også etter fødsel (spedbarnhjem).
 - i. Et velfungerende LAR-opplegg vil imidlertid kunne gi tilsvarende resultater.
- b. Moren kan føle økt trygghet ved at hun vet at foster-eksposisjonen for opioider er redusert

Barnet, ulemper og fordeler ved nedtrapping

1. Ulemper:

- a. Mulige intrauterin abstinensreaksjoner. Det er lite kunnskap om nedtrappingens effekt på fosteret in utero. Dramatiske virkninger synes ikke å foreligge, men andre virkninger kan ikke utelukkes.
- b. Tilbakefall til rusmiddelbruk hos mor som kan føre til komplikasjoner for fosteret knyttet til overdoser og «rusliv». Hvis nedtrapping forsøkes gjennomført med liten støtte og dårlig kontroll, øker risikoen for mors bruk av andre stoffer og tilbakefall til

illegale opioidbruk med fare for overdosekomplikasjoner som kan være skadelig for fosteret.

c.

2. Fordeler:

- a. Høyere fødselsvekt, bedre vekstparametre, mindre risiko for NAS og andre fordeler som følge av mindre eksposisjon for opioider
- b. Hvis nedtrappingen skjer som et ledd i et behandlingsopplegg med avtagende bruk av legemidler, slik det helst bør gjøres, vil dette følges av god svangerskapsomsorg med f.eks. med mindre eksponering for illegale og andre fosterskadelige stoffer i graviditeten, hvis god overvåking og oppfølging.

Diskusjon fordeler og ulemper for mor og barn ved nedtrapping:

Det viktige dilemmaet i diskusjonen om LAR /OMT i graviditet handler om summen av fordeler og ulemper med de ulike tilnærmingene. Det er nær umulig å svare på, da det er store kunnskapshull og store muligheter for at utfall påvirkes av andre faktorer enn bare de to alternativene: nedtrapping/seponering eller fortsettelse av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin. Det finnes så vidt panelet kjenner til, ikke en eneste studie som er randomisert og prospektiv på dette feltet, men noen få studier som har sammenlignet metadon og buprenorfin. Panelet mener at det bør komme fram en vurdering av å tillegge hensynet til mor eller barn mest vekt. Mye taler for å vekte hensynet til barnet tyngst, ikke minst fordi intervensjonen er en medikamentell behandling, og man må ha klare retningslinjer for potensielle ulemper og farer for det ufødte barnet, i tråd med andre anbefalinger når det gjelder eksponering for potensielt farlige medikamenter i fosterlivet.

Dessverre gir ingen av studiene klare svar på om det finnes noen terskelverdi eller «forsvarlig dose» for opioideksposisjon, men det finnes holdepunkter for at det er en dose-respons situasjon (se svaret på spørsmål 2A), og at selv delvis nedtrapping kan være en fordel. Det ser ikke ut som om det er noen holdepunkter for at det er noen utpregede fordeler eller ulemper med det ene eller det andre medikamentet her, selv om tendens er tydelig i retning av at buprenorfin er minst skadelig. Vi vet også lite om hvilke konsekvenser nedtrapping får for barnet eller når i graviditeten nedtrapping er best. Også her kan vi bruke en a priori forutsetning, at jo før jo bedre, og at dersom nedtrappingen skjer på en slik måte at abstinenssymptomene er beskjedne for mor, vil de også være det for barnet. Det ideelle for barnet er at mor er nedtrappet før hun starter en graviditet, og at hun også oppfordres til å redusere på alle andre rusmidler, alkohol, tobakk og legemidler med ruspotensial. Man kan tenke seg en situasjon der nedtrapping fra opioider kan gi en økt eksponering for f.eks. tobakk eller andre medikamenter, og at den samlede risiko derfor forblir stor, men med litt ulik virkemåte og litt andre utfall. Derfor er det av betydning å vite hvilke stoffer et foster er eksponert for, og dette bør følges gjennom svangerskapet, med frivillige kontroller (bl.a. med urinprøver eller lignende) av mor.

Det er viktig at mor får et bredt tilbud inkludert oppdatert informasjon om mulige fordeler og risiko både ved fortsatt medikamentell behandling og nedtrapping og evt. seponering av denne, og også få mulighet for å kunne gjennomføre det alternativet som hun velger under forsvarlige rammer. Vi tror at det på denne måten kan være mulig at flere kvinner i LAR som og har gode forutsetninger med hensyn på funksjonsnivå og rehabilitering, kan få faglig støtte for å trappe ned på sitt LAR-legemiddel, forutsatt at dette gjøres under fortløpende vurderinger og overveielser. For en annen gruppe av kvinner som er i aktiv rusmiddelbruk når graviditeten oppdages, gjelder det egne lovverk i Norge dvs. vurdering av tvangstiltak. Dette gjør på en måte lettere å håndtere situasjonen med tanke på et eventuelt ønske fra kvinnens side om nedtrapping av LAR-legemidlet grunnet at det uansett vil bli gjort under skjermet forhold, nærmere overvåking og kontinuerlige evalueringer. En tilsvarende

27.11.17

oppfølging burde også tilbys kvinner som ikke behandles som følge av tvangstiltak.

Konklusjon spørsmål 4, fordeler og risiko for mor og barn ved nedtrapping:

I vektingen mellom hensynet til mor og hensynet til barnet, mener panelet at barnets risiko for skade må vektles sterkere enn morens behov for opprettholdelse av medikamentnivå. Dette er i tråd med gjeldende retningslinjer for medisinsk behandling i graviditet.

Vi vurderer at det beste for barnet – og på sikt moren – er at det tilbys nedtrapping til lavest mulig dose av LAR-legemiddel eller full seponering, under skjermet behandling og overvåkning med sterk psykososial og medisinsk oppfølging. Dette til tross for at det for enkelte aspekter av omsorgen for barnet etter fødsel kan være ønskelig med en mor stabilt på LAR. Dette kan i så fall diskuteres etter fødselen.

Nedtrapping bør ikke vurderes som om behandling fjernes, men som et psykososialt behandlingstilbud med gradvis redusert medisinerings.

Vi tror at det kanskje er mulig å få flere til å trappe ned dersom politikken på området gjøres noe om, og mor får et bredt tilbud inkludert oppdatert informasjon om risikoen for barnet ved behandling enten denne er medikamentfri eller LAR.

Vi tror også at det ikke vil være mulig å trappe ned alle gravide. Det minst ønskede utfallet vil være kvinner som enten får store og hyppige tilbakefall til illegal rus, eller som unndrar seg helsevesenet fordi de er redde for konsekvensene. Begge disse situasjonene vil kunne utsette barnet for potensielt stor skade.

Referanser spørsmål 4:

Committee on Obstetric Practice American Society of Addiction Medicine, ACOG Committee Opinion(2017) No 711, August

Jones HE, Terplan M, Meyer M, Addict Med (2017) 11(2): 90-92

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M, Cochrane Database Syst Rev (2013);(12):CD006318.doi: 10.1002/14651858

Welle-Strand G, Skurtveit S, Tannum L, Waal H, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E Eur Addict Res (2015)21: 253-261

Spørsmål 5

Rettslige vurderinger

A. Kan bruk av langtidsvirkende, reversible prevensjonsmidler (LARC) være en forutsetning når kvinner ønsker å begynne i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)?

B. Hva er det rettslige grunnlaget og vurderingene som er relevante for bruk av LAR-legemiddel i den gjeldende nasjonale faglige retningslinjen for gravide kvinner i LAR? Dette inkluderer implikasjoner av FNs barnerettighetskonvensjon, kvinnens rett til helsehjelp og vurderinger knyttet til forsvarlig behandling.

C. I hvilken grad er relevante rettslige aspekter grundig nok dekket/vurdert i gjeldende nasjonale retningslinje for gravide i LAR?

Spørsmål 5A

Kan bruk av langtidsvirkende, reversible prevensjonsmidler (LARC) være en forutsetning når kvinner ønsker å begynne i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)?

Innledning

Dette spørsmålet kan deles i to underspørsmål:

Kan Stortinget bestemme ved lov at det skal eller kan settes slike vilkår?

Kan forvaltningen (helsetjenesten) stille slike vilkår uten lovhjemmel?

Stortinget står fritt til å gi lover innenfor de grensene som følger av Grunnloven og internasjonale menneskerettigheter (og enkelte andre skranker som ikke er relevante her). Også for Grunnlovens del er det bestemmelsene om menneskerettigheter som er relevante her. Følgelig er det nødvendig å se nærmere på menneskerettighetene slik de følger av Grunnloven og internasjonale konvensjoner, og det vil bli gjort i det følgende. Hvis de begrenser Stortingets mulighet til å fastsette vilkår ved lov, begrenser de naturligvis også forvaltningens adgang til å sette vilkår. I tillegg ligger det som nevnt noen andre begrensninger på forvaltningen. Det anses derfor mest hensiktsmessig å behandle menneskerettighetene først.

Menneskerettslige føringer for Stortinget og forvaltningen

Oversikt

De menneskerettslige føringene følger dels av Grunnloven, dels av menneskerettighetsloven og dels av de forskjellige menneskerettskonvensjonene. Et eget kapittel om menneskerettigheter ble tatt inn i Grunnloven i 2014. Sentrale rettigheter for vårt tema er retten til privatliv i Grunnloven § 102 og barns rettigheter i § 104. Disse grunnlovsbestemmelsene er likevel såpass generelle at det er nødvendig å se nærmere på de menneskerettskonvensjonene de bygger på, FNs barnekonvensjon

(BK) og Den europeiske menneskerettskonvensjon (EMK) art. 8 om retten til privatliv. Begge er i sin helhet gjort til norsk lov gjennom menneskerettsloven. Det samme gjelder FNs kvinnediskrimineringskonvensjon. Retten til ikke-diskriminering er tatt inn i Grl. § 98, men det er tvilsomt om den har relevans her. Konvensjonen om rettigheter for personer med nedsatt funksjonsevne (CRPD) kan være relevant, men den har neppe noen egenverdi for vårt spørsmål utover det som følger av EMK art. 8. Den er ikke inkorporert i norsk lov, men er ratifisert av Norge og dermed bindende.

I spørsmålet om de menneskerettslige grensene er det tale om menneskerettighetene til to personer, kvinnen og det barnet som eventuelt kan bli født. Disse to kan settes opp mot hverandre, men det er også mulig å se det slik at de har sammenfallende interesser. Interessen til det barnet som kan bli født vil være å få mulighet til et godt liv og en god utvikling, og dette forutsetter at de helsemessige utfordringene minimeres. Men det vil også være i morens interesse at barnet får disse mulighetene.

Barnets vern etter Grunnloven og barnekonvensjonen

Grl. § 104 har blant annet tatt opp i seg at barnets beste skal være et grunnleggende hensyn ved handlinger og avgjørelser som gjelder barn, og fastslår barnets rett til vern om sin personlige integritet. Videre sier den at «Statens myndigheter skal legge forholdene til rette for barnets utvikling, herunder sikre at barnet får den nødvendige økonomiske, sosiale og helsemessige trygghet ... » Dette samsvarer med bestemmelser i barnekonvensjonen art. 3 (barnets beste), art. 19 (rett til beskyttelse mot vold, misbruk, omsorgssvikt mv.), art 6 (retten til liv, overlevelse og utvikling) og art 24 (retten til helse).

Barnekonvensjonen gjelder for barn som er født. Det fremgår likevel av fortalen til konvensjonen at barnet trenger «special safeguards and care, ... before as well as after birth», og art. 24 om helse sier at statene skal sørge for «appropriate pre-natal and post-natal health care for mothers». Sett i sammenheng med art. 6 om retten til utvikling innebærer dette at forholdene må legges til rette for barnets helse og utvikling allerede mens fosteret er i morens liv. Hvis LAR under svangerskapet kan være skadelig for barnets utvikling etter fødselen, kan barnets rett til utvikling, helse og barnets beste tilsa at kvinnen ikke blir gravid mens hun er i LAR. Spørsmålet om dette kan begrunne et unntak fra kvinnens rett til privatliv og selvbestemmelse, altså om hun kan pålegges å bruke prevensjon, drøftes i neste punkt.

Et annet spørsmål er om barnets rett til ikke å bli utsatt for skade i mors liv kunne tenkes å gi staten en **plikt** til å hindre at barnet blir unnfanget. Det er vanskelig å si at staten ut fra barnets menneskerettigheter skulle ha en plikt til å hindre at barnet blir til. Barnets rett kan kanskje begrunne et inngrep i mors privatliv, altså gi staten en adgang til å bestemme dette, men neppe en plikt. Dette gjelder ikke bare etter BK, men også etter EMK art. 3 som gir den enkelte en rett til ikke å bli utsatt for umenneskelig eller nedverdiggende behandling. Det er lite trolig at Den europeiske menneskerettsdomstolen (EMD) ville komme til at staten hadde krenket barnets rett etter denne bestemmelsen ved ikke å hindre at mor ble gravid, selv om barnet skulle bli født med skader som kunne føres tilbake til mors bruk av LAR-legemidler. (Se likevel Søvigs utredning punkt 4.3 siste avsnitt.)

Er pålegg om prevensjon et urettmessig inngrep i kvinnens rett til privatliv?

Kvinnens **rett til privatliv** følger av Grunnloven § 102 som er basert på EMK art. 8. Etter Grunnloven § 102 har enhver «rett til respekt for sitt privatliv og familieliv, sitt hjem og sin kommunikasjon». Den er for vårt formål likelydende med EMK art. 8 nr. 1. Grunnlovens menneskerettsbestemmelser skal tolkes i lys av sine folkerettslige forbilder. Unntakene fra retten til privatliv i art. 8 nr. 2 fremgår ikke av ordlyden i § 102, men er innfortolket av Høyesterett (Rt. 2015 s. 93 avsnitt 57 og 60). Vilårene for å gjøre unntak er at det er bestemt ved lov og at det er nødvendig for å fremme visse legitime formål, blant annet å beskytte andres rettigheter eller friheter. I «nødvendig» ligger at tiltaket ikke må være uforholdsmessig; det kan bare aksepteres hvis det ikke går for langt i forhold til de interessene som begrunner det.

Retten til privatliv omfatter blant annet sider ved en persons fysiske, psykiske og sosiale identitet, slik som retten til personlig autonomi og personlig utvikling og retten til respekt for beslutningene både om å få og ikke få barn (EMDs dom V.C. mot Slovakia 2011 avsnitt 138, Søvigs utredning punkt 4.3). Selvbestemmelse i spørsmålet om hvorvidt og når man vil ha barn, er altså i utgangspunktet en side av retten til privatliv. Det samme gjelder retten til å samtykke til medisinsk behandling.

Også Oviedo-konvensjonen, som er ratifisert av Norge, sier at helsehjelp bare kan settes i gang etter at pasienten har gitt et frivillig og informert samtykke (art. 5). I likhet med etter EMK art. 8 nr. 2 er det gitt adgang til å gjøre unntak når det er lovhjemlet og nødvendig ut fra hensynet til andres rettigheter (art. 26). I det følgende vises kun til EMK.

Et pålegg om prevensjon vil i utgangspunktet være et inngrep i retten til privatliv, og det kan bare godtas hvis kravene etter art. 8 nr. 2 er oppfylt. For det første må det som nevnt ha **hjemmel i lov** gitt av Stortinget. Lovbestemmelsen må relativt klart gi uttrykk for at kvinnen kan pålegges å bruke prevensjon som vilkår for behandling i LAR; den kan neppe bare mer generelt gi uttrykk for at det kan settes vilkår for slik behandling. Nærmere regulering kan overlates til forskrift, men selve tiltaket bør være nevnt i loven. Det skyldes at et slikt pålegg er så vidt inngripende at det bør vurderes av vårt høyeste demokratiske valgte organ om det er «nødvendig» av hensyn til «andres rettigheter», altså de barna som ellers kan bli født.

Det er videre spørsmål om hensynet til barnet kan utgjøre et «**legitimt formål**» for å gripe inn i kvinnens privatliv med et slikt pålegg, herunder beskyttelse av «andres rettigheter og friheter». Barnets beste er av EMD innfortolket som et legitimt formål som kan begrunne inngrep etter art. 8 nr. 2. Siden barnets rettigheter også begrunner tilrettelegging av forholdene før barnet er født, må disse rettighetene – særlig til utvikling, helse og barnets beste – godtas som et legitimt formål.

I tillegg må inngrepet være **nødvendig** ut fra dette formålet. Det innebærer et krav om forholdsmessighet, hvor det må vurderes om grunnene til inngrepet er relevante og tilstrekkelige. Hensynet til å unngå skader på det barnet som kan bli født, er klart en relevant grunn. Det er også en sterk grunn, idet det er snakk om å hindre skade på det individet som er det mest sårbare av de to. Men et pålegg om langtidsvirkende prevensjon kan føre til at enkelte kvinner ikke vil gå inn i LAR. For de fleste vil følgen av dette være at de isteden fortsetter å misbruke heroin. Skulle de bli gravide i denne situasjonen, er det verre for barnet enn om de blir gravide i LAR. Følgelig er det usikkert om

man oppnår formålet – å unngå skader på barnet – ved et pålegg. Det kommer an på i hvilken grad det vil få kvinner til å avstå fra LAR. På dette punktet skiller legemidlene som brukes i LAR, seg fra andre legemidler som i dag er i bruk og hvor bruk av prevensjon er et tilnærmet krav, f.eks. for medikamentell behandling ved epilepsi, likevel uten lovregulering.

Inngrepet vil heller ikke være nødvendig hvis det er mulig å nå frem med mindre inngripende midler. Mest aktuelt her er frivillig prevensjonsbruk, ved at kvinnen istedenfor å få et pålegg oppfordres sterkt til å bruke langtidsvirkende prevensjon og vente med å bli gravid, iallfall til hun er stabilisert i LAR, og går med på dette. Slik oppfordring må gis i samtale med kvinnen hvor hun får all nødvendig informasjon om mulighetene for å bli gravid i LAR og om konsekvensene av en graviditet for hennes egen livssituasjon og ikke minst for barnet, slik at hun får et reelt grunnlag for å ta stilling til om hun vil bruke prevensjon. Hun må også vite at hun vil få tett oppfølging. Selv om den reelle frivilligheten av et samtykke fra kvinnen i denne situasjonen kan diskuteres, er en slik fremgangsmåte mindre inngripende overfor henne enn et ensidig pålegg.

For å hindre mulige skader på barnet ved morens bruk av LAR-medikamenter under svangerskapet, bør altså kvinner i fertil alder som vil inn i LAR oppfordres sterkt til å bruke langtidsvirkende prevensjon. Spørsmålet er om en slik ordning må prøves ut på generell basis før det eventuelt kan bli aktuelt å innføre en ordning med pålegg om prevensjon, eller om det allerede nå bør gis en mulighet til å pålegge dette hvis kvinnen ikke er i stand til å ta stilling til det (se spørsmål 6) eller ikke godtar det. Et pålegg om langtidsvirkende prevensjon så lenge kvinnen er i LAR – for mange vil det si hele den tiden de er i fertil alder – vil antakelig være å anse som uforholdsmessig inngripende og dermed i strid med EMK art. 8. Men en langt mindre inngripende variant er å pålegge bruk av prevensjon ved oppstart av LAR og inntil kvinnen er stabilisert, altså i en tidsbegrenset periode. Graviditet i oppstarten av LAR er forbundet med spesielt stor usikkerhet for det kommende barnet, og føre var-prinsippet tilsier at kvinnen ikke bør bli gravid på dette stadiet. Ut fra det tungtveiende hensynet til barnet er det mulig at et tidsbegrenset pålegg kan være menneskerettslig akseptabelt. Forutsetningen er at et slikt pålegg ikke fører til at kvinnen unnlater å gå inn i LAR og dermed utsetter et mulig barn for en større risiko ved å fortsette å bruke heroin.

Kan forvaltningen stille slike vilkår uten lovhjemmel?

Som nevnt krever EMK art. 8 **lovhjemmel** for å gjøre inngrep i selvbestemmelsesretten. Selv om et vilkår (pålegg) om prevensjon knyttes til at kvinnen mottar en tjeneste fra det offentlige, i dette tilfellet LAR, er det såpass inngripende at det neppe kan settes uten at det finnes en lovhjemmel for å gjøre dette. Loven bør i så fall selv nevne denne muligheten. De bakenforliggende hensyn for å kreve lovhjemmel er dels at Stortinget ut fra demokratihensyn bør ta stilling til det, dels at det gir bedre forutsigbarhet for den enkelte. Forvaltningens (spesialisthelsetjenestens) adgang til selv å bestemme at dette stilles som vilkår, behandles derfor ikke nærmere. (Se om dette Søvigs utredning punkt 3.2.1.)

For andre medikamenter med mulig fosterskadelig effekt reguleres bruken dels av instruksjer til forskrivende leger gjennom Norsk legemiddelhåndbok og Felleskatalogen (der tekstene er godkjent av Statens legemiddelverk), dels gjennom pålegg til forskrivende leger fra Helsedirektoratet. Hvis Helsedirektoratet skulle komme til at langtidsvirkende prevensjon bør kunne pålegges kvinnen til hun

er stabilisert i LAR, må dette antakelig forankres i lovgivning – uavhengig av hvordan andre legemidler er regulert.

Sammenfatning og konklusjon

Etter menneskerettighetene har kvinnen i utgangspunktet rett til selv å bestemme om og når hun vil bli gravid. Det kan gjøres inngrep i denne retten, men bare hvis inngrepet har lovhjemmel, et legitimt formål og er nødvendig ut fra dette formålet. Barnets rett til utvikling, helse og barnets beste etter at det er født vil være et legitimt og tungtveiende formål for å gjøre inngrep i kvinnens rett til selvbestemmelse. I vurderingen av om det kan aksepteres som forholdsmessig å gå til et så inngripende tiltak som å pålegge henne langtidsvirkende prevensjon, må det tas i betraktning om det er mulig å nå frem ved frivillighet. Kvinnen må gis en sterk oppfordring til å bruke denne formen for prevensjon, med informasjon og forklaring som er godt tilpasset hennes situasjon. Bare der kvinnen ikke frivillig vil bruke prevensjon eller ikke er i stand til å samtykke, kan et pålegg bli aktuelt. Et pålegg som varer så lenge kvinnen er i LAR vil antakelig være uakseptabelt etter menneskerettighetene. Et tidsbegrenset pålegg om prevensjon ved oppstart av LAR og til kvinnen er stabilisert, er derimot langt mindre inngripende og kan være akseptabelt etter menneskerettighetene.

Det kreves lovhjemmel for å gjøre inngrep i selvbestemmelsesretten. Selv om et vilkår om prevensjon knyttes til at kvinnen mottar LAR fra det offentlige, er det så inngripende at det neppe kan pålegges uten at loven selv nevner denne muligheten. Dette bør gjelde uavhengig av hvordan andre legemidler er regulert. Forvaltningens (spesialisthelsetjenestens) adgang til selv å bestemme at dette stilles som vilkår, behandles derfor ikke nærmere. (Se om dette Søvigs utredning punkt 3.2.1.)

Spørsmål 5B

Hva er det rettslige grunnlaget og vurderingene som er relevante for bruk av LAR-legemiddel i den gjeldende nasjonale faglige retningslinjen for gravide kvinner i LAR? Dette inkluderer implikasjoner av FNs barnerettighetskonvensjon, kvinnens rett til helsehjelp og vurderinger knyttet til forsvarlig behandling

Spørsmålet om pålagt bruk av prevensjon er behandlet ovenfor under 5.A, og spørsmålet i denne omgang forstås som å gjelde behandlingen av kvinner når de er blitt gravide.

Det **rettslige grunnlaget** for barns rettigheter er også her Grunnloven § 104 og FNs barnekonvensjon (BK). Den siste er gjort til norsk lov gjennom menneskerettsloven, med forrang fremfor andre lover. I tråd med BK art. 3 nr. 1 sier Grunnloven § 104 annet ledd at barnets beste skal være et grunnleggende hensyn ved alle handlinger og avgjørelser som gjelder barn. Videre skal statens myndigheter etter § 104 tredje ledd legge forholdene til rette for barnets utvikling, se også BK art. 6 nr. 2, herunder sikre at barnet får den nødvendige helsemessige trygghet. Barnet har etter BK art. 24 nr. 1 rett til å «nyte godt av den høyest oppnåelige helsestandard», og staten har etter art. 24 nr. 2 bokstav d plikt til å «sikre egnet helseomsorg for mødre før og etter fødselen».

Barns rett til helse er utdypet i FNs barnekomité's generelle kommentar nr. 15 (2013). Om art. 24 nr. 2 bokstav d sies blant annet at den omsorgen som kvinner mottar før, under og etter svangerskapet har dyptgående virkninger for helsen og utviklingen til barna deres (avsnitt 53). Det heter videre at tiltakene må baseres på kontinuerlig omsorg, i rett tid og av god kvalitet, fra før svangerskapet og gjennom hele prosessen. Slik omsorg gir mulighet for å forebygge overføring av dårlig helse fra en generasjon til den neste og vil ha stor betydning for barnets helse gjennom hele livsløpet:

... the concept of a continuum of care from pre-pregnancy, through pregnancy, childbirth and throughout the post-partum period. Timely and good-quality care throughout these periods provides important opportunities to prevent the intergenerational transmission of ill-health and has a high impact on the health of the child throughout the life course (General comment No. 15 avsnitt 53).

Når det gjelder **kvinnens rett**, uttrykker FN-konvensjonen om økonomiske, sosiale og kulturelle rettigheter art. 10 nr. 2 at «særskilt vern bør ytes mødre i en rimelig tid før og etter fødsler». Dette spesifiseres noe mer i kvinnediskrimineringskonvensjonen art. 12 nr. 2, som gir kvinnen rett til et hensiktsmessig, og om nødvendig gratis, tjenestetilbud i forbindelse med svangerskap, fødsel og barsel. Disse rettighetene for kvinnen er ikke reflektert i Grunnloven, men også CEDAW er gjort til norsk lov gjennom menneskerettighetsloven, med forrang fremfor andre lover.

I retningslinjen nevnes at **føre var-prinsippet** ligger til grunn for all svangerskapsomsorg (IS-1876 punkt 4.1). I denne sammenheng kan dette forankres i barnets rett til utvikling etter BK art. 6 og barnets beste etter art. 3 nr. 1. I henhold til retningslinjen innbærer prinsippet "å unngå å eksponere fosteret for potensielt skadelige påvirkninger. Det kan for eksempel bety å unngå å eksponere fosteret for medikamenter der eventuelle skadevirkninger ikke er endelig klarlagt". Panelet slutter seg til dette. En plausibel risiko for skade ved en bestemt handlemåte vil altså være tilstrekkelig til å si at denne handlemåten ikke bør velges; det kreves ikke at skade er sannsynliggjort gjennom empirisk kunnskap. Når det er en risiko for skade på det mest sårbare individet (det kommende barnet), som ikke selv kan fremme sin sak, bør dette prinsippet legges til grunn. Det henger også godt sammen med det forebyggende aspektet som er nevnt i sitatet ovenfor.

I det norske lovverket reguleres LAR som helsehjelp av bestemmelsene i pasient- og brukerrettighetsloven, helse- og omsorgstjenesteloven, helsepersonelloven, spesialisthelsetjenesteloven og legemiddeloven. Den gravide kvinnen har på linje med andre **rett til helsehjelp** etter pasient- og brukerrettighetsloven. Lovens § 2-1 a og § 2-1 b gir rett til øyeblikkelig hjelp fra kommunen og øyeblikkelig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, og rett til nødvendige helse- og omsorgstjenester fra kommunen og til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten. Hun har etter disse bestemmelsene rett til behandling for sitt rusmisbruk, men ikke til en bestemt behandlingsmetode, og medikamentfrie behandlingsmetoder kan være aktuelle ved graviditet. LAR-forskriften sier i § 4 annet ledd at legemiddelassistert rehabilitering som hovedregel ikke skal være det første behandlingsalternativet ved behandling av opioidavhengighet, og at det alltid skal foretas en konkret vurdering av andre tiltak enn legemiddelassistert rehabilitering.

Etter helse- og omsorgstjenesteloven § 4-1 skal helse- og omsorgstjenester som tilbys etter denne loven være **forsvarlige**. Kravet om forsvarlig helsehjelp følger også av spesialisthelsetjenesteloven § 2-2.

Om det er forsvarlig å la en gravid kvinne fortsette i LAR, og om hun bør fortsette med samme dose eller trappe ned, vil avhenge av hvilke virkninger de ulike alternativene vil ha for henne og barnet, både på kort og lang sikt. Alle de ulike typene virkninger må tas i betraktning, og risikoen for mor og barn må vurderes.

Som hovedregel kan helsehjelp bare gis med pasientens **samtykke**, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 4-1. Etter samme bestemmelse kan pasienten trekke sitt samtykke tilbake, men i så fall skal helsepersonellet gi nødvendig informasjon om betydningen av at helsehjelpen ikke gis. Dette vil være aktuelt hvis en gravid kvinne ønsker å gå ut av LAR. I så fall må hun få informasjon om hvilken betydning dette kan få ikke bare for henne selv, men også for fosteret. Ut fra prinsippet om forsvarlig helsehjelp må hun dessuten tilbys alternativer, særlig muligheten til kontrollert nedtrapping, og hun må informeres om disse alternativene.

Muligheten for å anvende **tvang** overfor en gravid rusmiddelavhengig kvinne etter helse- og omsorgstjenesteloven § 10-3 har interesse i vår sammenheng. Vilkårene er at misbruket er av en slik art at det er overveiende sannsynlig at barnet vil bli født med skade, og at hjelpetiltak ikke er tilstrekkelig. Det siste innebærer at hun primært skal tilbys hjelp på frivillig basis. Hvis dette ikke nytter, eller det vurderes som nytteløst, kan hun tas inn på institusjon og holdes tilbake der gjennom hele svangerskapet. Formålet er å hindre eller begrense sannsynligheten for at barnet påføres skade. Under oppholdet skal det "legges vekt på at kvinnen tilbys tilfredsstillende hjelp for sitt rusmiddelmisbruk og for å bli i stand til å ta vare på barnet" (§ 10-3 annet ledd). I denne sammenhengen benyttes i stor grad medikamentfri behandling. Minst hver tredje måned skal det vurderes om det fortsatt er grunnlag for tilbakeholdelse. Bruk av LAR-medikamenter under svangerskapet i samråd med lege kan ikke regnes som misbruk, men tvangsbestemmelsen er aktuell dersom kvinnen i tillegg inntar rusmidler som ikke er forskrevet av lege. Dette bør tydeligere tas opp i retningslinjen.

Spørsmål 5B spør etter det rettslige grunnlaget og legger ikke opp til at det skal gis en konklusjon.

Spørsmål 5C

I hvilken grad er relevante rettslige aspekter grundig nok dekket/vurdert i gjeldende nasjonale retningslinje for gravide i LAR?

FNs barnekonvensjon er nevnt i den nasjonale retningslinjen IS-1876 pkt 4.1, hvor det tas utgangspunkt i art. 3 nr 1 som sier at barnets beste skal være et grunnleggende hensyn. Panelet er enig med direktoratet (se også Søvig punkt 5) i at dette betyr at barnets interesser skal veie tyngst der hvor barnets interesser står i motstrid til kvinnens interesser, iallfall hvis barnets interesser relativt klart trekker i én retning. Dette innebærer ikke et standpunkt til abort, men gjelder der det er snakk om et barn som skal bli født. Fosteret har ikke selvstendig rettsvern etter barnekonvensjonen. Det har vern i kraft av at det skal bli et barn, og at det må legges til rette for dette barnets utvikling. Denne nyansen kunne vært berørt i retningslinjen.

Føre var-prinsippet (se 5 B ovenfor) kan i denne sammenhengen begrunnes i barnets rett til utvikling etter BK art. 6, se også Grunnloven § 104 tredje ledd. Denne rettigheten kunne gjerne vært nevnt i retningslinjen. Under føre var-prinsippet burde retningslinjen også ta opp spørsmålet om langtidsvirkende prevensjon, noe den ikke gjør.

Derimot har retningslinjen et eget punkt om prevensjonsveiledning og planlegging av graviditet (IS-1876, punkt 6.1.1). Punktet inneholder mye om informasjon til kvinnen og hennes mann om mulighetene for å bli gravid, planlegging av graviditet og prevensjonsalternativer. Det sies også at kvinnen bør tilbys gratis prevensjon. Under planlegging av graviditet nevnes at det bør "drøftes om det kan være aktuelt med en forsiktig reduksjon av doseringen av LAR-medikament før paret prøver å bli gravide". Retningslinjen gir i punkt 6.1.1 tre anbefalinger:

1. Kvinnen/paret informeres om økt sjanse for å bli gravid etter oppstart i LAR og familieplanlegging bør diskuteres.
2. Kvinnen/paret bør informeres om prevensjonsalternativer.
3. Kvinnen bør tilbys gratis prevensjon. Hormonspiral bør være det anbefalte middelet.

De er gitt med styrkegrad D, som betyr at de er gode råd for praksis, men mangler god dokumentasjon (se om graderingen IS-1876, pkt. 3.10). Styrkegraden i anbefalingene i retningslinjene går fra A–D.

Etter panelets syn burde retningslinjen her gå nærmere inn på hvilken kunnskap en i dag har om LAR-legemidlers innvirkning på fosteret og mulige senvirkninger for barnet, holdt opp mot den føre-var tankegangen som retningslinjen bygger på (Søvig punkt 5). På dette grunnlaget burde retningslinjen gi uttrykk for at kvinnen *bør oppfordres sterkt* til bruk av langtidsvirkende prevensjon, iallfall frem til hun er stabilisert i LAR, ikke bare *tilbys* dette. Det er mulig at hun kan pålegges dette for denne begrensede perioden fra oppstart, se spørsmål 5 A ovenfor.

Retningslinjen burde også i større grad gå inn på de legemiddelfrie behandlingsmetodene som kan tilbys en kvinne som ønsker å bli gravid, og gi uttrykk for at muligheten for å gå over på slik psykososial behandling med kontrollert nedtrapping av opioidlegemidler bør diskuteres med kvinnen før hun planlegger å bli gravid.

Fraråding av graviditet gjennom hele LAR-perioden vil være en inngripende anbefaling, fordi slik behandling ofte er livsvarig. Men graviditet kan iallfall sterkt frarådes inntil kvinnen er stabilisert i LAR. Det vil da være interessant med en diskusjon opp mot andre legemidler som i dag er i bruk ved kroniske sykdomstilstander og hvor prevensjon er sterkt tilrådd.

Bruk av tvang overfor gravide er behandlet i retningslinjens punkt 6.6.5. Der kunne tvangsbehandling av kvinner som er i LAR vært grundigere diskutert. Som nevnt kan ikke bruken av opioider i LAR under svangerskapet i seg selv anses som misbruk, så sant den er forskrevet av lege og følges opp på riktig måte av kvinnen. Det er eventuell bruk av rusmidler som i tilfelle kan kvalifisere for tvangstiltak. Disse forholdene burde vært nevnt.

Sammenfatning og konklusjon

I sammenheng med føre var-prinsippet som ligger til grunn for svangerskapsomsorgen, kunne gjerne barnets rett til utvikling etter barnekonvensjonen art 6 og Grunnloven § 104 vært nevnt. Under føre var-prinsippet burde retningslinjen også ta opp spørsmålet om langtidsvirkende prevensjon.

Etter panelets syn burde retningslinjen gå nærmere inn på hvilken kunnskap en i dag har om LAR-legemidlers innvirkning på fosteret og mulige senvirkninger for barnet, holdt opp mot den føre-var tankegangen som retningslinjen bygger på (Søvig punkt 5). På dette grunnlaget burde retningslinjen gi uttrykk for at kvinnen *bør oppfordres sterkt* til bruk av langtidsvirkende prevensjon, iallfall frem til hun er stabilisert i LAR, ikke bare *tilbys* dette. Det er mulig at hun kan pålegges dette for denne begrensede perioden fra oppstart, se spørsmål 5 A ovenfor. Det ville være interessant med en diskusjon opp mot andre legemidler som i dag er i bruk ved kroniske sykdomstilstander og hvor prevensjon er sterkt tilrådd.

Retningslinjen burde også i større grad gå inn på de legemiddelfrie behandlingsmetodene som kan tilbys en kvinne som ønsker å bli gravid, og klargjøre at muligheten for å gå over på slik psykososial behandling med kontrollert nedtrapping av opioidlegemidler bør diskuteres med kvinnen før hun planlegger å bli gravid.

27.11.17

Bruk av tvang overfor gravide er behandlet i retningslinjens punkt 6.6.5. Der kunne tvangsbehandling av kvinner som er i LAR vært grundigere diskutert. Det er eventuell bruk av rusmidler, ikke LAR-medikamentene, som i tilfelle kan kvalifisere for tvangstiltak. Disse forholdene burde vært nevnt.

Referanser spørsmål 5:

Grunnloven, 17. mai 1814

Helse- og omsorgstjenesteloven, lov 24. juni 2011 nr. 30 om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m.

Helsepersonelloven, lov 2. juli 1999 nr. 64 om helsepersonell m.v.

Legemiddeloven, lov 4. desember 1992 nr. 132 om legemidler

Menneskerettsloven, lov 21. mai 1999 nr. 30 om styrking av menneskerettighetenes stilling i norsk rett

Pasient- og brukerrettighetsloven, lov 2. juli 1999 nr. 63 om pasient- og brukerrettigheter

Spesialisthelsetjenesteloven, lov 2. juli 1999 nr. 61 om spesialisthelsetjenesten

LAR-forskriften, forskrift om legemiddelasistert rehabilitering, FOR-2009-12-18-1641, gitt med hjemmel i spesialisthelsetjenesteloven § 3-16 og helsepersonelloven § 11

Rt. 2015 s. 93 (Maria-dommen)

Den europeiske menneskerettskonvensjon, 1950 (inntatt som vedlegg til menneskerettighetsloven)

FN-konvensjonen om økonomiske, sosiale og kulturelle rettigheter, 1966 (inntatt som vedlegg til menneskerettighetsloven)

FNs barnekonvensjon, 1989 (inntatt som vedlegg til menneskerettighetsloven)

FNs kvinnekongresskonvensjon, 1979 (inntatt som vedlegg til menneskerettighetsloven)

Oviedo-konvensjonen, Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin, 1997

EMDs dom V.C. mot Slovakia 2011

General comment No. 15 (2013) on the right of the child to the enjoyment of the highest attainable standard of health (art. 24), CRC/C/GC/15, fra FNs barnekomité

Spørsmål 6

Etiske vurderinger knyttet til legemiddelassistert rehabilitering under graviditet

- A. Kan bruk av langtidsvirkende, reversibel prevensjon (LARC) være en forutsetning når kvinner i LAR ønsker å begynne i legemiddelassistert rehabilitering?
- B. Det har blitt foreslått at gravide kvinner på det sterkeste bør anbefales å trappe ned sin dosering av metadon eller buprenorfin under graviditeten. Hvilke etiske konsekvenser/dilemma er knyttet til en slik anbefaling?
- C. Hvilke interessekonflikter finnes mellom en gravid kvinne i LAR og hennes foster når det gjelder bruk av LAR-legemidler under graviditeten? Utdyp hvordan interessene til fosteret/barnet på den ene siden og kvinnen på den andre, er vurdert i anbefalingene knyttet til bruk av LAR-legemidler i gjeldende retningslinje.

Spørsmål 6 A besvares i panelets nye forslag under spørsmål 8.

Spørsmålene 6 B og 6 C behandles under ett i det følgende, ettersom de er beslektet og langt på vei går over i hverandre ved å reise prinsipielle etiske spørsmål knyttet til autonomi, paternalisme og tvang.

Gjerberg, Pedersen og Førde siterer Kremer og Arora (2015) som hevder at «det ikke eksisterer noen reell konflikt mellom kvinnen og fosteret i OMT».

Det kan synes åpenbart at det ikke eksisterer noen slik konflikt, forstått som at en gravid kvinne naturlig vil ønske det beste for sitt foster/barn og sette hensynet til barnet foran andre hensyn/interesser der det måtte oppstå konflikt.

Spørsmålet er imidlertid om påstanden om fraværet av konflikt sier mer om en utbredt normativ forventning til enhver gravid kvinne, enn om den faktiske situasjonen og det faktiske handlingsrommet for kvinnene det her handler om.

Kremer og Arora siteres også på at å «styrke pasientens selvbestemmelse» vil «fremme et optimalt resultat for både mor og barn» (ibid.).

Knapt noen vil sette seg mot styrking av den gravide kvinnens selvbestemmelse som noe ønskelig. Men også her er det grunn til å reise spørsmål om realitetene versus det moralsk ønskelige. En ting er kvinnens *rett* til selvbestemmelse (autonomi); en annen ting er den angjeldende kvinnens *evne* til å utfolde selvbestemmelse, gitt situasjonen og tilstanden hun er i som rusmiddelavhengig.

En ofte taus forutsetning for at retten til selvbestemmelse skal hensyntas, for ikke å si, være etisk trumf, er rasjonalitet: antakelsen om at personen har oversikt over situasjonen, over handlingsalternativer å velge mellom og de forventede konsekvensene av hvert av dem. Når personen er en gravid rusmiddelavhengig kvinne vil rasjonalitetsantakelsen og de kognitive evner en tar for gitt, ikke nødvendigvis være innfridd. Disse kvinnene kan utgjøre en heterogen gruppe, der rasjonaliteten vil kunne være varierende, ikke bare mellom ulike kvinner i samme situasjon, men også over tid hos en og samme person. Hertil kommer at kvinnen det handler om, ikke «bare» skal ta

beslutninger og treffe valg – som presumptiv autonom, fri og rasjonell aktør – som angår henne selv, hennes eget formodede beste, men *en annen person*, nemlig hennes foster/barn. Den øyensynlig uproblematisk antakelsen vi startet med – for en gravid kvinne er barnets beste ikke i konflikt med, men sammenfallende med hennes eget beste – treffer kanskje ikke: Hun vil – vil så gjerne – det beste for barnet, vil sette barnets beste foran alt annet; men klarer det kanskje ikke. Forventningen om å være en god mor, en ansvarsfull forelder, en rasjonell voksenperson, er noe hun gjerne vil leve opp til, nemlig som en forventning hun har til seg selv like mye som det er en forventning samfunnet har til henne. Problemet er bare at hennes livssituasjon, preget av rusmiddelproblemer og avhengighet, ofte langvarig sådan, med tillegg av eventuelle sløvende virkninger av legemidler hun behandles med, begrenser hennes faktiske evne til å leve opp til forventningen om barnets beste som det som har forrang: vekten av hennes *addiction*, hennes opplevde *craving* etter rusopplevelse, vil der og da kunne veie tyngre og være mektigere, enn alle andre hensyn og interesser, det være seg behovene til eget foster/barn. Å gi seg hen til rus, å gi etter for rus, å bli værende i dens makt, gir dessuten en grunn som kan være helt reell for at kvinnen ikke der og da, både i den ruspåvirkede tilstanden og situasjonen som rusmiddelavhengig, klarer å innfri retten til selvbestemmelse. Samfunnets forventning om å utvise autonomi på en måte som lar barnets interesser komme først kan dermed fremstå som ønsketenkning i skikkelse av en ideell etikk som de som ikke aner hva rusmiddelavhengighet er, og hvordan det påvirker ens handlingsmuligheter og evne til fritt å sette sine prioriteringer og preferanser, gjerne må holde seg med, men som ikke duger for dem det gjelder her.

Det store flertallet av de rusmiddelavhengige kvinnene det handler om vil trolig mene at det «i prinsippet» er bra og ønskelig at de gis autonomi og ansvar, men at det må være «i passende doser» og til riktig tid. Ikke alle vil klare å kommunisere hva som er passende i så måte. Noen vil kunne uttrykke et ønske om autonomi som i ettertid vil vise seg urealistisk og sågar kontraproduktivt: å ha blitt gitt autonomi etter å ha uttrykt ønske om det, bare for så å ikke innfri, er negativt for alle berørte. Det krever godt skjønn fra de profesjonelles side å gjøre en vurdering av hva som vil være det beste i det enkelte tilfellet. Det hjelper å ha erfaring med mange liknende tilfeller; samtidig må selv den mest erfarne bevare et åpent sinn og skarpt blikk for hva akkurat *denne* kvinnen vil være best tjent med.

I gjennomgangen av Andrews og Patterson (1995) peker Gjerberg, Pedersen og Førde (lenke her) på hvordan helsepersonell, forstått som en berørt part, står i etiske dilemmaer «i konflikten mellom respekt for kvinnens frihet og plikten til å hjelpe sårbare personer [fosteret]», der spørsmålet er om slikt personell «skal delta i handlinger som fratår mor friheten når trusselen mot liv og helse er usikker».

Også her kan det det være klokt å skille mellom mors frihet som en egenskap ved henne, ansett som en rett hun har krav på, tilskrevet henne på moralsk grunnlag, og den angjeldende kvinnens faktiske evne til å utfolde en slik egenskap/rett. La oss si at helsepersonellet vurderer kvinnen slik at hun ikke er i stand til å ta det nødvendige hensyn til barnets beste, forstått slik: rusmiddelbruken gjør at hun de facto ikke tar det hensynet til barnet hun moralsk sett burde ta, og ville ha tatt dersom hun ikke var rusavhengig. Dermed bestemmer personellet seg for å intervensjonere overfor kvinnen: de setter hennes frihet, hennes rett til selvbestemmelse til side fordi de ser at det kvinnen er i ferd med å gjøre er å sette hensynet til rusen, og slik sett til seg selv og egne behov, foran hensynet til barnet. Personellet utøver således paternalisme: De mener seg å kunne ivareta bedre enn kvinnen selv det som – *all things considered* – er til hennes beste, nemlig å la hensynet til barnet gå foran hensynet til rusen. Siden barnet er den av de berørte parter som per definisjon er den svakeste part – uten egen stemme, uten evne til å artikulere og kjempe for sine interesser – er barnet avhengig av en annen part som trer inn for det, advokatorisk; hvis og når barnets mor ikke kan gjøre det, må en annen part

som kan gjøre det, gjøre det. Å gi en stemme til den part som ikke har en stemme og selv kan løfte den frem, er et viktig etisk anliggende i alle relasjoner der det er asymmetri i makt og artikulasevne mellom partene.

Når det er sagt: Er det her virkelig tale om å sette mors frihet til side, å la den vike for barnets umælede rett til å bli tatt hensyn til? Nei. Mor kan godt ansees fri – autonom, rasjonell, ansvarlig – rent moralsk. Men poenget er at hun ikke kan leve opp til denne ideelle aktørrollen i praksis: Når paternalismen kommer på banen, når den trengs og er legitim, er det fordi personen den anvendes overfor ikke de facto har den frihet som vi moralsk og rettslig tilskriver enhver voksenperson.

Spenningen mellom autonomi og paternalisme har kulturelt sett tiltatt i vestlige land de siste tiårene, især i USA der individualismen står historisk sterkt, skjønt europeiske land kommer etter (se Beck 1986; Vetlesen 2009). Pasientrollen har endret seg: fra å være en syk/lidende/trengende person i behov av hjelp og behandling fra profesjonelle helsearbeidere og overlatt til deres ekspertise og myndighet, til å være en person bevisst sine rettigheter vis-a-vis helsevesenet og sitt krav på innsyn og medbestemmelse i beslutningene som skal tas. Asymmetri i legens favør er søkt erstattet av symmetri i form av brukermedvirkning; pasienten er blitt som en kunde på et marked, helsepersonellet er blitt serviceleverandører avhengige av godt omdømme i konkurransen med andre tilbydere. Forventningene til begge rollene er sterkt endret, med et symmetrisk maktforhold som mål. Paternalisme oppfattes som en overlevning fra gamle dagers asymmetri (legens allmakt, pasientens utleverthet) og står nå under legitimeringstvang og en bevisbyrde som knapt kan innfris. Resultatet er at helsepersonell vegrer seg mot å ta beslutninger som kan oppleves å skuffe pasientens forventninger og ønsker. Fagligheten er under press, kundetilfredsheten er blitt trumf; jo mer konkurranse mellom ulike «helseaktører» og deres tilbud, desto mer vil disse tendensene trolig tilta.

Selv om det vil være ulike oppfatninger om hvor sterkt disse utviklingstrekkene gjør seg gjeldende i en LAR-relatert kontekst, er det i et etisk perspektiv viktig å være bevisst på de betenkelige sidene ved målet om «shared-decision-making» mellom pasienter og de profesjonelle. Mens det hos andre, særlig hos ressurssterke kvinner som er rusfrie og bruker LAR-legemidlet for å holde seg «friske», redusere craving og trangen til rus og gjøre seg i stand til å fungere som andre «normale» individer, vil være lite betenkelig. Det kritiske spørsmålet om *for mye* beslutningsmyndighet og ansvar flyttes over til pasienten, i lys av honnørordene om frihet til å velge og om rett til selvbestemmelse, må imidlertid stadig stilles.

Konklusjon spørsmål 6:

Med hensyn til spørsmål 6A henvises det til panelets forslag under spørsmål 8.

I sin etiske drøfting av spørsmål 6B konkluderer Gjerberg, Førde og Pedersen med at «kunnskapsgrunnlaget så langt tilsier at kvinnen bør tilbys hjelp til nedtrapping, av hensyn til barnets beste. Det bør samtidig gis grundig informasjon om hvilke fordeler og ubehag nedtrapping medfører. En nødvendig forutsetning er at det stilles nødvendige ressurser i form av støtte og oppfølging til disposisjon og under forutsetning av at hun er motivert for det.» Panelet deler dette synet, men vil påpeke, at kvinnes motivasjon for nedtrapping eller ikke i hvert tilfelle må vurderes i lys av det som er diskutert ovenfor med hensyn til autonomi og rasjonalitet.

Med hensyn til spørsmål 6C anfører Gjerberg, Førde og Pedersen at «Et svangerskap uten eksponering for LAR-legemiddel er den langt beste løsningen for barnet, sett isolert. LAR er imidlertid en løsning på et problem som representerer en større trussel for barnet, dvs. avhengighet av andre narkotiske stoffer og et mindre ordnet liv. Tiltak som fremmer avvenning eller en lavest mulig dose legemidler, gitt at dette er fysisk og psykisk akseptabelt for den gravide og ikke fører til inntak av

rusmidler, er trolig den beste løsningen både for mor og barn.» og at «Vi vil konkludere med at den beste måten å gi mest mulig optimale forhold også for barnet er å møte kvinnen med omsorg, respekt og god og realistisk informasjon, og klare anbefalinger der tilgjengelig kunnskap gir grunnlag for det.» Panelet slutter seg til vurderingen om at LAR for flere vil være den beste behandlingen for å komme bort fra et uordnet rus-dominert liv, og vil i lys av gjennomgangen ovenfor minne om de krav som i denne forbindelse må stilles med hensyn til kvinnens reelle autonomi og helsepersonellens vurdering av denne, når kompliserte valg av denne typen skal gjøres.

Referanser spørsmål 6:

Andrews AB, Patterson EG: Searching for solutions to alcohol and other drug abuse during pregnancy: ethics, values, and constitutional principles. *Soc Work.* 1995; 40 (1): 55-64.

Beck U: *Risikogesellschaft. Der Weg in eine andere Moderne.* Frankfurt/M.: Suhrkamp, 1986.

Kremer, ME, Arora KA: Clinical, ethical, and legal considerations in pregnant women with opioid abuse. *Obstet Gynecol.* 2015; 126 (3): 474-8.

Vetlesen AJ: *Frihetens forvandling.* Oslo: Universitetsforlaget, 2009.

Spørsmål 7

Bør følgende anbefalinger i gjeldende retningslinje revideres, basert på informasjonen som har kommet frem under konsensuskonferansen?

«Metadon eller buprenorfin bør opprettholdes under graviditeten. Metadon og buprenorfin er vurdert som likeverdige legemidler. Pasienten bør bli stående på samme LAR-legemiddel som da graviditeten ble påvist. Doseringen av metadon/buprenorfin bør holdes på et nivå der kvinnen ikke har betydelige abstinenssymptomer. Buprenorfin bør gis som et preparat uten nalokson.»
«Doseringen av metadon eller buprenorfin kan trappes noe (eventuelt helt) ned under graviditeten, forutsatt at nedtrappingen finner sted under forsvarlige forhold. Nedtrappingen bør finne sted mellom 14. og 32. svangerskapsuke.»

Spørsmålet omfatter 7 setninger fra anbefalingene som nedenfor diskuteres hver for seg ikke bare i lys av det som kom frem på konsensuskonferansen, men også som følge av panelets videre arbeid.

Metadon eller buprenorfin bør opprettholdes under graviditeten.

Uttrykket «bør opprettholdes» kan forstås på flere måter slik som at legemidlene generelt skal kunne brukes, at bruken av legemidlene skal opprettholdes uendret, eller at den gravide ikke skal avvennes til fullstendig opphør av bruken. På bakgrunn av det foreliggende kunnskapsgrunnlag og diskusjonen av flere av spørsmålene til panelet, vil det være riktig å erstatte «bør» med «kan».

Anbefalingen bør være: Metadon eller buprenorfin kan opprettholdes under graviditeten.

Metadon og buprenorfin er vurdert som likeverdige legemidler.

Det vises til diskusjonene foran, særlig under spørsmål 2A. Det synes som behandling med buprenorfin kan ha noe gunstigere profil enn behandling med metadon når det gjelder vekstparametere og NAS. Anbefalingen i retningslinjen kan stå, men med tilføyelsen: «**med antakelig noe bedre utfall for barnet etter buprenorfinbehandling**».

Dersom en gravid pasient som ikke er i LAR, skal starte med LAR-legemidler, synes buprenorfin å være det beste alternativet. (Dette er også i tråd med de danske retningslinjene). Buprenorfin bør videre være førstevalget for alle kvinner i fertil alder som begynner i LAR.

Pasienten bør bli stående på samme LAR-legemiddel som da graviditeten ble påvist.

Dette ble i liten grad behandlet på konsensuskonferansen. Diskusjonen under punktet ovenfor har imidlertid relevans. I tillegg har et nytt arbeid (Johnson og Martin 2017) vist i et lite pasientmateriale at et skifte fra metadon til buprenorfin under graviditeten ikke endret forløpet eller resultatene for mor og barn sammenlignet med de som hadde stått på buprenorfin gjennom hele graviditeten. Det synes med vår nåværende viten imidlertid usikkert å tilstrebe et skifte av LAR-legemiddel. Anbefalingen i retningslinjen kan stå slik den er.

Doseringen av metadon/buprenorfin bør holdes på et nivå der kvinnen ikke har betydelige abstinenssymptomer.

Denne problemstillingen ble i liten grad diskutert på konsensuskonferansen. Fra Bramness' oppsummering fremkom det at begrepet abstinens hos fosteret var lite undersøkt. På generelt grunnlag virker det rimelig at betydelige abstinenssymptomer (f.eks rask hjerteaksjon og blodtrykksstigning) bør unngås. Anbefalingen kan stå som nå.

Buprenorfin bør gis som et preparat uten nalokson.

Denne problemstillingen ble ikke diskutert på konsensuskonferansen, men anbefalingen står i en rekke retningslinjer. Det diskuteres for tiden om bruken av kombinasjonspreparatet kan bli aktuelt når mer er kjent om sikkerheten ved bruken av slike preparater (ACOG Committee opinion, 2017). Anbefalingen kan stå som nå.

Doseringen av metadon eller buprenorfin kan trappes noe (eventuelt helt) ned under graviditeten, forutsatt at nedtrappingen finner sted under forsvarlige forhold.

Det vises til diskusjonen under spørsmål 3 og 4 foran der det presiseres at nedtrapping kan betraktes som et behandlingsopplegg med avtagende bruk av legemidler. En godt motivert mor vil i en del tilfelle kunne gjennomføre en vellykket nedtrapping til en lav eller ingen dosering av opioid. Det er med dagens kunnskap ingen sikre holdepunkter for at en nedtrapping gjennomført under forsvarlige forhold har skadelige virkninger på fosteret/barnet, men det er gjennomført få studier på området. Det er noen holdepunkter for at barn fra mødre som har trappet ned under graviditeten har bedre vekstparametere ved fødselen, mindre NAS og færre problemer på lang sikt sammenlignet med mødre som ikke trapper ned (Haabrekke et al. (2014), Welle-Strand et al. (2015), Walhovd et al. (2015). Ut fra diskusjonene foran fremgår det at nedtrappingen skal foregå under forsvarlige rammer og tettere oppfølging av mor, og helst som ledd i behandling ved institusjon. Anbefalingen kan stå slik den er.

Nedtrappingen bør finne sted mellom 14.og 32.svangerskapsuke.

27.11.17

Denne problemstillingen ble i liten grad diskutert på konsensuskonferansen. Det ble ikke referert holdepunkter for at nedtrapping ikke burde foregå på gitte tidspunkter i graviditeten. Det gjorde det heller ikke fra Bramness' kunnskapsoppsummering. Klinisk praksis i Norge foregår uten at denne anbefalingen følges. Etter panelets mening bør denne anbefalingen kunne utgå.

Referanser spørsmål 7:

Committee on Obstetric Practice American Society of Addiction Medicine, ACOG Committee Opinion (2017) No 711, August

Haabrekke KJ, Slinning K, Wahlhovd KB, Wentzel-Larsen T, Moe V, J Addict Dis (2014) 33(2): 114-123

Johnson S, Martin PR Amer J Drug Alc Abuse (2017) DOI:10.1080/00952990.2017.1363218

Walhovd KB, Bjørnebekk A, Habrekke K, Siqveland T, Slinning K, Nygaard E, Fjell AM, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Moe V, Pediatr Neurol (2015) 52: 326-332

Welle-Strand G, Skurtveit S, Tanum L, Waal H, Bakstad B, Bjakø L, Ravndal E, Eur Addict Res (2015) 21: 253-261

Spørsmål 8

Er det andre relevante vurderinger fra konsensuspanelet?

Vedrørende den nåværende retningslinjen (IS-1876)

Panelet har ved sin gjennomgang av faglitteraturen på området merket seg den store usikkerhet som råder innen helt sentrale spørsmål på feltet. Det viktigste av disse er risikoen for barnet knyttet til morens bruk av metadon og buprenorfin under graviditeten. Så lenge det ikke kan fastslås at denne risikoen er ubetydelig, er det noe vanskelig å forstå at den nåværende retningslinjen er så vidt reservasjonsløs i sin anbefaling av metadon og buprenorfin til den gravide mor fremfor en legemiddelfri behandling. Vi mener en ny retningslinje i langt større grad burde diskutere disse alternativene mot hverandre på lik basis, med fordeler og ulemper ved begge.

Vi mener også at noen viktige aspekter enten er utilstrekkelig berørt eller at de forsvinner blant de 217 anbefalingene i retningslinjens nåværende form. Etter vårt syn er det enkelte overordnede problemstillinger som må løftes frem i større grad enn det som er tilfellet nå. Disse problemstillingene sammenfattes punktvis under. Vi håper disse momentene vil kunne vektlegges ved en eventuell revisjon av retningslinjene. Siden den generelle retningslinjen for LAR for tiden er under revisjon, mener vi at en eventuell revisjon av IS-1876 burde samordnes med denne, slik at en ny retningslinje for de gravide kunne inneholde langt færre (kun gravid-spesifikke) anbefalinger.

- *Da det er usikkerhet omkring omfanget av risikoen for barnet på kort og lang sikt ved LAR i svangerskapet, vil vi for det første anbefale en revisjon der prevensjonsaspektet styrkes. Retningslinjen bør inneholde et pålegg om at kvinnen orienteres om det uheldige i uplanlagt graviditet for pasienter med alvorlig opioid brukslidelse. Retningslinjen bør inkludere en sterk anbefaling av prevensjonsveiledning og tilbud om gratis, sikker og reversibel langtidsprevensjon til alle kvinner i fertil alder som henvises til LAR. Legen må sikre at kvinnen bruker sikker prevensjon før oppstart av forskrivning av opioider i LAR og inntil hun er stabilisert, og at hun ikke bruker rusmidler eller andre fosterskadelige stoffer, og kun unntaksvis fravike dette. Eventuelt kan det innføres en mulighet for å pålegge langtidsvirkende prevensjon i den nevnte begrensede perioden. Dersom hun ønsker å bli gravid (se neste punkt) bør dette skje på et tidspunkt hvor hun er stabilisert og ikke bruker rusmidler.*
 - *Det er nevnt i nåværende retningslinje, og ble bekreftet av brukerne på konsensuskonferansen, at mange opioidavhengige kvinner som starter substitusjonsbehandling er ukjent med økning i fertilitet som kan inntreffe når livet deres stabiliseres i LAR. Panelet ser det som helt sentralt at informasjonen som gis før oppstart i LAR forbedres på dette punkt.*
 - *Langtidsprevensjon ved oppstart av LAR muliggjør planlegging av et evt. svangerskap til et tidspunkt da kvinnen selv er best mulig rustet til å bli mor.*
 - *Langtidsprevensjon gjør det også mulig å sette i gang tiltak rettet mot andre forhold i mors liv som kan tenkes å innvirke negativt på et evt. svangerskap (sosioøkonomiske forhold, ernæringsstatus, evt. fortsatt illegal rusmiddelbruk, bruk av alkohol og tobakk, infeksjoner, somatiske og psykiske sykdommer).*
 - *Tilbud om langtidsprevensjon muliggjør planlagt nedtrapping av substitusjonsbehandling i forkant av et evt. svangerskap dersom kvinnen skulle ønske dette.*
 - *I utgangspunktet bør tilbudet om langtidsprevensjon knyttes til en sterk oppfordring om dette, kombinert med utfyllende og individuelt tilpasset informasjon.*
 - *Panelet ser det ikke som utelukket at det gis mulighet for å pålegge kvinnen bruk av prevensjon i en periode, fra før oppstart av LAR og til hun er stabilisert. Siden et slikt pålegg vil være begrenset i tid, kan det trolig være akseptabelt fra et menneskerettslig synspunkt.*
- 2) *Dersom kvinnen ønsker å bli gravid må hun få tilgang til ny oppdatert, standardisert, kunnskapsbasert og balansert informasjonsmateriell vedrørende fordeler og ulemper ved LAR-legemidler og konsekvenser ved inntak av illegale rusmidler, ikke forskrevne legemidler, alkohol og tobakk på barnets helse. Det bør utarbeides tilsvarende materielle vedrørende fordeler og ulemper for mor og barn ved nedtrapping av LAR-legemidler. Dette bør gjøres tilgjengelig for både kvinnen selv og hennes evt. partner ved planlegging av svangerskap innenfor LAR, samt for helsepersonellet som skal gi*

råd. Dette materiellet bør utarbeides i regi av Helsedirektoratet i samarbeid med relevante bruker- og fagmiljøer og oppgraderes jevnlig.

- Brukerrepresentantenes beskrivelse på konferansen av sine erfaringer illustrerte tydelig behovet for en standardisering av slik informasjon.
- Både dosereduksjon av metadon og evt. skifte til buprenorfin (før en planlagt graviditet) representerer etter panelets syn potensiell gevinst fra fosterets perspektiv, og dette er kunnskap som bør formidles til kvinnen og tas med i betraktning ved planlegging av svangerskap i LAR.
- For gravide som skal starte i LAR, bør buprenorfin anbefales som førstevalg.
- Hovedutfordringen er å meddele usikkerheten som råder med hensyn til hvor skadelig LAR er for barnet og tilsvarende med hensyn ulempene ved nedtrapping for mor og eventuelt barnet.
- Rådgivningen må være best mulig tilpasset kvinnen og hennes situasjon.

3) Helseregionene bør også forpliktes til å tilby gravide kvinner i LAR forskjellige modeller for behandling i svangerskap - avhengig av kvinnens egne ønsker, situasjon og ressurser. Mulighet for støtte til nedtrapping av LAR medikament før svangerskap, nedtrapping under svangerskap, evt. mulighet for bytte av medikament fra metadon til buprenorfin forut for svangerskap bør kunne tilbys de kvinner som ønsker dette, og forutsatt at dette oppfattes som klinisk forsvarlig. Innleggelse i institusjon bør tilbys dersom det øker sannsynligheten for at kvinnen tåler nedtrapping av medikamentene bedre og unngår bruk av illegale rusmidler i svangerskapet.

- Brukerrepresentantene på konsensuskonferansen beskrev meget store forskjeller i hvilke anbefalinger og oppfølgingstilbud de fikk i sine svangerskap. Panelet oppfatter det som meget uheldig at behandlingstilbudet til gravide kvinner i LAR tilsynelatende varierer stort med bosted og mellom regioner.
- Tilbudene fra helsetjenesten bør fremmes på en profesjonell måte som for all annen pasientbehandling. Brukerrepresentantene kunne beskrive store holdningsforskjeller hos helsepersonell, som i verste fall kunne påvirke behandlingstilbudene.
- Det bør vurderes om gravide med opioidbrukslidelse skal henvises raskt til spesialisthelsetjenesten for TSB-oppfølging.
- Når brukerveiledning er aktuell må informasjonsgiver i størst mulig grad sikre at pasienten er mottakelig for informasjonen som gis og ikke har åpenbare tegn på nedsatt kognitiv kapasitet.

4) Alle behandlingsopplegg av gravide i LAR bør omfatte en kontraktmessig forpliktelse fra morens side om i stor grad å avstå fra andre rusmidler, ikke-forskrevne medikamenter og alkohol med tett kontroll underveis med hensyn til dette (urinprøver

eller andre biofaser med måling av biomarkører). Dersom moren ikke greier å overholde «kontrakten» med hensyn til bruk av illegale rusmidler, bør tiltak i regi av NAV-sosialtjenesten kunne vurderes.

- Det er svært bekymringsfullt at mange pasienter i LAR bruker en rekke forskjellige stoffer i tillegg til LAR-legemidlene. Bakgrunnen for dette er den foreliggende faglitteratur som i mange tilfelle ikke klarer å skille de eventuelle negative virkningene på barnet av LAR-legemidler fra virkningene av samtidig bruk av alkohol, tobakk, legemidler og andre stoffer. I tillegg er det diskutert om sambruk med disse andre stoffene kan forsterke eventuelle negative virkninger av LAR-medikamenter.
- LAR retter seg mot behandling av opioidbrukslidelsen. Bruken av de andre stoffene bør kunne termineres uten at denne behandlingen forstyrres. Foreliggende alkohol- eller tobakksbrukslidelse bør kunne behandles separat, og helst før kvinnen blir gravid.

5) *Barn født av mødre med alvorlig opioidbrukslidelse bør ha krav på langsiktig oppfølging utover førskolealder.*

De nåværende retningslinjene slår fast at oppfølging av barnet kan pågå frem til barnet når skolealder. Imidlertid vil barn født av mødre (inklusive de i LAR) med alvorlig opioidbrukslidelse, kunne ha behov for oppfølging over lengre tid. Vi mener det bør åpnes for en forlengelse av oppfølgingen ved behov, i lys av foreliggende dokumentasjon om utvikling av langvarige endringer (Nygaard et al. 2016, Nygaard et al. 2017) og generell mulighet for andre potensielle langtidsendringer.

Vedrørende forskning

Konsensuspanelets arbeid har synliggjort at kunnskapsgrunnlaget omkring de langsiktige konsekvensene for foster/barn av mødre i LAR i svangerskapet fortsatt er meget mangelfullt. Dette samsvarer også med en nylig publisert amerikansk kunnskapsoppsummering (Klaman et al. 2017). Det påhviler et land som Norge, gjerne i samarbeid med andre land med gode befolkningsoversikter og registre, å bidra til at dette kunnskapsgapet reduseres. Dette kan skje både gjennom oppfølgingsstudier av kliniske kohorter og gjennom register-basert forskning. Slik forskning vil kreve tilførsel av ressurser, men på den annen side vil kvaliteten

av resultatene kunne bli langt bedre, og dermed gi langt sikrere informasjon enn den som er tilgjengelig i dag.

Følgende temaer foreslås:

1. *Faktorer som påvirker risikoen for NAS. Det hersker usikkerhet med hensyn til om det er forskjell i risiko avhengig av type og dose opioid brukt i OMT, andre forhold under graviditeten mm.*
 - a. Kombinasjon av data fra eksisterende registre vil kunne benyttes til dette.
2. *Langtidsoppfølging av barn født med NAS sammenlignet med relevante referansegrupper.*
 - a. Norge har flere registre som vil kunne danne grunnlag for en slik oppfølgingsstudie der barn av kvinner i LAR med og uten NAS kan sammenlignes over lang tid.
3. *Kunnskapsoppsummering med tanke på hvilken behandling av NAS som er mest optimal. Det synes å foreligge flere alternativer til det forslaget som foreligger i nåværende retningslinjer, og flere av disse er av nyere dato.*
 - a. Det bør gjøres en systematisk kunnskapsoppsummering over virkningen av en rekke behandlingstiltak som valg av legemiddel og dose, ikke-medikamentelle opplegg, betydning av amming mm for barnet på kort og lang sikt
4. *Etablering av et kvalitetsregister over alle gravide med alvorlig opioid brukslidelse (eventuelt alle gravide med rusmiddelproblemer) og deres barn. Det er viktig å skaffe til veie gode data om alle gravide med rusproblemer og den behandlingen de får. Man bør starte opp et kvalitetsregister over rusmiddelbrukere i behandling (på linje med det danskene har) og som også omfattet de som blir behandlet på «tvang». Det burde være obligatorisk meldeplikt som kunne inneholde mest mulig behandlingsinformasjon og opplysninger om viktige konfunderende faktorer som f.eks. livsstilsfaktorer, resultater fra blodprøver og urinprøver etc. På bakgrunn av denne informasjonen kunne det f.eks. gjøres studier av:*
 - a. Suksessrate, svangerskaps og perinatale komplikasjoner
 - b. Hvordan kvinnene selv opplever LAR eller legemiddelfri behandling på kort og lang sikt
 - c. Intrauterine konsekvenser for fosteret ved de to behandlingsoppleggene
 - d. Hvordan barn og familier fungerer over tid ved de to behandlingsoppleggene
 - e. Systematiske, kliniske oppfølgingsstudier av barnas nevrologiske utvikling som nyttiggjør seg standardisert nevropsykologisk testing gjennom barnealder.
 - f. Hvordan antallet kvinner i de to behandlingsoppleggene endres ved eventuelle endringer av retningslinjene
5. *Siden det vil ta lang tid før en slik ny datainnsamling vil være stor nok til å kunne gi svar på viktige spørsmål med hensyn til virkninger over tid, bør man i mellomtiden legge til rette for at man kan bygge videre på registerkoblinger som allerede er etablert. Det er viktig å benytte skandinaviske data for å få store nok kohorter, og gjerne også supplere med data fra Europeiske land. Det er viktig å bygge videre på de eksisterende registerkoblingene for å kunne studere utfall oppover i barne-, og ungdomsalder (rusbruk, psykisk lidelse) og for å kunne supplere med andre datakilder*

27.11.17

som f.eks. data om skoleprestasjoner, utdanning, deltagelse i arbeidslivet, somatisk sykkelighet.

Referanser spørsmål 8

Klaman SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE, J Adict Med (2017) 11(3): 178-190.

Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB, PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0158054 June 23(2016)1-21

Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB, Child Neuropsychol (2017) 23(2): 159-187

Appendiks

Det viktigste spørsmålet for konsensuspanelet har vært å ta stilling til i hvilken grad bruken av metadon og buprenorfin hos gravide i LAR, har skadelige virkninger på fosteret/barnet.

Det foreligger bare observasjonsstudier der mor har vært behandlet med metadon eller buprenorfin under graviditeten der fosteret/barnet er observert i kortere eller lengre tid. Videre er det få materialer der hele gruppen av barn kun er eksponert for metadon/buprenorfin og ingen andre rusmidler eller medikamenter. En skade som opptrer hyppigere hos opioid-eksponerte barn enn i en kontrollgruppe med barn fra mødre uten opioidavhengighet, kan derfor i hvert fall delvis være assosiert med andre stoffer enn buprenorfin og metadon.

Ut over dette kan andre forhold medvirke til ulikheter mellom barn av mødre i LAR og kontroll barn. Det viktigste er at kvinnene som får OMT har en alvorlig opioidbrukslidelse (opioid avhengighet), mens sammenligningsgruppen ikke har det. I tillegg er det en rekke andre forhold som kan ha betydning for mor, for mor-barn dyaden (enheten) og for barnet på kort og lang sikt. Disse andre forskjellene kan således bidra til feiltolkning av resultatene.

Nedenfor er viktige forskjeller som kan foreligge mellom en mor i LAR og en mor uten opioidbrukslidelse listet opp.

Forhold som kan foreligge før og under graviditeten av betydning for barnet:

1. Genetiske. Det er en betydelig arvelig komponent i utviklingen av en rusmiddelbrukslidelse. Det dreier seg antakelig om endringer i en rekke gener som til sammen øker disposisjonen for å utvikle rusproblemer. De aktuelle genene er delvis kartlagt. Det er noen holdepunkter for at flere av de aktuelle genene også er av betydning for psykisk helse og atferd.
2. Miljømessige (eventuelt i samspill med genetiske faktorer).
 - a. Skadelig opioidbruk ledsages i varierende grad av perioder med vekslende rus og abstinenser, kognitiv reduksjon, overdoseproblematikk, økt risiko for somatisk sykdom og skader, samt psykisk sykdom. Disse forholdene kan moren ta med seg inn i graviditeten før hun starter med OMT, men også etter at slik behandling har startet. Under graviditeten vil pågående opioidmisbruk kunne påvirke morens evne til å gjennomføre et optimalt svangerskap.
 - b. Pasienter med opioidmisbruk vil ofte bruke andre rusmidler, alkohol, tobakk og psykoaktive legemidler. Det bør presiseres at OMT sjelden er helt vellykket i den forstand at pasienten bare bruker metadon eller buprenorfin og ingen rusmidler eller andre psykoaktive legemidler. Det er vist at både pasienter med opioidbrukslidelse som behandles i OMT og som ikke behandles med OMT, ofte har omfattende bruk av andre stoffer. Dette er stoffer som er vist å kunne skade fostret og gi virkninger lenge etter fødselen. Blant disse er tobakk, som brukes av de fleste pasienter med opioidbrukslidelse. Det samme er tilfelle for alkohol, som anses som det mest fosterskadelige rusmiddelet.

- c. Feilernæring og underernæring forekommer ofte blant pasienter med opioidavhengighet. Feilernæringen kan påvirke mors somatiske og psykiske helse og gi uheldige og varige virkninger på fosteret.
- d. Infeksjonssykdom som følge av virus (f.eks. hepatitt B og C, og HIV) og bakterier er vanligere hos opioidbrukere enn i normalbefolkningen. Infeksjonssykdommer kan påvirke svangerskapet negativt og skade fosteret.
- e. Dårlige sosioøkonomiske forhold kan påvirke svangerskapet og fosteret negativt (Arntsen 2013). Det er vist en assosiasjon med kortere svangerskapslengde og lav fødselsvekt. Mekanismen for dette kan bl.a.være økt stress hos mor knyttet til den totale livssituasjonen. En annen årsak kan være dårligere oppfølging med svangerskapskontroller, slik at hjelpetiltak iverksettes for sent eller ikke det hel tatt.

Etter fødselen:

1. Alle de forholdene som er nevnt under punkt 2 ovenfor, vil dersom de foreligger hos moren etter fødselen ha uheldige konsekvenser for barnet på kort og lang sikt. Viktig for barnet er:
 - a. Ugunstige sosioøkonomiske forhold med ustabil bo og arbeidssituasjon for foreldrene.
 - b. Nedsatt mental og fysisk omsorgsevne for barnet.
 - c. Lavt kunnskapsnivå hos mor vedrørende barnets behov.
 - d. Ikke stabilt forhold til barnefar og sviktende støtte fra far.
 - e. Dårlig sosialt nettverk, ofte med andre personer med rusmiddel brukslidelse i miljøet.
 - f. Redusert evne til å ivareta en forutsigbar foreldrerolle.
 - g. Rusmiddel -bruksperioder hos mor (foreldrene) med sviktende omsorg for barnet av både fysisk (f.eks. underernæring) eller psykisk karakter (f.eks. manglende stimulering av barnet)
 - h. Sviktende tilgang til forsterkede familietiltak, eventuelt ugunstige interaksjoner vedrørende omsorgsovertakelse.
 - i. Barnet blir utsatt for passiv røyking, festing og grenseoverskridelser.
 - j. Økt risiko for vold og kriminalitet.

Alle de ovennevnte miljømessige forhold kan når de foreligger under graviditeten, lede til dårlig vekst hos fosteret, medvirke til utvikling av NAS etter fødselen (gjelder bruk av alkohol, tobakk, opioider, andre rusmidler og psykofarmaka), nedsatt barnehelse og svekket nevrokognitiv utvikling hos barnet (Konijnenberg 2015). For de to siste virkningene vil også de forholdene som kan foreligge etter fødselen ha stor betydning (Konijnenberg 2016).

I noen studier har man forsøkt å korrigere for de forskjellene som finnes mellom mødre i OMT og kontrollgruppene. Det er imidlertid svært vanskelig å gjøre en fullstendig kontroll eller matching for de andre faktorene fordi det dreier seg om mange forhold som ofte ikke vil være kjent i tilstrekkelig grad.

Selv om det kan korrigeres for forskjeller mellom gruppene som ikke skyldes OMT, kan på den annen side forskjeller som skyldes OMT, være vanskelige å oppdage. Gruppene som sammenlignes i vitenskapelige studier er ofte små med tilhørende svak statistisk styrke. Dette kan innebære at mindre uttalte, men likevel viktige negative virkninger av OMT ikke registreres.

Det er også problematisk at OMT vil kunne ledsages av visse negative kognitive virkninger hos mor (Pujol et al. (2017). Disse synes i noen grad synes relatert til størrelsen på metadon- og buprenorfin-behandlingsdosene. Denne påvirkningen av moren vil altså være en konsekvens av OMT og kan være vanskelig å skille fra virkningene av rusbrukslidelsen. Begge virkningene vil kunne ha de samme negative konsekvenser for barnet.

Referanser:

Arntsen A, Sosial ulikhet i sykdom og barnehelse. Underlagsrapport til Sosial ulikhet i helse: En norsk kunnskapsoversikt. Høgskolen i Vestfold (2013) 1-72.

Konijnenberg C Subst Abuse Res Treat (2015) 9(S2): 39-44.

Konijnenberg C, Sarfi M, Melinder A, Early Hum Develop (2016) 101: 91-97.

Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, Trojak B, Vidailhet P, Bacon E, Lalanne L, Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.008>.