

# Rapport om konsekvenser for fosteret/barnet ved bruk av rusmidler/avhengighetsskapende legemidler i svangerskapet

Utarbeidet av Nasjonalt folkehelseinstitutt på oppdrag fra Helsedirektoratet

# Rapport om konsekvenser for fosteret/barnet ved bruk av rusmidler/avhengighetsskapende legemidler i svangerskapet

Utarbeidet av Nasjonalt folkehelseinstitutt på oppdrag fra Helsedirektoratet

Gunhild Heide Mørch-Johnsen, Jannike Mørch Andersen og Gudrun Høiseth

August 2015

## Innholdsfortegnelse

1. Mandat .....	4
• Bakgrunn .....	4
• Mål .....	4
• Arbeidets omfang .....	5
2. Metode .....	6
3. Sammendrag .....	9
• Alkohol.....	9
• Cannabis .....	10
• Benzodiazepiner .....	10
• Sentralstimulerende .....	10
• Opioider.....	11
4. Konklusjon .....	13
5. Introduksjon .....	15
6. Alkohol.....	19
• Føtalt alkoholsyndrom (FAS) .....	19
• Forekomst av skader som følge av alkoholinntak i svangerskapet .....	19
• De forskjellige effekter som sees etter store alkoholinntak i svangerskapet .....	19
• Effekt av små og moderate alkoholinntak i svangerskapet.....	21
• Effekt av forskjellige alkohol-inntaksmønstre .....	24
• Individuell sårbarhet for effekten av alkoholinntak i svangerskapet .....	25
• Referanser .....	25
7. Cannabis .....	29
• Generelle effekter av inntak av cannabis i svangerskapet .....	29
• Høy eksponeringsgrad under graviditeten.....	32
• Syntetisk cannabis .....	33
• Referanser .....	33
8. Benzodiazepiner og benzodiazepinliknende midler («z-hypnotika») .....	35
• Effekter etter lav eksponering .....	35
• Effekter etter høy eksponering .....	37
• Langtidseffekter.....	37

• Referanser .....	38
9. Sentralstimulerende.....	40
• Kokain .....	40
• Metamfetamin og amfetamin .....	45
• Metylfenidat .....	49
• MDMA (ecstasy) .....	49
• Referanser .....	50
10. Opioider.....	53
• Bruk av opioider i svangerskapet .....	53
• Neonatalt abstinenssyndrom (NAS) .....	54
• Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin .....	54
• Naltrekson .....	60
• Heroinmisbruk.....	60
• Smertestillende medikamenter.....	61
• Referanser .....	63
11. Samtidig bruk av flere rusgivende stoffer .....	68

# 1. Mandat

- **Bakgrunn**

Helsedirektoratet holder på med å revidere «Veileder om tvangstiltak overfor rusavhengige» etter Helse- og omsorgstjenestelovens (hol) kapittel 10. Planen er at denne skal sendes på ekstern høring i juni 2015. I forbindelse med fylkesnemndene for sosiale saker sin behandling av tvangstiltak etter § 10-3 i hol, benyttes et brev fra overlege Rolf Lindemann datert 2.januar 1995: «Gravide rusmiddelmissbrukere-konsekvenser for fosteret/barnet» for å dokumentere eventuelle skadevirkninger ved bruk av rusmidler i svangerskap. Det er behov for å erstatte dette brevet med en rapport som oppsummerer kunnskapsstatus på området basert på oppdatert forskning.

- **Mål**

Det utarbeides en rapport om konsekvenser for fosteret/barnet ved bruk av rusmidler i svangerskapet. Hensikten er å sikre at fylkesnemndenes vurdering av eventuelle skadevirkninger i svangerskap baserer seg på oppdatert kunnskap fra forskning om eventuelle skadevirkninger i svangerskap. Rapporten skal inneholde en oversiktlig oppsummering av den oppdaterte kunnskapen når det gjelder eventuelle skadevirkninger knyttet til bruk av rusmidler og avhengighetsskapende legemidler i svangerskapet (4-6 sider).

- **Arbeidets omfang**

Rapporten baseres på oppdatert forskning når det gjelder konsekvensene for fostere/barnet ved kvinnens bruk av rusmidler/avhengighetsskapende legemidler i svangerskapet.

Det er ønskelig at rapporten først og fremst baserer seg på humane studier. Når dyrestudier benyttes, er det viktig at begrensninger når det gjelder overføringsverdi for funn fra dyrestudier til mennesker tydeliggjøres.

Det er ønskelig at rapporten tar for seg følgende rusmidler/legemidler: Alkohol, benzodiazepiner og liknende legemidler, cannabis, sentralstimulerende midler og opioider. Videre bør det tydeliggjøres når i svangerskapet bruk av de aktuelle stoffene medfører konsekvenser, der dette er kjent.

Det er også ønskelig at det omtales hvilke konsekvenser omfang av bruk og mengde av de enkelte rusmidler/avhengighetsskapende legemidler brukt i graviditeten kan ha. Videre ønskes det omtale av hvordan inntak av flere rusmidler/avhengighetsskapende legemidler kan påvirke utfallet.

## 2. Metode

Nasjonalt folkehelseinstitutt mottok søk gjort av WHO for perioden frem til 2012. Disse ble brukt som basis for litteratur for denne perioden.

For perioden 2012 til 2015 ble det utført et litteratursøk ved hjelp av bibliotekar ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Følgende databaser ble gjennomført:

Embase <1974 to 2015 May 18>,

MEDLINE(R) <1946 to Present>,

PsycINFO <1967 to May Week 2 2015>

Artikler f.o.m 2012 ble inkludert.

Følgende søkestrategi ble brukt:

- 
- 1 (pregnancy or pregnant\*).mp. (1618559)
  - 2 (alcohol drink\* or alcoholic drink\*).mp. or drinking behavior/ or drinking havior?.mp. or alcoholic beverage\*.mp. or alcohol consumption.mp. or alcohol intake.mp. or alcohol exposure.mp. or ethanol drink\*.mp. or ethanol consumption.mp. or ethanol exposure.mp. or wine\*.mp. or beer\*.mp. or liquor\*.mp. (329011)
  - 3 1 and 2 (17103)
  - 4 (outcome assessment or risk assessment or pregnancy problem\* or pregnancy complication\* or pregnancy outcome\* or birth weight or infant disease\* or fetus disease\* or

temperament\* or sleep\* or attention\* or memory or cognitive\* or cognition\* or developmental problem\* or developmental disorder\* or child development disorder\* or fetal alcohol syndrome\* or fetal alcohol spectrum disorder\* or neuropsycholog\* or psychomotor\* or behavior\* disorder\* or impairment).mp. (4533052)

5 3 and 4 (9291)

6 animal/ or animals/ or animal experiment/ or animal\*.tw. (9660532)

7 rat/ or rat.tw. or rats.tw. (3429742)

8 mice/ or mouse/ or mice.tw. or mouse.tw. (2980090)

9 nonhuman/ or nonhuman\*1.tw. (4534075)

10 or/6-9 (13223929)

11 human/ or humans/ or human\*1.tw. or human experiement/ (31009468)

12 10 not (10 and 11) (9325820)

13 5 not 12 (7658)

14 limit 13 to yr="2012 -Current" (1882)

15 (conference abstract\* or letter\* or editorial\*).pt. (4471725)

16 14 not 15 (1495)

17 limit 16 to (danish or english or norwegian or swedish) (1446)

18 remove duplicates from 17 (979)

Pkt 2 ble byttet ut med øvrige stoffer for søk etter litteratur om cannabis, sentralstimulerende midler, benzodiazepiner og opioider.

De artiklene som fremkom ved dette søket ble så gjennomgått og de som ble ansett som relevante ble tatt med i rapporten.



For syntetisk cannabis er det ikke utført systematisk litteratursøk, kun søk i pubmed med relevante søkeord.

### 3. Sammendrag

- **Alkohol**

Alkohol er et kjent teratogen (stoff som fører til fostermisdannelser) og negative effekter på fosteret ved bruk av store doser alkohol i svangerskapet er svært godt dokumentert. Føtalt alkoholsyndrom (FAS) kjennetegnes av vekstretardasjon, ansiktsmisdannelser, og nedsatt funksjon i forskjellige deler av sentralnervesystemet. FAS er bare et mulig utfall av prenatal (i fosterlivet) alkoholeksponering og det refereres nå til føtalt alkohol-spekterforstyrrelse (FASD), som er en samlebetegnelse på strukturelle, motoriske, atferdsmessige og kognitive utfall som skyldes alkoholeksponering under svangerskapet.

Effekten av små og moderate alkoholinntak i svangerskapet er mer omdiskutert. Noen studier har funnet økt forekomst av spontanaborter etter lave og moderate alkoholinntak (i størrelsesorden 1 til 8 standard-drinker per uke) og andre studier rapporterer en rekke problemer med adferd, oppmerksomhet og kognisjon hos disse barna. På den annen side er det noen studier som ikke har klart å finne signifikante effekter av lavt til moderat alkoholforbruk. En rekke av disse studiene er utført i Danmark, der mange kvinner har noe inntak av alkohol i svangerskapet på grunn av mindre strenge anbefalinger fra myndighetene om totalavhold. Disse kvinnene representerer muligens en gruppe som har færre andre risikofaktorer for negative utfall hos barn, enn det som er tilfellet ved tidligere studier. De fleste studier tyder på at binge-driking (oftest definert som inntak av mer enn 5 alkoholenheter ved en anledning) har negative konsekvenser på barnet, selv om forskningen ikke heller her er helt entydig.

- **Cannabis**

Et viktig poeng ved vurdering av hvilke effekter cannabiseksponering under svangerskapet kan ha for barn er at slik bruk blir konfundert av samtidig bruk av andre rusmidler og tobakk. Studier av cannabiseksponering har vist varierende effekt på vekst og utvikling i fosterlivet. Imidlertid har eksponering i svangerskap ikke vist økt risiko for misdannelser hos barn. Eksponering er assosiert med milde effekter på kognisjon og adferd i barne- og ungdomsalder.

- **Benzodiazepiner**

Det er noe sprikende resultater vedrørende fosterskadelige effekter etter bruk av benzodiazepiner og benzodiazepinliknende midler i svangerskapet, men per dags dato foreligger det ingen sikre holdepunkter for økt risiko for misdannelser. Generelt gjelder det at disse studiene er relativt små og ikke tar hensyn til konfunderende faktorer. For tidlig fødsel og lav fødselsvekt har også vært assosiert med bruk, men også her er det behov for flere studier som ser nærmere på eksponeringstidspunkt og eksponeringsmengde. Bruk i siste del av svangerskapet kan gi uheldige effekter hos det nyfødte barnet. Det er ikke sett noen assosiasjon mellom språkkompetanse hos småbarn og eksponering i svangerskap, men for øvrig foreligger det lite data for langtidseffekter hos barn.

- **Sentralstimulerende**

Både kokain og amfetaminer er kjent for å kunne påvirke karsystemet generelt sett, og kan også påvirke sirkulasjonen i morkaken. Barn født av mødre som har brukt sentralstimulerende under svangerskapet kan ha økt risiko for å bli født for tidlig samt å ha redusert vekst og vekt. Det er observert at nyfødte kan ha endret adferd etter fødsel. Spesielt etter bruk av amfetaminer er det sett økt stress, dårlig oppvåkning og dårlig dieevne hos det nyfødte barnet.

Langtidseffekter på kognisjon og adferd er rapportert, men sosiale og miljømessige forhold spiller en viktig rolle i denne sammenhengen.

Bruk av andre sentralstimulerende stoffer som metylfenidat og MDMA (ecstasy) er studert i liten grad. Foreliggende data for metylfenidat viser ingen sikre tegn på at bruk i svangerskap medfører økt risiko for misdannelser hos barn. Det finnes noe data for MDMA som kan tyde på at bruk i svangerskap kan gi langtidseffekter hos barn.

- **Opioider**

Bruk av opioider i svangerskapet er assosiert med både akutte og mer langvarige effekter hos barna.

Det mest beskrevne utfallet av langvarig opioideksponering (hovedsakelig heroin, metadon eller buprenorfin) i fosterlivet er neonatalt abstinenssyndrom (NAS) hos de nyfødte.

Tidspunkt for inntreden og alvorligheten av NAS er avhengig av hvilket stoff som har vært brukt. De fleste opioider fører også til reduserte vekstparametere (vekt, lengde, hodeomkrets) sammenliknet med ikke-eksponerte kontroller. Det er videre vist at barn av mødre som bruker opioider oftere fødes prematurt og at forekomsten av plutselig spedbarnsdødelighet er noe forhøyet i denne gruppen. Når det gjelder langvarige effekter er kunnskapen generelt svært begrenset. En del studier viser effekt på nevrobiologisk utvikling, og dermed på kognitiv funksjonsevne hos barn opp til skolealder, men det er vanskelig å trekke endelige konklusjoner fra den litteraturen som foreligger fordi mange av studiene er små og mangler gode kontrollgrupper. Bruk av opioider fører trolig ikke til misdannelser hos barna.

Kortvarig bruk av smertestillende medikamenter synes ikke å påvirke vekstparametere hos

barna eller føre til NAS, med mindre stoffene brukes tett opptil fødsel.

## 4. Konklusjon

- Alkohol

Overbevisende skader på fosteret ved store inntak av alkohol i svangerskapet.

Usikkert om inntak av små og moderate mengder alkohol i svangerskapet fører til skade på fosteret.

- Cannabis

Ingen sikker økt risiko for alvorlige misdannelser.

Variierende funn vedrørende fostervekst og -utvikling.

Kan gi milde kognitive- og adferdsmessige langtidseffekter.

- Benzodiazepiner og lignende legemidler

Ingen sikker økt risiko for alvorlige misdannelser, men det er behov for mer data.

Bruk kan gi redusert fødselsvekt.

Bruk i siste del av svangerskapet kan gi abstinenssymptomer hos barnet.

Lite data foreligger vedørende langtidseffekter for barnet.

- Sentralstimulerende midler

Ingen sikker økt risiko for alvorlige misdannelser, men det er behov for mer data.

Kan øke risikoen for prematur fødsel og gi generell vekstretardasjon hos fosteret.

Det er observert noe endret adferd i nyfødtp perioden.

Noe økt risiko for problemer med adferd og kognisjon i ungdomsårene, men sosiale og miljømessige forhold vil spille inn.

- Opioider

Barna fødes med til dels alvorlige abstinenser (NAS).

Generelt reduserte vekstparametere (lengde, vekt, hodeomkrets).

Usikkerhet rundt langtidseffekter på atferd og kognitive funksjoner.

Bruk av opioider fører trolig ikke til misdannelser hos barna.

Kortvarig bruk av smertestillende opioider medfører liten risiko, så lenge de ikke brukes i slutten av svangerskapet.

## 5. Introduksjon

Lege- og rusmidler kan påvirke fosteret på ulike måter. I den tidlige delen av svangerskapet dannes kroppens organer, og lege- og rusmidler kan ha signifikante teratogene effekter (føre til fostermisdannelser) med store konsekvenser for organer og kroppsdelers utseende og funksjon. Etter at organene er dannet, vil lege- og rusmidler kunne ha effekter som kan medføre unormal vekst og modning av fosteret. Mors bruk av lege- og rusmidler kan også medføre forandringer på reseptor-nivå hos fosteret og gi endringer av signalsubstanser i hjernen. I tillegg kan rus- og legemidler ha indirekte virkning på fosteret ved at de har farmakologisk virkning hos mor som dernest påvirker fosteret. Eksempelvis kan dette medføre endring av karutvikling i morkaken og endret næringstilgang for fosteret. I tillegg kan mors avhengighet av rusmidler medføre endret adferd som indirekte påvirker fosteret. Dette kan inkludere redusert selvomsorg, dårlig næringsinntak, økt eksponering for vold og økt risiko for mental sykdom og infeksjoner (Behnke and Smith, 2013).

Svangerskapet representerer en kritisk periode for det kommende barnet, ikke bare på grunn av fysisk dannelsen av kropp og organer, men også på grunn av utviklingen av sentralnervesystemet. Substansbruk under svangerskapet trenger ikke nødvendigvis å resultere i misdannelser eller påvirkning av vekst og utvikling, men kan medføre funksjonelle avvik som kan presentere seg lenge etter fødsel.

Grad av eksponering under svangerskapet er en viktig variabel for konsekvenser av rusbruk. Redusert fostervekst er et gjengående funn i studier av eksponering for rusmidler i svangerskapet (Irner et al., 2012). Høyt forbruk av rusmidler er vanligvis assosiert med ustabile og vanskelige levetilstander for den gravide. Dette kan føre til feilernæring og dårlig



egenomsorg, hvilket også kan påvirke fostervekst og -utvikling.

Følgende rapport vil gi en oversikt over eksisterende informasjon (søk mai 2015) om hvilke effekter eksponering for ulike stoffer i svangerskapet vil ha for fosterutvikling, nyfødtperioden og på lang sikt.

Det er viktig å bemerke at de fleste studier som undersøker effekten av ett lege-/rusmiddel også i varierende grad vil studere blandingsbruk, ettersom dette er svært utbredt. Bruk av flere stoff gjør det vanskelig å evaluere individuelle effekter og alvorligheten av abstinenser til enkeltstoffer. Det er forsøkt korrigert for samtidig bruk av flere lege-/rusmidler i noen studier, men en slik statistisk korreksjon vil aldri fullt ut kunne isolere effektene av ett lege-/rusmiddel alene.

Når det gjelder røyking under svangerskapet er dette svært vanlig i de gjennomgåtte studiene. At det i mange studier ikke kontrolleres for denne tilleggsbelastningen er problematisk ettersom flere av effektene en ser hos foster og barn av mødre som røyker er de samme som en finner etter eksponering for ulike lege- og rusmidler. Det er blant annet vist en sammenheng mellom røyking og redusert fødselsvekt (DiFranza et al., 2004; Simpson, 1957), tidlig-fødsler (Fantuzzi et al., 2007; Nabet et al., 2007), død-fødsler (Hogberg and Cnattingius, 2007) og plutselig spedbarnsdød (Mitchell and Milerad, 2006). Det ser videre ut til å være en assosiasjon mellom røyking og nevrobiologisk utvikling (Law et al., 2003), noe som kommer til uttrykk som atferdsproblemer, ADHD, hyperaktivitet og læringsvansker (Ernst et al., 2001; Linnet et al., 2003). Funn i enkeltstudier er blitt bekreftet i metaanalyser. En systematisk gjennomgang og metaanalyse av 172 studier fra 1959 til 2010 konkluderte med at røyking under svangerskapet er forbundet med en rekke negative effekter på barnet

(Hackshaw et al., 2011). En annen metaanalyse av 33 studier i perioden 1971 til 2011 fant at røyking under svangerskapet øker faren for medfødt hjertefeil (Lee and Lupo, 2013).

Det vil alltid foreligge mange forskjellige studier som kan gi til dels motstridende resultater, avhengig av studiedesign, hvilken befolkning som undersøkes og andre faktorer. Rapporten vil for fullstendighetens skyld presentere alle slike enkeltstudier, men det er forsøkt fokusert spesielt på oversiktsartikler, og en sammenfatning er også presentert i konklusjon og sammendrag. De enkelte stoffkapitler tar hovedsakelig først for seg oversiktsartikler og metaanalyser, og enkeltstudier presenteres etter dette.

#### Referanser

- Behnke, M and Smith, VC (2013) Prenatal substance abuse: Short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* **131**: e1009-e24.
- DiFranza, JR, Aligne, CA, Weitzman, M (2004) Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* **113**: 1007-15.
- Ernst, M, Moolchan, ET, Robinson, ML (2001) Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **40**: 630-41.
- Fantuzzi, G, Aggazzotti, G, Righi, E *et al.* (2007) Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatric and perinatal epidemiology* **21**: 194-200.
- Hackshaw, A, Rodeck, C, Boniface, S (2011) Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human reproduction update* **17**: 589-604.
- Hogberg, L and Cnattingius, S (2007) The influence of maternal smoking habits on the risk of subsequent stillbirth: is there a causal relation? *Bjog* **114**: 699-704.
- Irner, TB, Teasdale, TW, Nielsen, T, Vedal, S, Olofsson, M (2012) Substance use during pregnancy and postnatal outcomes. *J Addict Dis* **31**: 19-28.
- Law, KL, Stroud, LR, LaGasse, LL, Niaura, R, Liu, J, Lester, BM (2003) Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* **111**: 1318-23.
- Lee, LJ and Lupo, PJ (2013) Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatric cardiology* **34**: 398-407.
- Linnet, KM, Dalsgaard, S, Obel, C *et al.* (2003) Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *The American journal of psychiatry* **160**: 1028-40.
- Mitchell, EA and Milerad, J (2006) Smoking and the sudden infant death syndrome. *Reviews on environmental health* **21**: 81-103.
- Nabet, C, Lelong, N, Ancel, PY, Saurel-Cubizolles, MJ, Kaminski, M (2007) Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *European journal of epidemiology* **22**: 715-21.
- Simpson, WJ (1957) A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity.

*American journal of obstetrics and gynecology* **73**: 807-15.

## 6. Alkohol

- **Føtalt alkoholsyndrom (FAS)**

Alkohol er en kjent teratogen (stoff fører til fostermisdannelser) som kan ha betydelige effekter på fosterutvikling. Føtalt alkoholsyndrom (FAS) var allerede beskrevet i 1973, og det ble rapportert et mønster av vekstretardasjon, ansiktsmisdannelser, og nedsatt funksjon i forskjellige deler av sentralnervesystemet (CNS) (Jones and Smith, 1973; Jones et al., 1973). I løpet av de påfølgende 40 årene er det vist at FAS bare er et mulig utfall av prenatal alkoholeksponering og det refereres nå til føtalt alkohol-spekterforstyrrelse (FASD). Dette er en samlebetegnelse på strukturelle, motoriske, atferdsmessige og kognitive utfall som skyldes alkoholeksponering under svangerskapet (Manning and Eugene Hoyme, 2007).

- **Forekomst av skader som følge av alkoholinntak i svangerskapet**

Forekomsten av FAS varierer fra område til område og er for eksempel rapportert til 0,2-0,7% av levendefødte i USA og 4,1-4,6% i Sør-Afrika. Forekomsten av FASD er enda høyere, anslagsvis 2,3-6,3% i Italia, 2,0-5,0% av levendefødte i USA og 6,8-8,9% i Sør-Afrika (May et al., 2011; May et al., 2009; May et al., 2007).

- **De forskjellige effekter som sees etter store alkoholinntak i svangerskapet**

De største effektene av alkoholeksponering i svangerskapet er på utviklingen av hjernen med påfølgende atferdsmessige og kognitive utfall. Dette er summert i en oversiktsartikkel av Riley fra 2011 (Riley et al., 2011). Det er også utført en meta-analyse av 10 studier, som viste nedsatte motoriske evner både når det gjaldt balanse, koordinasjon og ball-ferdigheter hos barn som var eksponert for moderat til høye alkoholmengder (Lucas et al., 2014).

Det er anslått at noen av effektene skyldes for lite blodsirkulasjon i morkaken (placental hypoxi) (Bosco and Diaz, 2012). Virkningen alkohol har på utviklingen av hjernen ligger sannsynligvis til grunn for de mange kognitive og atferdsmessige vansker som sees ved FASD. Det er dokumentert lavere intelligens, dårligere læring og hukommelse og forsinkelser i mer komplekse kognitive ferdigheter (Mattson et al., 2011) hos barn etter alkoholeksponering i svangerskapet, samt dårligere sosial fungering hos større barn (Kully-Martens et al., 2012). Graden av skader på fosteret er avhengig av omfanget av alkoholbruk under svangerskapet (Bonthius and West, 1990) og de mest alvorlige symptomene sees etter store inntak. En studie fra Sør-Afrika viste at store alkoholinntak førte til redusert høyde, vekt og hodeomkrets opp til 9 års alder hos barnet, og at dette var korrelert til jernmangel (Carter et al., 2012). En annen studie viste signifikant dårligere leseferdigheter ved 8-9 års alder hos barn eksponert for store alkoholinntak i fosterlivet (O'Leary et al., 2013).

En annen studie undersøkte barna når de var 22 år gamle og fant en dose-responseeffekt mellom mengde alkohol de ble eksponert for i svangerskapet og atferdsproblemer, også når det ble korrigert for mulig konfunderende faktorer. Det var effekt av alkoholinntak i alle trimestere, men den største effekten ble sett der alkoholinntak fant sted gjennom hele svangerskapet (Day et al., 2013).

Et problem med studier av alkoholinntak i svangerskapet er at de baserer seg på selv-rapportering. En studie av de objektive markørene EtG og FAEE målt i mekonium viste at omtrent 35% av mødre hadde inntatt alkohol, mens kun 4% hadde oppgitt inntak av alkohol ved selv-rapportering (Bana et al., 2014).

- **Effekt av små og moderate alkoholinntak i svangerskapet**

En nylig utført systematisk oversiktsartikkel fant ingen sammenheng mellom lavt til moderat alkoholinntak (opptil 70 gram per uke) og språkutvikling hos barn (O'Keeffe et al., 2014).

Når det gjelder enkeltstudier av effektene av lite og moderat alkoholkonsum i svangerskapet viser disse mer motstridende resultater. De norske anbefalingene er totalavhold i graviditeten, mens for eksempel britiske anbefalinger inkluderer inntak av 1-2 enheter alkohol 1-2 ganger per uke (Ahmed-Landeryou, 2012).

En rekke studier som undersøker effekten av lav til moderat alkoholeksponering under svangerskapet (1 til 8 standard-drinker per uke) rapporterer en økt forekomst av spontanaborter (Andersen et al., 2012a; Chiodo et al., 2012), endringer i fostervekst (Hanson et al., 1978), og en rekke problemer med adferd, oppmerksomhet og kognisjon hos disse barna (Burden et al., 2005; Sayal et al., 2007; Sood et al., 2001). En studie viste også effekt av lavt til moderat alkoholinntak på adferd hos små barn, men ikke på fødselsvekt (Chen, 2012).

Flere studier konkluderer med at det sees effekt av alkoholinntak på mange negative parametere hos barnet og at man ikke kan identifisere en nedre grense for alkoholinntak i svangerskapet, der negative effekter ikke sees (Feldman et al., 2012)

På den annen side er det også noen studier som ikke har klart å finne signifikante effekter av lavt til moderat alkoholforbruk på fostervekst (Bakker et al., 2010), psykomotorisk funksjon (Bay et al., 2012), språkforsinkelser (O'Leary et al., 2009), eller atferd (Robinson et al., 2010).

Hvordan det går med disse barna synes også avhengig av faktorer som sosioøkonomisk status, utdanning, ernæring, og genetiske faktorer (Lewis et al., 2012; Warren and Li, 2005) og disse faktorene kan direkte påvirke resultatene i slike studier.

En rekke av de studiene som ser på lavt til moderat alkoholkonsum i svangerskapet er utført i Danmark, der mange kvinner har noe inntak av alkohol mens de er gravide, trolig som en følge av mindre strenge anbefalinger fra myndighetene om totalavhold. Disse kvinnene representerer muligens en gruppe som har færre andre risikofaktorer for negative utfall hos barn. I en stor kohort av 5 år gamle barn utsatt for lavt til moderat alkoholinntak hos mor i tidlig graviditet ble det ikke funnet noen signifikante effekter på en rekke målinger av blant annet intelligens (Falgreen Eriksen et al., 2012), oppmerksomhet (Underbjerg et al., 2012), og avansert kognitiv funksjon (Skogerbo et al., 2013; Skogerbo et al., 2012). Det ble heller ikke funnet redusert motorisk funksjon (Bay et al., 2012).

En australsk studie fant ingen effekt på lesing, skriving og regning ved 8-9 års alder hos barn eksponert for lavt til moderat alkoholkonsum i svangerskapet (O'Leary et al., 2013). En annen studie fant ikke-signifikant effekt på problem-adferd hos barn eksponert for lave alkoholinntak i svangerskapet, men de fant en effekt på hyperaktivitet ved 3-6 års alder, som ble forverret av samtidig sigarettøyking hos mor (Pfinder et al., 2014). Dette kan tyde på at andre faktorer enn alkoholen selv er ansvarlig for de utfall som sees hos disse barna.

En studie fra England studerte skolerestater hos barn utfra alkoholinntak hos mor i svangerskapet og fant at inntak av opptil 1 enhet alkohol per dag i første trimester (tilsvarer 0,7 norske enheter, da en britisk enhet av alkohol er 8 gram etanol, mens en norsk enhet er 12 gram), ikke førte til lavere testscore på skolerestater ved 11 års alder sammenlignet med

kontroller. Inntak av over 4 enheter per dag førte til lavere score (Alati et al., 2013).

En dansk studie av 92 719 mødre fant at mødre som drakk opptil 4 enheter alkohol per uke hadde høyere risiko for spontan-abort enn de som ikke drakk alkohol, men det var ingen økt risiko for abort/fosterdød etter uke 16 i svangerskapet (Andersen et al., 2012b).

En studie fra Irland viste at kvinner reduserte sitt alkoholinntak kraftig og de som fortsatte å drikke oftest drakk under 5 enheter alkohol per uke når de ble gravide. Forskerne fant ingen forskjell på utfall hos det nyfødte barnet hos de som ikke drakk alkohol og de som drakk noe alkohol, og det var heller ingen forskjell på om inntak fant sted i første eller tredje trimester (Barry, 2014).

En engelsk studie viste ingen assosiasjon mellom lavt til moderat alkoholinntak i første og andre trimester og lav fødselsvekt eller prematur fødsel (Cooper et al., 2013). En annen britisk studie fant ingen sammenheng mellom lavt alkoholinntak (under 1 glass per uke) på skoleprestasjoner eller mental funksjon hos 11 år gamle barn (Sayal et al., 2013).

Det er også mulig at mødre i de studiene som rapporterer effekter av lavt til moderat alkoholinntak på fosteret, underrapporterte sitt alkoholkonsum (Ernhart et al., 1988), da dette oftest kun er målt ved spørreundersøkelser og noe objektive markører på alkoholkonsum mangler.

Enkelte studier har faktisk vist lavere risiko for lav fødselsvekt og andre neonatale (hos den nyfødte) parametere hos barn av mødre med lavt til moderat alkoholinntak i svangerskapet, men dette kan skyldes at disse kvinnene har andre beskyttende faktorer, for eksempel generell



sunn livsstil, inntak av folat o.l (Lundsberg et al., 2015).

- **Effekt av forskjellige alkohol-inntaksmønstre**

Mønsteret på alkoholinntaket påvirker også resultatet, med binge drikking (oftest definert som inntak av 5 alkoholenheter eller mer per drikke-episode) som det som er assosiert med mer alvorlig utfall enn jevnlig inntak av mindre mengder alkohol, for eksempel vist i dyrestudier (Bonthius and West, 1990). Når det gjelder studier på mennesker er dette oppsummert i en meta-analyse av Flak og medarbeidere (Flak et al., 2014).

Binge-drikking er vist å føre til redusert fostervekst, temperamentsforstyrrelser og søvnproblemer, hyperaktivitet og kognitive svekkelser (Alvik et al., 2011; Fraser et al., 2012; Sayal et al., 2009). En studie fant at binge-drikking i andre trimester var assosiert med lavere fødselsvekt, men ikke med prematur fødsel (Cooper et al., 2013).

En studie fant også lavere score på skoleresultater hos 11 år gamle barn der mor hadde inntatt mer enn 32 gram etanol (ca 2,5 norske enheter alkohol) ved hver drikkeanledning i første trimester (Alati et al., 2013).

Ikke alle studier finner spesielt store effekter etter binge-drikking. En amerikansk studie fant ingen ytterligere effekt av binge-drikking, i forhold til jevnt alkoholkonsum (Day et al., 2013), og en dansk studie fant ingen sammenheng mellom isolerte episoder av binge-drikking tidlig i svangerskapet og motorisk funksjon hos 5 år gamle barn eller på IQ hos 5 år gamle barn (Kesmodel et al., 2013; Kesmodel et al., 2012). En annen dansk studie fant en svak assosiasjon mellom negative og positive symptomer hos 7 år gamle barn og binge-drikking i svangerskapet (Niclasen et al., 2014).

Effekt av alkoholinntak kan variere utfra hvilket tidsrom i graviditeten eksponeringen finner sted. En norsk studie undersøkte 5,5 år gamle barn og fant at de som var eksponert for binge drikking i svangerskapsuke 0-6 hadde unormale resultater på SDQ (strenght and difficulties questionnaire) spørreskjemaet, som måler en rekke aspekter ved adferd (Alvik et al., 2013).

En studie fant ingen effekt av alkoholinntak i første trimester på fødselsvekt, svangerskapsforgiftning eller for tidlig fødsel (McCarthy et al., 2013).

- **Individuell sårbarhet for effekten av alkoholinntak i svangerskapet**  
Genetiske faktorer som bidrar til å øke eller minske effekten av alkoholinntak i svangerskapet har vært studert. Det er indikasjoner på at den raske varianten av et etanol- metaboliserende enzym (ADH1B\*2) er assosiert med lavere risiko for FAS når den forekommer både hos mor og barn, men dette er kun vist i en begrenset populasjon og det er noe motstridende resultater på dette området (Warren and Li, 2005). Dette er oppsummert i en artikkel av Greene et al fra 2007 (Green and Stoler, 2007).

- **Referanser**

- Ahmed-Landeryou, MJ (2012) Fetal central nervous system development and alcohol--the evidence so far. *Fetal Pediatr Pathol* **31**: 349-59.
- Alati, R, Davey Smith, G, Lewis, SJ *et al.* (2013) Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS ONE [Electronic Resource]* **8**: e74844.
- Alvik, A, Aalen, OO, Lindemann, R (2013) Early fetal binge alcohol exposure predicts high behavioral symptom scores in 5.5-year-old children. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **37**: 1954-62.
- Alvik, A, Torgersen, AM, Aalen, OO, Lindemann, R (2011) Binge alcohol exposure once a week in early pregnancy predicts temperament and sleeping problems in the infant. *Early Hum Dev* **87**: 827-33.
- Andersen, AM, Andersen, PK, Olsen, J, Gronbaek, M, Strandberg-Larsen, K (2012a) Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* **41**: 405-13.
- Andersen, AMN, Andersen, PK, Olsen, J, Gronbaek, M, Strandberg-larsen, K (2012b) Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* **41**: 405-13.
- Bakker, R, Plumgraaff, LE, Steegers, EA *et al.* (2010) Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the

- Generation R Study. *Int J Epidemiol* **39**: 777-89.
- Bana, A, Taberero, MJ, Perez-Munuzuri, A *et al.* (2014) Prenatal alcohol exposure and its repercussion on newborns. *J Neonatal Perinatal Med* **7**: 47-54.
- Barry, J (2014) A prospective cohort study of alcohol exposure in early and late pregnancy within an urban population in Ireland. *Int J Environ Res Public Health* **11**: 2049-63.
- Bay, B, Stovring, H, Wimberley, T *et al.* (2012) Low to Moderate Alcohol Intake During Pregnancy and Risk of Psychomotor Deficits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **36**: 807-14.
- Bonthius, DJ and West, JR (1990) Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* **14**: 107-18.
- Bosco, C and Diaz, E (2012) Placental hypoxia and foetal development versus alcohol exposure in pregnancy. *Alcohol Alcohol* **47**: 109-17.
- Burden, MJ, Jacobson, SW, Sokol, RJ, Jacobson, JL (2005) Effects of prenatal alcohol exposure on attention and working memory at 7.5 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* **29**: 443-52.
- Carter, RC, Jacobson, JL, Molteno, CD *et al.* (2012) Effects of heavy prenatal alcohol exposure and iron deficiency anemia on child growth and body composition through age 9 years. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* **36**: 1973-82.
- Chen, JH (2012) Maternal alcohol use during pregnancy, birth weight and early behavioral outcomes. *Alcohol Alcohol* **47**: 649-56.
- Chiodo, LM, Bailey, BA, Sokol, RJ, Janisse, J, Delaney-Black, V, Hannigan, JH (2012) Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol* **46**: 261-7.
- Cooper, DL, Petherick, ES, Wright, J (2013) The association between binge drinking and birth outcomes: Results from the Born in Bradford cohort study. *J Epidemiol Community Health* **67**: 821-28.
- Day, NL, Helsel, A, Sonon, K, Goldschmidt, L (2013) The association between prenatal alcohol exposure and behavior at 22 years of age. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **37**: 1171-78.
- Ernhart, CB, Morrow-Tlucak, M, Sokol, RJ, Martier, S (1988) Underreporting of alcohol use in pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res* **12**: 506-11.
- Falgreen Eriksen, HL, Mortensen, EL, Kilburn, T *et al.* (2012) The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. *BJOG* **119**: 1191-200.
- Feldman, HS, Jones, KL, Lindsay, S *et al.* (2012) Prenatal Alcohol Exposure Patterns and Alcohol-Related Birth Defects and Growth Deficiencies: A Prospective Study. *Alcoholism* **36**: 670-76.
- Flak, AL, Su, S, Bertrand, J, Denny, CH, Kesmodel, US, Cogswell, ME (2014) The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* **38**: 214-26.
- Fraser, SL, Muckle, G, Abdous, BB, Jacobson, JL, Jacobson, SW (2012) Effects of binge drinking on infant growth and development in an Inuit sample. *Alcohol* **46**: 277-83.
- Green, RF and Stoler, JM (2007) Alcohol dehydrogenase 1B genotype and fetal alcohol syndrome: a HuGE minireview. *Am J Obstet Gynecol* **197**: 12-25.
- Hanson, JW, Streissguth, AP, Smith, DW (1978) The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J Pediatr* **92**: 457-60.
- Jones, KL and Smith, DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* **302**: 999-1001.
- Jones, KL, Smith, DW, Ulleland, CN, Streissguth, P (1973) Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* **1**: 1267-71.
- Kesmodel, US, Bay, B, Wimberley, T, Eriksen, HLF, Mortensen, EL (2013) Does binge drinking during early pregnancy increase the risk of psychomotor deficits? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **37**: 1204-12.
- Kesmodel, US, Eriksen, HLF, Underbjerg, M *et al.* (2012) The effect of alcohol binge drinking in early pregnancy on general intelligence in children. *BJOG* **119**: 1222-31.
- Kully-Martens, K, Denys, K, Treit, S, Tamana, S, Rasmussen, C (2012) A review of social skills deficits in individuals with fetal alcohol spectrum disorders and prenatal alcohol exposure: profiles, mechanisms, and interventions. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* **36**:

568-76.

- Lewis, SJ, Zuccolo, L, Davey Smith, G *et al.* (2012) Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: evidence from a population-based birth-cohort study. *PLoS One* **7**: e49407.
- Lucas, BR, Latimer, J, Pinto, RZ *et al.* (2014) Gross motor deficits in children prenatally exposed to alcohol: A meta-analysis. *Pediatrics* **134**: e192-e209.
- Lundberg, LS, Illuzzi, JL, Belanger, K, Triche, EW, Bracken, MB (2015) Low-to-moderate prenatal alcohol consumption and the risk of selected birth outcomes: A prospective cohort study. *Ann Epidemiol* **25**: 46-54.
- Manning, MA and Eugene Hoyme, H (2007) Fetal alcohol spectrum disorders: a practical clinical approach to diagnosis. *Neurosci Biobehav Rev* **31**: 230-8.
- Mattson, SN, Crocker, N, Nguyen, TT (2011) Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev* **21**: 81-101.
- May, PA, Fiorentino, D, Coriale, G *et al.* (2011) Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates. *Int J Environ Res Public Health* **8**: 2331-51.
- May, PA, Gossage, JP, Kalberg, WO *et al.* (2009) Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Developmental disabilities research reviews* **15**: 176-92.
- May, PA, Gossage, JP, Marais, AS *et al.* (2007) The epidemiology of fetal alcohol syndrome and partial FAS in a South African community. *Drug Alcohol Depend* **88**: 259-71.
- McCarthy, FP, O'Keeffe L, M, Khashan, AS *et al.* (2013) Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* **122**: 830-37.
- Niclasen, J, Nybo Andersen, AM, Teasdale, TW, Strandberg-Larsen, K (2014) Prenatal exposure to alcohol, and gender differences on child mental health at age seven years. *J Epidemiol Community Health* **68**: 224-32.
- O'Keeffe, LM, Greene, RA, Kearney, PM (2014) The effect of moderate gestational alcohol consumption during pregnancy on speech and language outcomes in children: A systematic review. *Systematic Reviews* **3**.
- O'Leary, C, Zubrick, SR, Taylor, CL, Dixon, G, Bower, C (2009) Prenatal alcohol exposure and language delay in 2-year-old children: the importance of dose and timing on risk. *Pediatrics* **123**: 547-54.
- O'Leary, CM, Taylor, C, Zubrick, SR, Kurinczuk, JJ, Bower, C (2013) Prenatal alcohol exposure and educational achievement in children aged 8-9 years. *Pediatrics* **132**: e468-e75.
- Pfänder, M, Liebig, S, Feldmann, R (2014) Impact of Moderate Prenatal Alcohol Exposure on Problem Behaviors in Preschool and School Children. *Z Entwicklungspsychol Pädagog Psychol* **46**: 89-100.
- Riley, EP, Infante, MA, Warren, KR (2011) Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev* **21**: 73-80.
- Robinson, M, Oddy, WH, McLean, NJ *et al.* (2010) Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study. *BJOG* **117**: 1139-50.
- Sayal, K, Draper, ES, Fraser, R, Barrow, M, Smith, GD, Gray, R (2013) Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. *Arch Dis Child* **98**: 107-11.
- Sayal, K, Heron, J, Golding, J *et al.* (2009) Binge pattern of alcohol consumption during pregnancy and childhood mental health outcomes: longitudinal population-based study. *Pediatrics* **123**: e289-96.
- Sayal, K, Heron, J, Golding, J, Emond, A (2007) Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study. *Pediatrics* **119**: e426-34.
- Skogerbo, A, Kesmodel, US, Denny, CH *et al.* (2013) The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: A prospective cohort study on 1628 children. *BJOG* **120**: 1042-50.
- Skogerbo, A, Kesmodel, US, Wimberley, T *et al.* (2012) The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. *BJOG* **119**: 1201-10.

- Sood, B, Delaney-Black, V, Covington, C *et al.* (2001) Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics* **108**: E34.
- Underbjerg, M, Kesmodel, US, Landro, NI *et al.* (2012) The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on selective and sustained attention in 5-year-old children. *BJOG* **119**: 1211-21.
- Warren, KR and Li, TK (2005) Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **73**: 195-203.

## 7. Cannabis

Med cannabis menes materiale fra planten *Cannabis sativa*. Det kan dreie seg om konsentrert planteharpiks (hasj), tørkede blader og stilker (marijuana) eller knopper og blomstrende deler av hunnplanten (sinsemilla). Materialet kan røykes eller inntas oralt. Den mest psykoaktive komponenten i slike produkter er tetrahydrocannabinol (THC). THC og dets metabolitter kan fritt passere morkaken (Gomez et al., 2003; Kuczkowski, 2007) og kan dermed påvirke fosterutviklingen.

- **Generelle effekter av inntak av cannabis i svangerskapet**

Hvilke effekter cannabisbruk hos mor kan ha for barnet, kompliseres av at cannabis ofte tas i tillegg til andre rusmidler. En viktig konfunder er tobakksrøyk da tobakk er høyt assosiert med cannabis i de fleste studier (cannabis blandes ofte ut i tobakk), og at tobakksrøyk i seg selv er assosiert med effekter på blant annet fostervekst og økt risiko for dødfødsel (Brown and Graves, 2013; Varner et al., 2014). Et annet viktig poeng er at det har det vært økning i THC-innholdet i cannabis de siste tiårene. I en rapport fra USA er det funnet at det gjennomsnittlige THC-innholdet i hasj var 28,2 % i prøver fra 2008 mens det var 2,3 % i 1970-årene. Noen av hasjprøvene bestod av opptil 66 % THC (Psychoyos and Vinod, 2013). Gravide kvinner kan således være mer eksponert for høypotent cannabis nå enn tidligere.

I løpet av de siste årene har det kommet flere oversiktsartikler som tar for seg effekter av eksponering for cannabis i fosterlivet (Hill and Reed, 2013; Huizink, 2014). Det er hovedsakelig tre større studier som går igjen i litteraturen. *Ottawa Prenatal Prospective Study* (OPPS) er en studie som inkluderte lavrisiko, europeisk-amerikanske gravide kvinner fra middelklassen. Initialt deltok 698 kvinner, men det ble valgt ut en subkohort (N=140) for videre oppfølging. Disse kvinnene hadde rapportert bruk av cannabis, bruk av bestemt

mengde alkohol per dag eller bruk av bestemt mengde nikotin (>16 mg). Referansegruppen bestod av 50 kvinner som ikke brukte noen stoffer. Cannabisbrukerne ble delt inn i grupper for mild/moderat forbruk (<6 jointer/uke, N=37) eller høyt forbruk (minst 6 jointer/uke eller mer, N=25). Denne studien har resultert i mange publikasjoner frem til barna nådde 18-22 årsalder. Det totale antall cannabiseksponerte barn ble over årene redusert til N=49 (Huizink, 2014).

En annen stor studie er *Maternal Health Practices and Child Development Study* (MHPCD) der det ble fokusert på høyrisiko-gravide med lav sosioøkonomisk status og blandet etnisitet. Alle som røyket minst 2 jointer per måned ble inkludert i cannabis-kohorten. Kontrollgruppen bestod av tilsvarende antall kvinner med samme bakgrunn og livssituasjon. Totalt var det 564 kvinner i studiegruppen. I første trimester brukte N=103 minst én joint per dag (definert som høyt forbruk), men det var færre kvinner som hadde et høyt forbruk i andre og tredje trimester (N=34 og N=37, respektivt). Oppfølgingsdata eksisterer for 79 barn født av kvinner med cannabisforbruk (første trimester) opp til 14 års alder (Huizink, 2014).

En tredje studie ble initiert i Rotterdam i 2001, *Generation R*-studien. Dette er en multi-etnisk, populasjonsbasert, prospektiv kohortstudie der barn med eksponering for cannabis i svangerskapet blir fulgt fra føtalt liv til voksen alder (pågående studie). Totalt 220 gravide kvinner som rapporterte cannabisbruk ble inkludert i denne studien. Majoriteten brukte cannabis kun i første trimester, og 43 kvinner fortsatte med cannabis gjennom svangerskapet. Ca. en tredjedel av de gravide som brukte cannabis, rapporterte daglig bruk (definert som høyt forbruk) og ca. en fjerdedel ukentlig bruk (definert som moderat forbruk). Fostrene i denne studien er sannsynligvis mest eksponert for de høyeste konsentrasjonene av THC da konsentrasjonen av THC i cannabis har økt betydelig de siste tiårene (Huizink, 2014).

Det er ikke vist noen sikker økt risiko for alvorlige misdannelser etter bruk av cannabis i svangerskapet verken ved OPSS, MHPCD-studien eller andre velkontrollerte studier (Minnes et al., 2011).

I en populasjonsbasert kasus-kontroll-studie av dødfødsler, ble det analysert metabolitter i blodprøve fra mor samt i navlesnorsprøve. Det ble funnet at cannabisbruk er assosiert med økt risiko for dødfødsel (Varner et al., 2014). Cannabisbruk er også en risikofaktor for prematur fødsel, i følge resultatene av en prospektiv kohortstudie (Dekker et al., 2012).

Studier av effekten av cannabisbruk under svangerskapet på fødselsmål viser noe varierende resultat. Fra OPSS rapporteres det at eksponering for cannabis ikke hadde negativ assosiasjon med vekstparametere (Fried and O'Connell, 1987). I MHPCD-studien ble det funnet redusert lengde ved fødsel etter eksponering i de to første svangerskapsmånedene. Imidlertid var det ikke signifikante assosiasjoner for dette ved eksponering i svangerskapets tredje måned eller for eksponering i andre eller tredje trimester. Det var ingen signifikante funn vedrørende prematur fødsel. Barn som hadde vært eksponert for cannabis hadde ikke tendens til å være liten for gestasjonsalderen (Day et al., 1991). I Generation R-studien rapporteres det om redusert fødselsvekt og redusert fostervekst fra andre trimester (El Marroun et al., 2009; Huizink, 2014). Hayatbakhsh og medarbeidere fant i sin studie fra Australia at cannabisbruk var assosiert med lav fødselsvekt, for tidlig fødsel, det å være liten for gestasjonsalderen (SGA) og økt risiko for innleggelse på intensivhet (Hayatbakhsh et al., 2012). Det foreligger også flere andre studier som viser varierende resultat (Huizink, 2014; Schempf, 2007; Warner et al., 2014).



Cannabisbruk i svangerskapet har i en studie vært assosiert med milde seponeringssymptomer og noe redusert autonom kontroll hos den nyfødte. Denne studien var basert på selvrapporing, og det er ikke angitt om det er testet for å utelukke bruk av andre stoffer som heroin eller forskrevne opioider som er kjent å kunne gi neonatalt abstinenssyndrom. Ved undersøkelse ved 6 måneders eller 1 års alder var den autonome kontrollen normal (Fried, 1995; Minnes et al., 2011).

Eksposering for cannabis under svangerskapet kan medføre langtidseffekter både på emosjoner, kognisjon og adferd. Barn av jevnlig cannabisbrukere har i studier vist å ha redusert korttidshukommelse, abstrakt-visuell resoneringsevne og verbale ferdigheter (Fried, 2002; Huizink and Mulder, 2006; Jutras-Aswad et al., 2009). De kan ha økt risiko for å bli deprimert ved 10 års-alder og å bruke narkotika ved 16-21 års-alder (Jutras-Aswad et al., 2009; Minnes et al., 2011). Det foreligger flere rapporter på økt hyperaktivitet, redusert oppmerksomhet og økte impulsive symptomer, økt lovstridig oppførsel og eksternaliserende adferdsproblemer (Fried, 2002; Huizink and Mulder, 2006; Jutras-Aswad et al., 2009).

- **Høy eksponeringsgrad under graviditeten**

I MPHCD-studien var det en positiv assosiasjon mellom høy eksponering i tredje trimester og økt fødselsvekt, men disse forsvant når det ble korrigert for andre faktorer (Day et al., 1991).

Ved senere oppfølging av barna som 14-åringer, ble eksponering under første trimester av svangerskapet assosiert med redusert akademisk prestasjon. Denne sammenhengen var bare signifikant for barn av mødre som hadde røyket én eller flere jointer per dag. Forfatterne mener at effekten på akademisk prestasjon var mediert av tidligere effekt av eksponering for cannabis i svangerskapet på IQ, oppmerksomhetsproblemer, depressive symptomer ved 10-års alder og tidligere oppstart med cannabis. Begrensinger ved studien er at kohorten er selektert

fra en fødselsklinikk og i høy grad bestod av kvinner med lavere sosioøkonomisk status.

Imidlertid har forfatterne forsøkt å kontrollere for disse faktorene (Goldschmidt et al., 2012).

- **Syntetisk cannabis**

I tillegg til tradisjonell cannabis, finnes det såkalt syntetisk cannabis. *Spice* er urteblandinger sprayet med potente THC-analoger (cannabimimetika) som deretter kan inhaleres via røyking og produsere psykoaktive effekter tilsvarende til høypotent cannabis. I tillegg finnes det cannabinoide forskningskjemikalier som kan kjøpes på ulike nettsteder «i forskningsøyemed» som har cannabisliknende effekter (Psychoyos and Vinod, 2013). Disse kan inntas gjennom mat og drikke eller blandes i tobakk og røykes.

Effekten av bruk av syntetisk cannabis i svangerskap er lite kjent da dette er lite studert hos mennesket og syntetisk cannabis har vært relativt kort tid på rusmiddelmarkedet. Teoretisk finnes det en mulighet for at syntetisk cannabis kan ha større effekt på svangerskapsutfall enn tradisjonell cannabis da syntetisk cannabis kan ha høyere affinitet og potens til å binde seg til cannabinoide reseptorer. I tillegg kan syntetisk cannabis ha uventede bivirkninger på grunn av de ulike stoffenes forskjellige kjemiske strukturer og manglende kliniske data vedrørende bruk (Sun and Dey, 2014). Ved søk er det per dags dato ikke funnet noen studier av bruk av syntetisk cannabis i svangerskap og effekten dette eventuelt kan medføre for barnet.

- **Referanser**

Brown, HL and Graves, CR (2013) Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* **56**: 107-13.

Day, N, Sambamoorthi, U, Taylor, P *et al.* (1991) Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol Teratol* **13**: 329-34.

Dekker, GA, Lee, SY, North, RA, McCowan, LM, Simpson, NA, Roberts, CT (2012) Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One* **7**: e39154.

- El Marroun, H, Tiemeier, H, Steegers, EA *et al.* (2009) Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **48**: 1173-81.
- Fried, PA (1995) Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. *Arch Toxicol Suppl* **17**: 233-60.
- Fried, PA (2002) Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. *J Child Psychol Psychiatry* **43**: 81-102.
- Fried, PA and O'Connell, CM (1987) A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth. *Neurotoxicol Teratol* **9**: 79-85.
- Goldschmidt, L, Richardson, GA, Willford, JA, Severtson, SG, Day, NL (2012) School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol* **34**: 161-7.
- Gomez, M, Hernandez, M, Johansson, B, de Miguel, R, Ramos, JA, Fernandez-Ruiz, J (2003) Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* **147**: 201-7.
- Hayatbakhsh, MR, Flenady, VJ, Gibbons, KS *et al.* (2012) Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* **71**: 215-9.
- Hill, M and Reed, K (2013) Pregnancy, breast-feeding, and marijuana: a review article. *Obstet Gynecol Surv* **68**: 710-8.
- Huizink, AC (2014) Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **52**: 45-52.
- Huizink, AC and Mulder, EJ (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* **30**: 24-41.
- Jutras-Aswad, D, DiNieri, JA, Harkany, T, Hurd, YL (2009) Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **259**: 395-412.
- Kuczkowski, KM (2007) The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **19**: 578-85.
- Minnes, S, Lang, A, Singer, L (2011) Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addict Sci Clin Pract* **6**: 57-70.
- Psychoyos, D and Vinod, KY (2013) Marijuana, Spice 'herbal high', and early neural development: implications for rescheduling and legalization. *Drug Test Anal* **5**: 27-45.
- Schempf, AH (2007) Illicit drug use and neonatal outcomes: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* **62**: 749-57.
- Sun, X and Dey, SK (2014) Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequences. *Life Sci* **97**: 72-7.
- Varner, MW, Silver, RM, Rowland Hogue, CJ *et al.* (2014) Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* **123**: 113-25.
- Warner, TD, Roussos-Ross, D, Behnke, M (2014) It's not your mother's marijuana: effects on maternal-fetal health and the developing child. *Clin Perinatol* **41**: 877-94

## 8. Benzodiazepiner og benzodiazepinliknende midler («z-hypnotika»)

Benzodiazepiner brukes hyppig av kvinner i reprodutiv alder for ulike indikasjoner, blant annet mot innsovningsvansker og angst, men brukes også i behandlingen av epilepsi. Såkalte z-hypnotika (bl.a. zopiklon og zolpidem) er ikke kjemisk relatert til benzodiazepiner, men har benzodiazepinliknende effekter og forskrives mot innsovningsvansker. Både benzodiazepiner og benzodiazepinliknende midler blir brukt illegalt i stor skala på grunn av deres dempende effekter på sentralnervesystemet.

- **Effekter etter lav eksponering**

### *Misdannelser*

Studier av sikkerhet ved bruk av benzodiazepiner hos gravide har vist noe sprikende resultat vedrørende mulighet for fosterskadelige effekter. Det er blant annet rapportert leppe-gane-spalte, nevralrørsdefekter, hjertemisdannelser og misdannelser i genitalia/urinsystemet (Kjaer et al., 2007; Leppe et al., 2010; Lisi et al., 2010). En studie av data vedrørende 1979 eksponerte barn fra det svenske fødselsregisteret viste noe økt risiko for alvorlige misdannelser i form av misdannelser i mage-tarmsystemet. Imidlertid er funnene basert på et fåtalls kasus og trenger å bli bekreftet i andre studier. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom benzodiazepiner og leppe-gane-spalte (Wikner et al., 2007). En metaanalyse fra 1998 viste ingen økt risiko for misdannelser ved bruk av benzodiazepiner i svangerskapet, men ved gjennomgang av kasus-kontroll-studier, ble det antydnet en dobling av risiko for leppe-gane-spalte (Dolovich et al., 1998). Imidlertid har samtidig bruk av andre legemidler vært tilfelle i en del av studiene som inngikk i analysen, slik at dette kan ha ført til overestimering av risikoen. En oppdatering av denne metaanalysen er foretatt, og resultatet styrker den tidligere

konklusjonen om at benzodiazepiner er relativt trygge å bruke under svangerskapet. Imidlertid er det ikke nyere data vedrørende forekomst av leppe-gane-spalte etter bruk av benzodiazepiner (Enato et al., 2011).

I en nyere britisk studie ble spedbarn født av mødre med depresjon og/eller angst og som hadde brukt benzodiazepiner eller benzodiazepinliknende legemidler i første trimester, sammenliknet med spedbarn og mødre med depresjon eller angst, men som ikke hadde blitt medisinert for dette. I tillegg var det en tredje sammenligningsgruppe bestående av spedbarn født av mødre uten mental sykdom. I denne studien ble det ikke funnet økt risiko for alvorlige misdannelser hos spedbarn som hadde blitt eksponert under svangerskapet (Ban et al., 2014). Heller ikke ved bruk av benzodiazepinliknende midler i svangerskapet foreligger dokumentasjon som tilsier økt risiko for alvorlige misdannelser (Wikner and Kallen, 2011).

#### *Svangerskapskomplikasjoner og effekter på det nyfødte barnet*

I en svensk fødselsregisterstudie ble det funnet en økt risiko for lav fødselsvekt og for tidlig fødsel hos barn født av kvinner som rapporterte bruk av eller hadde fått forskrevet benzodiazepiner eller benzodiazepinliknende legemidler i svangerskapet. Risikoen for prematur fødsel var høyere for barn eksponert for benzodiazepiner i siste del av svangerskapet sammenliknet med barn eksponert tidligere i svangerskapet. Forfatterne poengterer at deres metode ikke har kunnet kontrollere for indikasjon for bruk, og det er mulig at benzodiazepiner kan ha blitt forskrevet i et forsøk på å forhindre prematur fødsel. Etter eksponering i første trimester ble det sett en signifikant økt risiko for hypoglykemi og etter sen eksponering ble det sett økt risiko for respiratoriske problemer. En statistisk signifikant økt risiko for lav Apgar-skår (vurdering av tilstand til nyfødte barn) ble sett for spedbarn eksponert i siste del av svangerskapet (Wikner et al., 2007). Imidlertid er det sprikende resultater vedrørende risiko

for lav fødselsvekt, påvirkning av gestasjonsalder og lav Apgar-skår ved bruk av benzodiazepiner under svangerskapet (Calderon-Margalit et al., 2009; Lund et al., 2013; Prakash et al., 2006; Shahriari et al., 2009; Ugwu et al., 2011). Bakgrunnen for disse motstridende resultatene kan blant annet være forskjeller knyttet til eksponeringstidspunkt (trimester) og mengde benzodiazepin inntatt.

Det foreligger noen rapporter på økt risiko for neonatalt abstinenssyndrom (NAS) ved bruk av benzodiazepiner alene eller ved samtidig bruk av opioider (Blandthorn et al., 2011; Goel et al., 2011; Seligman et al., 2008; Ugwu et al., 2011; Welle-Strand et al., 2013). Imidlertid foreligger det også studier der det ikke er funnet at bruk av benzodiazepiner forverrer NAS (Isemann et al., 2011).

- **Effekter etter høy eksponering**

Det er skrevet flere artikler av Gidai og medarbeidere basert på en ungarsk database vedrørende inntak av høye doser benzodiazepin (nitrazepam, alprazolam, diazepam, medazepam og klordiazepoksid) hos gravide i suicidal hensikt og eventuelle fosterskadelige effekter. Det ble ikke funnet noe sikker sammenheng (Gidai et al., 2008a, b, c, d, 2010). Imidlertid er det økt risiko for spontanabort i denne pasientgruppen.

- **Langtidseffekter**

Odsbu og medarbeidere sammenliknet språkkompetansen til 3-åringer tidligere eksponert for benzodiazepiner og benzodiazepinliknende legemidler under svangerskapet med ueksponerte barn som kontroll. Informasjon ble hentet inn ved hjelp av rapportering fra mor. Det ble ikke funnet noen sterk assosiasjon mellom prenatal eksponering og lavere språkkompetanse (Odsbu et al., 2015).

## • Referanser

- Ban, L, West, J, Gibson, JE *et al.* (2014) First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* **9**: e100996.
- Blandthorn, J, Forster, DA, Love, V (2011) Neonatal and maternal outcomes following maternal use of buprenorphine or methadone during pregnancy: findings of a retrospective audit. *Women Birth* **24**: 32-9.
- Calderon-Margalit, R, Qiu, C, Ornoy, A, Siscovick, DS, Williams, MA (2009) Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **201**: 579 e1-8.
- Dolovich, LR, Addis, A, Vaillancourt, JM, Power, JD, Koren, G, Einarson, TR (1998) Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* **317**: 839-43.
- Enato, E, Moretti, M, Koren, G (2011) The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* **33**: 46-8.
- Gidai, J, Acs, N, Banhidy, F, Czeizel, AE (2008a) An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health* **24**: 53-60.
- Gidai, J, Acs, N, Banhidy, F, Czeizel, AE (2008b) No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health* **24**: 29-39.
- Gidai, J, Acs, N, Banhidy, F, Czeizel, AE (2008c) A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health* **24**: 61-8.
- Gidai, J, Acs, N, Banhidy, F, Czeizel, AE (2008d) A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* **24**: 41-51.
- Gidai, J, Acs, N, Banhidy, F, Czeizel, AE (2010) Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **19**: 175-82.
- Goel, N, Beasley, D, Rajkumar, V, Banerjee, S (2011) Perinatal outcome of illicit substance use in pregnancy--comparative and contemporary socio-clinical profile in the UK. *Eur J Pediatr* **170**: 199-205.
- Isemann, B, Meinzen-Derr, J, Akinbi, H (2011) Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants treated for neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol* **31**: 25-9.
- Kjaer, D, Horvath-Puho, E, Christensen, J *et al.* (2007) Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **16**: 181-8.
- Leppee, M, Culig, J, Eric, M, Sijanovic, S (2010) The effects of benzodiazepines in pregnancy. *Acta Neurol Belg* **110**: 163-7.
- Lisi, A, Botto, LD, Robert-Gnansia, E *et al.* (2010) Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol* **29**: 433-42.
- Lund, IO, Skurtveit, S, Engeland, A, Furu, K, Ravndal, E, Handal, M (2013) Prescription drug use among pregnant women in opioid Maintenance Treatment. *Addiction* **108**: 367-76.
- Odsbu, I, Skurtveit, S, Selmer, R, Roth, C, Hernandez-Diaz, S, Handal, M (2015) Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol* **71**: 283-91.
- Prakash, S, Joshi, N, Gogia, AR, Prakash, S, Singh, R (2006) Analgesic efficacy of two doses of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* **31**: 221-6.
- Seligman, NS, Salva, N, Hayes, EJ, Dysart, KC, Pequignot, EC, Baxter, JK (2008) Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol* **199**: 396 e1-7.

- Shahriari, A, Khooshideh, M, Heidari, MH (2009) Prevention of nausea and vomiting in caesarean section under spinal anaesthesia with midazolam or metoclopramide? *J Pak Med Assoc* **59**: 756-9.
- Ugwu, EO, Dim, CC, Okonkwo, CD, Nwankwo, TO (2011) Maternal and perinatal outcome of severe pre-eclampsia in Enugu, Nigeria after introduction of Magnesium sulfate. *Niger J Clin Pract* **14**: 418-21.
- Welle-Strand, GK, Skurtveit, S, Jones, HE *et al.* (2013) Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug Alcohol Depend* **127**: 200-6.
- Wikner, BN and Kallen, B (2011) Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol* **31**: 356-9.
- Wikner, BN, Stiller, CO, Bergman, U, Asker, C, Kallen, B (2007) Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **16**: 1203-10.



## 9. Sentralstimulerende

Denne typen stoffer stimulerer hjernefunksjoner og gir økt våkenhet, rusfølelse med økt stemningsleie, kritikkløshet og økt selvfølelse. Inkludert i denne gruppen er kokain, khat, amfetamin/metamfetamin, ecstasy (MDMA), metylfenidat med flere. I følgende avsnitt er amfetamin/metamfetamin, MDMA, metylfenidat og kokain omtalt.

Studiene av sentralstimulerende og eventuell effekt på fosterets og barnets senere utvikling ved bruk i svangerskap vil her, som ved bruk av mange andre stoffer, konfundes av sigarettøyking, samtidig bruk av andre rusmidler og evt. konsekvenser av rusbruk på adferd slik som redusert barneomsorg med mer.

- **Kokain**

Kokain er derivert fra bladene til coca-planten som vokser i Sør-Amerika og forekommer både som «crack» som røykes og kokain-salt som kan sniffes, settes intravenøst eller inntas oralt. I tillegg til ruseffekten, vil inntak av kokain kunne medføre at blodårene trekker seg sammen (vasokonstriksjon) og gi høyt blodtrykk. Dette kan skje både hos mor og foster da kokain diffunderer lett over morkaken. Kvinner som bruker kokain har økt risiko for spontanabort i første trimester (Cain et al., 2013). Kokaininduserte komplikasjoner knyttet til hjerte-karsystemet ser ikke ut til å være doseavhengig (Kuczkowski, 2007).

*Svangerskapskomplikasjoner, fosterutvikling og neonatale effekter*

Addis og medarbeidere publiserte i 2001 en metaanalyse av 33 kasus-kontrollstudier og

kohortstudier vedrørende kokaineffekt på foster og svangerskapskomplikasjoner. Det ble sett på lav fødselsvekt, prematuritet, morkakeløsning, for tidlig løsning av membranene (PROM) og gjennomsnittlig fødselsvekt, lengde og hodeomkrets. Kokaineksponerte barn hadde høyere risiko for dette sammenliknet med barn uten eksponering for kokain i svangerskapet.

Imidlertid forsvant de fleste av disse effektene dersom kokaineksponerte barn ble sammenliknet med barn eksponert for andre rusmidler (unntatt kokain). Bare risikoen for morkakeløsning var statistisk assosiert med kokainbruk (Addis et al., 2001).

I en metaanalyse fra 2011 av 31 studier vedrørende effekter av kokainbruk i svangerskapet, ble det sett økt risiko for lav fødselsvekt (<2500 g), for tidlig fødsel samt at barnet ble født liten i forhold til gestasjonsalderen (Gouin et al., 2011). Denne metaanalysen inkluderte både prospektive og retrospektive kohortstudier i tillegg til kasus-kontrollstudier av kokaineksponering. Samtidig bruk av andre rusmidler (inkludert tobakk) var ikke et eksklusjonskriterium. Bruk av andre rusmidler kan være en konfunderende faktor, i tillegg til miljøfaktorer som det ikke er tatt hensyn til i denne analysen.

Studier som har fokusert på kokaineksponering og medfødte misdannelser viser noe sprikende resultat (Lambert and Bauer, 2012). Addis og medarbeidere fant i sin metaanalyse ingen signifikant risikoøkning for alvorlige misdannelser hos kvinner eksponert for kokain når kvinnene ble sammenliknet med kvinner som hadde brukt flere rusmidler (Addis et al., 2001). Konsistente mønstre for misdannelser later ikke til å være avdekket.

Hudak og medarbeidere hevder i sin oversiktsartikkel om neonatale abstinenssyndromer at forekomsten etter eksponering for kokain i svangerskapet ikke er klart definert da mange studier har brukt skåringssystem utviklet for opioidabstinens for å vurdere dette. Det er

rapportert abnormaliteter hos nyfødte som har vært eksponert i svangerskapet, vanligvis den andre eller tredje dagen etter fødselen. Dette kan inkludere skjelvinger, irritabilitet, hyperaktivitet, høye skrik og økt suging. Dette kan imidlertid reflektere en kokaineffekt fremfor en seponeringseffekt. I flere studier, der den som evaluerte var blindet, er det ikke vist store avvik i adferd mellom eksponerte og ueksponerte nyfødte (Hudak and Tan, 2012). Andre studier av nyfødte har assosiert prenatal kokaineksponering med økt stress, dårlig visuell- og auditoriell følgeevne, hypertensitet og sløvhet etter fødselen (Napiorkowski et al., 1996). I tillegg har det hos 1 måned gamle barn vært observert dårligere oppvåkning samt dårligere kvalitet på bevegelser og selvregulering. Imidlertid angir forfatterne at dette er subtile forandringer (Lester et al., 2002). I en annen studie av samme populasjon, ble det observert at 1 måned gamle barn eksponert både for kokain og opiater i svangerskapet hadde de største autonome responsene ved visuelle stimuli. Potensielt kan disse barna ha økt risiko for problemer assosiert med fysiologisk og adferdsmessig regulering. Dette er faktorer som er viktig for tidlig læring (Conradt et al., 2013).

### *Langtidseffekter*

I en systematisk oversiktsartikkel vedrørende bruk av kokain i svangerskap og effekter på barnets adferd og kognisjon, ble det konkludert med at det er en liten økt risiko for mindre fordelaktig funksjon i ungdomsårene. Flesteparten av de gjennomgåtte studiene vedrørende adferd fant assosiasjoner mellom prenatal kokaineksponering og adferdsproblemer, men størrelsen på effektene var små til moderate med forskjeller innen normalområdet med usikker klinisk relevans (Buckingham-Howes et al., 2013).

Både internaliserende adferd (innebefatter bl.a. sosial tilbaketrekning, angst og depresjon) og eksternaliserende adferd (eks. aggressivitet og lovstridig adferd) er observert blant eksponerte

barn, men er ofte moderert av ulike sosiodemografiske og miljømessige faktorer (Bada et al., 2012; Bennett et al., 2013; Richardson et al., 2015). *The Maternal Lifestyle Study* er en studie av barn født mellom 1993 og 1995 som har vært eksponert for kokain eller opiater i svangerskapet. Eksponeringsgrad ble klassifisert som høy ved bruk >3 ganger/uke i første trimester. Annen bruk ble klassifisert som noe bruk. I tillegg ble det opprettet klasser basert på annen rusmiddeleksponering. Bada og medarbeidere fant i sin delstudie at høy eksponering for kokain under svangerskapet er en signifikant prediktor for eksternaliserende adferdsproblemer målt hos barn ved 7 år og videre frem til 13 års alder. Også her spilte faktorer som foresattes bruk av tobakk, depresjon og vold i nærmiljøet inn på utfallet (Bada et al., 2011). Den samme forskergruppen har i en annen delstudie av adferdsproblemer, foreslått en dose-responssammenheng mellom eksponering og adferdsvansker, men etablering av kausalitet krever flere studier (Bada et al., 2012).

En nyere studie av 15-åringer eksponert for kokain under svangerskapet viste økt tendens til eksternaliserende adferd og rusbruk enn ikke-eksponerte. Det ble ikke sett forskjell mellom ungdommer i hjem med adoptiv-/fosterforeldre sammenliknet med ungdommer som bodde hos mor/familie (Min et al., 2014). I en annen studie i Pittsburgh ble også prenatalt kokaineksponerte fulgt opp ved 15 års alder. Det ble funnet signifikant assosiert mellom eksponering i første trimester og selvrapportert lovstridig adferd (Richardson et al., 2015). Imidlertid var det også funn som tydet på redusert problemløsningsevne og abstrakt tenking, men dette er ikke bekreftet i andre studier som har evaluert eksponerte ungdommer (Betancourt et al., 2011; Rose-Jacobs et al., 2011).

Kokaineksponerte barn i svangerskapet kan få lettere påvirkning av språkevnene til tross for at det er kontrollert for sosiale, miljømessige og medisinske risikofaktorer (Lewis et al.,

2013). Imidlertid viser en nyere studie forbedring av språkevnen ved 17 års-alder (Betancourt et al., 2011). Forbedring var assosiert med oppvekst i mer stimulerende hjem.

Lambert og Bauer problematiserer i sin oversiktsartikkel at det er mangel på konsistent metodologisk tilnærming mellom de ulike studiene av langtidseffekter hos barn, og at dette kan bidra til de noe sprikende resultater som foreligger. Det trekkes frem eksempler i form av prematuritet og andre variasjoner i variabler det kontrolleres for (eks. miljøfaktorer), variasjon i identifikasjonsteknikker og screeningmetoder for rusbruk (selvrapportering versus analyse av biologisk materiale) og manglende kontroll på samtidig bruk av andre lege- og rusmidler. Assosierte risikofaktorer vedrørende kognitiv utvikling, som lav fødselsvekt, prematuritet, lav intelligens hos foresatte og lavere kvalitet på hjemmemiljø, har vist til å bidra til mindre optimal intellektuell prestasjon hos kokaineksponerte barn (Lambert and Bauer, 2012).

#### *Billed-diagnostiske forandringer*

Det finnes flere studier som undersøker hjernes utseende, volum og funksjon med hjelp av bildediagnostikk, men studiene er små og viser inkonsise funn, og også her er det metodologiske forskjeller for hvordan studiene er utført. Rando og medarbeidere undersøkte ungdommer som hadde vært eksponert for kokain i svangerskapet og sammenliknet disse med ikke-eksponerte ungdommer. De fant assosiasjon med mindre grå substans i spesifikke hjerneregioner. Imidlertid oppgir forfatterne at bruk av tobakk, alkohol eller cannabis under svangerskapet ikke var et eksklusjonskriterium i studien (Rando et al., 2013). Det er også funnet forandringer i hjernens hvite substans som assosieres til eksponering for kokain i svangerskapet (Lebel et al., 2013). Li og medarbeidere (Li et al., 2009; Li et al., 2013) har gjennom deres studier funnet assosiasjon mellom prenatal kokaineksponering og langtidseffekter på våkenhetsregulering knyttet til emosjoner, hvilket kan ha konsekvenser for

regulering av oppmerksomhet og impulsivitet.

- **Metamfetamin og amfetamin**

Amfetamin og metamfetamin er kjemisk veldig like substanser som virker

sentralstimulerende. Den primære forskjellen mellom stoffene er at metamfetamin virker noe

sterkere og raskere enn amfetamin (Goodwin et al., 2009). Bruk av amfetamin/metamfetamin

kan gi innsnevring av blodårer og medfølgende høyt blodtrykk både hos mor og foster, hvilket

kan påvirke fosterets vekst og utvikling. Imidlertid har også stoffene direkte effekt på

morkaken og kan medføre kontraksjon av livmor og karkontraksjoner som potensielt kan

medføre for tidlig fødsel, redusert blodgjennomstrømning av morkaken og veksthemming i

livmoren (Ganapathy, 2011).

*Svangerskapskomplikasjoner, fosterutvikling og neonatale effekter*

Oei og medarbeidere publiserte i 2012 en oversiktsartikkel vedrørende studier av effekter etter

eksponering for amfetaminer i svangerskapet. Så langt foreligger det ingen sikre data på at

amfetaminer er teratogene (fører til misdannelser). Det er ikke sikkert om

amfetamineksponering øker risikoen for tap av fosteret da det er vanskelig å avdekke rusbruk

og at brukere ofte innehar flere konfunderende faktorer (samtidig bruk av flere andre rus-

/legemidler, feilernæring maternelt stress m.m.). Lav fødselsvekt er et gjentagende funn i flere

studier (Oei et al., 2012). Blant annet fant Nguyen og medarbeidere i sin prospektive studie,

en høyere forekomst av barn som var små for gestasjonsalderen ved fødsel sammenliknet med

ikke-eksponerte kontroller (Nguyen et al., 2010).

De vanligste symptomene hos nyfødte som har vært eksponert for amfetaminer på slutten av

svangerskapet er sløvhhet, somnolens og dårlig dieevne. Noen eksponerte nyfødte barn kan

være agiterte og ha rask pust. Imidlertid vil majoriteten kun kreve minimal oppfølgende

behandling (Oei et al., 2012). LaGasse og medarbeidere fant i sin studie at eksponering for metamfetamin var assosiert med endret adferd hos nyfødte. Frekvensen på eksponering i første trimester var assosiert med mer stress hos den nyfødte mens eksponering i tredje trimester var assosiert med mer slapphet og hypotonisitet. Det ble sett en dose-respons-effekt mellom amfetaminkonsentrasjon i mekonium og CNS-stress hos den nyfødte (LaGasse et al., 2011). Ved oppfølging av barn fra samme studiepopulasjon ved én måneds alder, ble det observert redusert stress og økt våkenhet hos barna i den eksponerte gruppen (Kiblawi et al., 2014).

I en retrospektiv kohortstudie av fødsler i California mellom 2005 og 2008, ble tilfeller med metamfetamineksponering i graviditeten funnet ved å søke på relevante ICD-diagnoser i datasett fra databaser. I overkant av 8500 tilfeller ble gjenkjent. Disse tilfellene ble sammenliknet med i overkant av 2 millioner kontrollsvangerskap. I begge gruppene ble flerlingsvangerskap og barn født med misdannelser ekskludert på grunn av mulighet for konfunderende komplikasjoner. Resultatene viste at gravide metamfetaminbrukere hadde bl.a. økt risiko for intrauterin fosterdød, morkakeløsning, for tidlig fødsel og økt spedbarnsdødelighet (Gorman et al., 2014).

### *Langtidseffekter*

Det foreligger et mindretalls studier som beskriver kognitive og adferdsmessige effekter hos barn eksponerte for metamfetamin under svangerskapet. Imidlertid må det presiseres at resultatene kan konfunderes av mange ulike faktorer som kan påvirke barnets utvikling, bl.a. sosioøkonomisk status og psykiatrisk komorbiditet samt kronisk sykdom hos foreldrene (Oei et al., 2012).

I en studie ble 65 prenatalt eksponerte barn fulgt frem til 14-15 års-alder. I denne studien hadde barna lavere IQ-skår enn forventet ved 4 års-alder, og ved 8 års-alder predikerte høyere eksponering problemer med jevnaldrende og aggressiv adferd enn sammenliknet med mindre eksponerte barn. Ved 14 års-alder var prenatal eksponering assosiert med reduserte skoleprestasjoner, spesielt innen språk, matematikk og sport. Imidlertid manglet denne studien en kontrollgruppe, var avhengig av selvrapporing, hadde relativt liten studiepopulasjon og bruk av andre rusmidler var ikke en eksklusjonsfaktor (Billing et al., 1994; Billing et al., 1988; Cernerud et al., 1996).

IDEAL-studien (Infant Development, Environment, and Lifestyle) er en pågående kohortstudie som undersøker effekter på barn eksponert for metamfetamin under svangerskapet. Mødre og barn eksponert for metamfetamin under svangerskapet (n=204) ble sammenliknet mot mor-barn-kontroller der mor anga intet bruk av metamfetamin i svangerskapet og der det var en negativ mekonium-screening. De to gruppene ble matchet for mors rase, fødselsvektkategori, privat versus offentlig helseforsikring og mors utdannelse. Prenatal eksponering for alkohol, tobakk og cannabis forekom i begge grupper og ble ansett som bakgrunnsvariabler (Derauf et al., 2012a). Woules og medarbeidere har nylig publisert resultatene fra en delundersøkelse av effekter på barn i 1-3 års alder. De fant at eksponering i svangerskapet er assosiert med forsinket motorisk utvikling i løpet av de første tre årene, men de fant ingen effekt på kognitiv utvikling (Woules et al., 2014). Hos barn ved både 3- og 5-års alder ble det sett angst og depressive problemer. Hos 5-åringene ble det sett problemer med eksternalisering, oppmerksomhet og hyperaktivitet. Høy eksponering var assosiert med oppmerksomhetsproblemer og tilbaketrukket adferd ved begge aldersgrupper (LaGasse et al., 2012). Abar og medarbeidere rapporterte i 2013 at metamfetamineksponerte 5-årige barn var signifikant mer emosjonelt reaktive, engstelige og/eller deprimert og aggressive enn



kontrollene i sin studie. Videre var dette assosiert med økte problemer med kognitiv kontroll. Imidlertid var barna mer eksponert for fattigdom, forskjeller i hvem som var primær omsorgsgiver og lavere sosial posisjon. De var også eksponert for noe mer tobakk, alkohol og cannabis under svangerskapet enn kontrollgruppen (Abar et al., 2013). Under oppfølging ved 5,5 års-alder med en visuell prestasjonstest som målte uoppmerksomhet og impulsivitet, ble det hos den metamfetamineksponerte gruppen sett subtile forandringer assosiert med økt risiko for å utvikle ADHD (Kiblawi et al., 2013). Ved samme alder ble barna undersøkt med en datatest av både evne til å hemme impulser og arbeidshukommelse. I denne delstudien ble høy metamfetamineksponering under svangerskapet relatert til lett redusert evne til å hemme impulser etter å ha justert for kovariater (Derauf et al., 2012a). Ved 7,5 års alder ble det etter gjennomgang av foreldrerapporter funnet at eksponerte barn hadde høyere sannsynlighet for å skåre høyere for kognitive adferdsproblemer enn kontrollene. Det ble ikke funnet noen assosiasjon med opposisjonell oppførsel, hyperaktivitet eller adferd assosiert med ADHD ved bruk av foreldrerapportering. Dette står da noe i kontrast til funnene gjort i studiegruppen ved yngre alder. Forfatterne legger frem at forskjellene kan bero på forskjell i metode (foreldrerapport versus direkte undersøkelse av barnet) eller at funnene er sekundært til alders- og/eller miljøavhengig adferds- og oppmerksomhetsvansker (Diaz et al., 2014). I en oppsummeringsartikkel av IDEAL-studien, fremhever forfatterne at dårligere inhibitorisk kontroll var observert hos barn med høy eksponering for metamfetamin, hvilket gir økt risiko for redusert kognitiv funksjon. Også disse forfatterne poengterte at barn i hjem mer responderende på utviklingsmessige og følelsesmessige behov, viste lavere risiko for eksternaliserende og internaliserende adferd (Smith et al., 2015).

### *Billediagnostiske forandringer*

Det er kun publisert et fåtalls billediagnostiske studier knyttet til effekter av eksponering for

metamfetamin. Det later imidlertid til at hjerneområder knyttet til regulering av oppmerksomhet, visuell-motorisk integrasjon og kognitiv kontroll kan være spesielt utsatt for påvirkning (Derauf et al., 2012b; Kwiatkowski et al., 2014; Roos et al., 2014).

- **Metylfenidat**

Metylfenidat er et sentralstimulerende legemiddel som brukes i behandlingen av ADHD og narkolepsi. Det foreligger svært lite data vedrørende bruk av metylfenidat i svangerskapet og risiko for fosteret/barnet. I en oversiktsartikkel ble det identifisert 180 svangerskap med eksponering i første trimester i fra ukontrollerte eller små kontrollerte studier. Det ble ikke sett noen åpenbar risiko for medfødte misdannelser (Dideriksen et al., 2013). I en dansk registerbasert kohortstudie vedrørende bruk av metylfenidat i første trimester, ble det heller ikke sett signifikant økt risiko for alvorlige misdannelser (Pottgard et al., 2014).

Hos kvinner behandlet med metylfenidat i terapeutiske doser (dvs. lavere doser enn ved misbruk), er det rapportert en viss økt risiko for prematuritet (Kallen et al., 2013), men det er behov for ytterligere forskning for å underbygge dette.

- **MDMA (ecstasy)**

MDMA (3,4-metylendioksymetamfetamin) er et derivat av amfetamin som har både stimulerende og hallusinogene effekter. Også for MDMA (3,4-metylendioksymetamfetamin) foreligger det lite data vedrørende bruk i svangerskapet og effekter for foster/barn.

McElhatton og medarbeidere rapporterte i 1999 om økt forekomst av misdannelser hos barn eksponert for MDMA under svangerskapet. Misdannelser i hjerte-karsystemet og muskelskjelettsystemet var hyppigst forekommende. Imidlertid hadde ikke denne studien en kontrollgruppe, og det var vesentlig frafall av gravide kvinner under studieperioden

(McElhatton et al., 1999).

Dyrestudier har indikert at MDMA-eksponering i svangerskapet kan medføre adferdsendringer knyttet til langtidshukommelse og innlæringsvansker (Skelton et al., 2008). Singer og medarbeidere fant i sin studie av MDMA-eksponerte barn under svangerskapet en assosiasjon med bl.a. dårligere motorikk ved 4 måneders alder. Studien er basert på intervju av gravide kvinner med bruk av flere rusmidler under svangerskapet. Antall kvinner som brukte MDMA i svangerskapet var 28, mens kontrollgruppen bestod av 68 kvinner som ikke hadde brukt MDMA under svangerskapet (Singer et al., 2012a). Ved oppfølging av barna ved 12 måneders alder ble høyere eksponering for MDMA assosiert med forsinket mental og motorisk utvikling, mens laveksponerte barn ble sammenliknbare med ikke-eksponerte barn (Singer et al., 2012b). Ved analyse av data hentet inn ved 4, 12, 18 og 24 måneders alder, ble høy MDMA-eksponering assosiert med noe forsinket motorisk utvikling sammenliknet med funnene hos mindre eksponerte og ueksponerte barn (Singer et al., 2015).

## • Referanser

### *Referanser, kokain*

- Addis, A, Moretti, ME, Ahmed Syed, F, Einarson, TR, Koren, G (2001) Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* **15**: 341-69.
- Bada, HS, Bann, CM, Bauer, CR *et al.* (2011) Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: Relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicol Teratol* **33**: 78-87.
- Bada, HS, Bann, CM, Whitaker, TM *et al.* (2012) Protective factors can mitigate behavior problems after prenatal cocaine and other drug exposures. *Pediatrics* **130**: e1479-88.
- Bennett, DS, Marini, VA, Berzenski, SR, Carmody, DP, Lewis, M (2013) Externalizing problems in late childhood as a function of prenatal cocaine exposure and environmental risk. *J Pediatr Psychol* **38**: 296-308.
- Betancourt, LM, Yang, W, Brodsky, NL *et al.* (2011) Adolescents with and without gestational cocaine exposure: Longitudinal analysis of inhibitory control, memory and receptive language. *Neurotoxicol Teratol* **33**: 36-46.
- Buckingham-Howes, S, Berger, SS, Scaletti, LA, Black, MM (2013) Systematic review of prenatal cocaine exposure and adolescent development. *Pediatrics* **131**: e1917-36.
- Cain, MA, Bornick, P, Whiteman, V (2013) The maternal, fetal, and neonatal effects of cocaine exposure in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* **56**: 124-32.
- Conradt, E, Sheinkopf, SJ, Lester, BM *et al.* (2013) Prenatal substance exposure: neurobiologic

- organization at 1 month. *J Pediatr* **163**: 989-94.e1.
- Gouin, K, Murphy, K, Shah, PS (2011) Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* **204**: 340 e1-12.
- Hudak, ML and Tan, RC (2012) Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* **129**: e540-60.
- Kuczkowski, KM (2007) The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **19**: 578-85.
- Lambert, BL and Bauer, CR (2012) Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: A review. *J Perinatol* **32**: 819-28.
- Lebel, C, Warner, T, Colby, J *et al.* (2013) White matter microstructure abnormalities and executive function in adolescents with prenatal cocaine exposure. *Psychiatry Res* **213**: 161-8.
- Lester, BM, Tronick, EZ, LaGasse, L *et al.* (2002) The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics* **110**: 1182-92.
- Lewis, BA, Minnes, S, Short, EJ *et al.* (2013) Language outcomes at 12 years for children exposed prenatally to cocaine. *J Speech Lang Hear Res* **56**: 1662-76.
- Li, Z, Coles, CD, Lynch, ME *et al.* (2009) Prenatal cocaine exposure alters emotional arousal regulation and its effects on working memory. *Neurotoxicol Teratol* **31**: 342-8.
- Li, Z, Santhanam, P, Coles, CD *et al.* (2013) Prenatal cocaine exposure alters functional activation in the ventral prefrontal cortex and its structural connectivity with the amygdala. *Psychiatry Res* **213**: 47-55.
- Min, MO, Minnes, S, Lang, A *et al.* (2014) Externalizing behavior and substance use related problems at 15 years in prenatally cocaine exposed adolescents. *J Adolesc* **37**: 269-79.
- Napiorkowski, B, Lester, BM, Freier, MC *et al.* (1996) Effects of in utero substance exposure on infant neurobehavior. *Pediatrics* **98**: 71-5.
- Rando, K, Chaplin, TM, Potenza, MN, Mayes, L, Sinha, R (2013) Prenatal cocaine exposure and gray matter volume in adolescent boys and girls: relationship to substance use initiation. *Biol Psychiatry* **74**: 482-9.
- Richardson, GA, Goldschmidt, L, Larkby, C, Day, NL (2015) Effects of prenatal cocaine exposure on adolescent development. *Neurotoxicol Teratol* **49**: 41-48.
- Rose-Jacobs, R, Soenksen, S, Appugliese, DP *et al.* (2011) Early adolescent executive functioning, intrauterine exposures and own drug use. *Neurotoxicol Teratol* **33**: 379-92.

#### *Referanser, metamfetamin og amfetamin*

- Abar, B, LaGasse, LL, DeRauf, C *et al.* (2013) Examining the relationships between prenatal methamphetamine exposure, early adversity, and child neurobehavioral disinhibition. *Psychol Addict Behav* **27**: 662-73.
- Billing, L, Eriksson, M, Jonsson, B, Steneroth, G, Zetterstrom, R (1994) The influence of environmental factors on behavioural problems in 8-year-old children exposed to amphetamine during fetal life. *Child Abuse Negl* **18**: 3-9.
- Billing, L, Eriksson, M, Steneroth, G, Zetterstrom, R (1988) Predictive indicators for adjustment in 4-year-old children whose mothers used amphetamine during pregnancy. *Child Abuse Negl* **12**: 503-7.
- Cernerud, L, Eriksson, M, Jonsson, B, Steneroth, G, Zetterstrom, R (1996) Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. *Acta Paediatr* **85**: 204-8.
- Derauf, C, Lagasse, LL, Smith, LM *et al.* (2012a) Prenatal methamphetamine exposure and inhibitory control among young school-age children. *J Pediatr* **161**: 452-9.
- Derauf, C, Lester, BM, Neyzi, N *et al.* (2012b) Subcortical and cortical structural central nervous system changes and attention processing deficits in preschool-aged children with prenatal methamphetamine and tobacco exposure. *Dev Neurosci* **34**: 327-41.
- Diaz, SD, Smith, LM, LaGasse, LL *et al.* (2014) Effects of prenatal methamphetamine exposure on behavioral and cognitive findings at 7.5 years of age. *J Pediatr* **164**: 1333-8.
- Ganapathy, V (2011) Drugs of abuse and human placenta. *Life Sci* **88**: 926-30.

- Goodwin, JS, Larson, GA, Swant, J *et al.* (2009) Amphetamine and methamphetamine differentially affect dopamine transporters in vitro and in vivo. *J Biol Chem* **284**: 2978-89.
- Gorman, MC, Orme, KS, Nguyen, NT, Kent, EJ, 3rd, Caughey, AB (2014) Outcomes in pregnancies complicated by methamphetamine use. *Am J Obstet Gynecol* **211**: 429.e1-7.
- Kiblawi, ZN, Smith, LM, Diaz, SD *et al.* (2014) Prenatal methamphetamine exposure and neonatal and infant neurobehavioral outcome: Results from the ideal study. *Subst Abus* **35**: 68-73.
- Kiblawi, ZN, Smith, LM, LaGasse, LL *et al.* (2013) The Effect of Prenatal Methamphetamine Exposure on Attention as Assessed by Continuous Performance Tests: Results from the Infant Development, Environment, and Lifestyle Study. *J Dev Behav Pediatr* **34**: 31-37.
- Kwiatkowski, MA, Roos, A, Stein, DJ, Thomas, KG, Donald, K (2014) Effects of prenatal methamphetamine exposure: a review of cognitive and neuroimaging studies. *Metab Brain Dis* **29**: 245-54.
- LaGasse, LL, Derauf, C, Smith, LM *et al.* (2012) Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age. *Pediatrics* **129**: 681-8.
- LaGasse, LL, Wouldes, T, Newman, E *et al.* (2011) Prenatal methamphetamine exposure and neonatal neurobehavioral outcome in the USA and New Zealand. *Neurotoxicol Teratol* **33**: 166-75.
- Nguyen, D, Smith, LM, Lagasse, LL *et al.* (2010) Intrauterine growth of infants exposed to prenatal methamphetamine: results from the infant development, environment, and lifestyle study. *J Pediatr* **157**: 337-9.
- Oei, JL, Kingsbury, A, Dhawan, A *et al.* (2012) Amphetamines, the pregnant woman and her children: A review. *J Perinatol* **32**: 737-47.
- Roos, A, Jones, G, Howells, FM, Stein, DJ, Donald, KA (2014) Structural brain changes in prenatal methamphetamine-exposed children. *Metab Brain Dis* **29**: 341-49.
- Smith, LM, Diaz, S, LaGasse, LL *et al.* (2015) Developmental and behavioral consequences of prenatal methamphetamine exposure: a review of the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) Study. *Neurotoxicol Teratol*.
- Wouldes, TA, LaGasse, LL, Huestis, MA, DellaGrotta, S, Dansereau, LM, Lester, BM (2014) Prenatal methamphetamine exposure and neurodevelopmental outcomes in children from 1 to 3years. *Neurotoxicol Teratol* **42**: 77-84.

#### *Referanser, metylfenidat*

- Dideriksen, D, Pottegard, A, Hallas, J, Aagaard, L, Damkier, P (2013) First trimester in utero exposure to methylphenidate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **112**: 73-6.
- Kallen, B, Borg, N, Reis, M (2013) The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)* **6**: 1221-86.
- Pottegard, A, Hallas, J, Andersen, JT *et al.* (2014) First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* **75**: e88-93.

#### *Referanser, MDMA*

- McElhatton, PR, Bateman, DN, Evans, C, Pughe, KR, Thomas, SH (1999) Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* **354**: 1441-2.
- Singer, LT, Moore, DG, Fulton, S *et al.* (2012a) Neurobehavioral outcomes of infants exposed to MDMA (Ecstasy) and other recreational drugs during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol* **34**: 303-10.
- Singer, LT, Moore, DG, Min, MO *et al.* (2015) Developmental outcomes of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-exposed infants in the UK. *Hum Psychopharmacol* **30**: 290-4.
- Singer, LT, Moore, DG, Min, MO *et al.* (2012b) One-year outcomes of prenatal exposure to MDMA and other recreational drugs. *Pediatrics* **130**: 407-13.
- Skelton, MR, Williams, MT, Vorhees, CV (2008) Developmental effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a review. *Behav Pharmacol* **19**: 91-111.

## 10. Opioider

Opioider omfatter naturlige og syntetiske stoffer, lovlige medikamenter som foreskrives til medisinsk behandling og illegale stoffer. Felles for disse stoffene er at de lett krysser morkaken og blod-hjerne barrieren, og binder seg til spesifikke opioidreseptorer både i sentralnervesystemet og andre organer. Det kan se ut som om bruk av opioider er et økende helseproblem. I Europa er det omtrent 1.3 millioner problembrukere av opioider (EMCDDA, 2014). Av disse er rundt 30 % kvinner i fertil alder.

- **Bruk av opioider i svangerskapet**

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

Samlet sett assosieres bruk av opioider i svangerskapet med et dårligere miljø for fosteret, økt forekomst av tidlig-fødsler, reduksjon i ulike vekstparametere hos den nyfødte, økt sykелighet og dødelighet, og økt forekomst av abstinenser (se under). De senere årene er det også kommet studier som viser effekt på nevrobiologisk utvikling, noe som kommer til uttrykk som atferdsendringer og redusert kognitiv funksjonsevne hos barn helt opp til skolealder (se under, og Konijnenberg and Melinder, 2011). Basert på den kunnskapen som foreligger er det imidlertid vanskelig å trekke endelige konklusjoner når det gjelder langtidseffekter.

Opioider antas å ikke ha teratogene effekter (føre til fostermisdannelser), men den tilgjengelige forskningen er relativt liten. I en retrospektiv studie av metadonbehandlede kvinner rapporterte Cleary (Cleary et al., 2011) en økt risiko for betydelige medfødte avvik. Det må imidlertid gjøres flere studier på dette området før en kan konkludere.

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

- **Neonatalt abstinenssyndrom (NAS)**

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

Tidspunkt for og varigheten av NAS reflekterer hvilket opioid som har vært brukt, med en raskere inntreden og påfølgende reduksjon i symptomer etter eksponering for heroin, som har kort halveringstid, sammenliknet med mer langtidsvirkende metadon og buprenorfin. En tofasisk NAS kan sees etter bruk av både metadon og heroin (Jones and Fielder, 2015; Jones et al., 2010; Kocherlakota, 2014; Logan et al., 2013; Mactier, 2013).

- **Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin**

Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin er i dag den anbefalte behandlingen for gravide heroinmisbrukere i mange land. Til tross for at fullstendig avvenning før

graviditeten er det ønskelige utgangspunktet anbefales det ikke å redusere eller avslutte en substitusjonsbehandling i løpet av svangerskapet. Dette fordi en nedtrapping øker faren for heroinmisbruk, og fordi kraftige abstinenser kan føre til spontanabort eller prematur fødsel (Jones et al., 2008; Mittal, 2014).

### *Effekter hos det nyfødte barnet*

Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin i kombinasjon med tett oppfølging av mødrene reduserer faren for bruk av heroin og dermed overdose. I tillegg gir denne behandlingen en betydelig økning av fødselsvekten og reduksjon i risikoen for sykkelighet sammenliknet med nyfødte av heroinmisbrukere som ikke er behandlet (Kandall et al., 1976). Sammenliknet med stoff-frie kontroller er imidlertid substitusjonsbehandling vist å være assosiert med dårligere utfall for de nyfødte når det gjelder utviklingsparametere som fødselsvekt, lengde og hodeomkrets (Brown et al., 1998; Harper et al., 1974; Sarfi et al., 2009). Noen studier finner også økt fare for prematur fødsel (Arlettaz et al., 2005; Fajemirokun-Odudeyi et al., 2006; Lejeune et al., 2006), mens andre viser økt sykkelighet og dødelighet (Dashe et al., 2002; Ebner et al., 2007; Harper et al., 1974; Kaltenbach and Finnegan, 1986; Vucinovic et al., 2008). I en nyere studie fra Canada var det imidlertid ikke noen signifikant økning i dødelighet etter metadoneksponering i fosterlivet (Kelly et al., 2012).

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



sammenliknet med metadon alene (Buckley et al., 2013).

I en metaanalyse fra 2014 viser Brogly og medarbeidere (Brogly et al., 2014) at buprenorfineksponerte barn hadde noe bedre vekstparametere (vekt, lengde, hodeomkrets) ved fødsel sammenliknet med metadoneksponerte. Det samme ble funnet i en norsk kohortstudie (Welle-Strand et al., 2013), mens barn eksponert for en kombinasjon av buprenorfin og nalokson var, til tross for at de lå innenfor normalområdet, noe mindre sammenliknet med de som bare var eksponert for buprenorfin (Lund et al., 2013).

Når det gjelder NAS kan det se ut som om buprenorfin gir noe svakere symptomer og kortere varighet sammenliknet med metadon (Coyle et al., 2012; Gaalema et al., 2012; Jones et al., 2010), og dermed krever mildere behandling og kortere sykehusopphold (Jones et al., 2010; Lacroix et al., 2011). Den samme konklusjonen ble trukket i en oversiktsartikkel som inkluderte ulike studier fra 1995 til 2012 (Thomas et al., 2014), til tross for at frekvensen av NAS hos de nyfødte var den samme etter henholdsvis metadon- og buprenorfineksponering.

Også en annen oversiktsartikkel og metaanalyse av 12 studier fra 2005 til 2013 viser at prenatal eksponering for buprenorfin var assosiert med lavere behandlingsdose hos nyfødte og kortere opphold på sykehus sammenliknet med metadon. Her ble det videre funnet lavere forekomst av abstinenser. Det påpekes imidlertid at noe av forskjellen kan skyldes en bias i populasjonen av mødrene ved at de som valgte buprenorfin i utgangspunktet var mindre tunge misbrukere sammenliknet med de som valgte metadon (Brogly et al., 2014).

Forskjellen i NAS-profilen mellom metadon- og buprenorfineksponerte nyfødte kan trolig tilskrives forskjeller i overgangen fra mor til foster og/eller farmakokinetikken til de to

stoffene. Buprenorfin absorberes raskt fra morens sirkulasjon til morkaken, men frisettes langsommere fra morkaken til fosterets sirkulasjon sammenliknet med metadon, noe som fører til at fosteret blir eksponert for mindre stoff (Nanovskaya et al., 2002; Nekhayeva et al., 2005). I tillegg medfører egenskapene til buprenorfin at opioidreseptoren ikke stimuleres maksimalt, og at stoffet slippes langsommere fra reseptoren (Boas and Villiger, 1985; Walsh et al., 1995).

Det er imidlertid også studier som ikke finner noen forskjell i graden av abstinenssymptomer mellom metadon og buprenorfin (Jones et al., 2010; Jones et al., 2005; Welle-Strand et al., 2013). Dette til tross for at Jones og medarbeidere i en av de samme studiene (Jones et al., 2010) rapporterte at nyfødte eksponert for buprenorfin trengte mindre og kortere behandling for NAS sammenliknet med metadoneksponerte.

Når det gjelder sammenhengen mellom foreskrevet metadondose og insidensen av NAS er resultatene motstridende, noe som antakelig reflekterer forskjellen i diagnostikk og behandlingskriterier. Det finnes både studier som rapporterer at metadondosen ikke korrelerer med forekomsten av NAS (Bakstad et al., 2009; Berghella et al., 2003; Kandall et al., 1977; Kuschel et al., 2004), og studier som viser økt sannsynlighet for NAS med høyere metadondose (Dashe et al., 2002; Dryden, 2009; Harper et al., 1977). En systematisk gjennomgang av 67 studier og 5139 spebarn konkluderte imidlertid med at det ikke er noen konsistent forskjell i forekomsten av NAS mellom nyfødte eksponert for henholdsvis lav og høy dose metadon (Cleary et al., 2010). Det ser heller ikke ut til å være noen sammenheng mellom NAS og buprenorfindosen (Bakstad et al., 2009; Jones et al., 2014).

Premature er vist å ha signifikant svakere NAS sammenliknet med barn født til termin av

mødre behandlet med samme metadondose (Doberczak et al., 1991). Også i en nyere studie fant en at det å være født for tidlig korrelerte med lavere risiko for abstinenser (Liu et al., 2010). Den tilsynelatende lavere alvorligheten av NAS hos tidlig-fødte kan være relatert til et utviklingsmessig umodent CNS, forskjell i total stoffeksponering eller mindre fettdeponier av stoffet (Doberczak et al., 1991). Alternativt er det mulig at den kliniske evalueringen av symptomene er vanskeligere hos premature.

Det har blitt antydnet en svak assosiasjon mellom eksponering for opioider, inkludert metadon, og plutselig uventet spedbarnsdødelighet (Sudden Infant Death Syndrome) (Burns et al., 2010; Kandall and Gaines, 1991), og mikrokefali (lite hode) (Arlettaz et al., 2005) til tross for at det er vanskelig å fastslå en klar årsakssammenheng.

Sammenfallende med data fra voksne, har midlertidig endring i hjerterytmen (forlengelse av QT-intervallet) blitt rapportert hos metadoneksponerte nyfødte (Parikh et al., 2011).

### *Langtidseffekter*

Effekter som vedvarer i tiden etter fødselen omfatter noe lavere økning i vekt, hodeomkrets og høyde (Chasnoff et al., 1980; Hans, 1989; Soepatmi, 1994).

Det er økende data for alvorlige effekter på de nyfødtes syn. Synsforstyrrelser vedvarer opp i barneårene og omfatter nystagmus, strabismus, forsinket synsmodning, dårlig samsyn og redusert skarpsyn (Gill et al., 2003; Hamilton et al., 2010; McGlone et al., 2014).

Flere studier hevder at det ikke er noen direkte eller klar sammenheng mellom eksponering for metadon i fosterlivet og kognitiv utvikling eller sosial fungering (Hans, 1989; Kaltenbach

and Finnegan, 1984; 1987; Strauss et al., 1979). Andre studier viser derimot at barn av mødre som gikk på substitusjonsbehandling under svangerskapet har forsinket kognitiv utvikling og lavere IQ ved skolealder (Bauman and Levine, 1986; van Baar et al., 1994; van Baar and de Graaff, 1994), redusert oppmerksomhet og hukommelsesproblemer (Sundelin Wahlsten and Sarman, 2013). Det rapporteres også om lavere IQ, uten effekt på kognitive funksjoner (de Cubas and Field, 1993). Det er videre gjort enkelte funn hos 4 år gamle barn som senere kan føre til dårligere kognitiv funksjonsevne og sosial tilpasning (Konijnenberg and Melinder, 2013; Melinder et al., 2013). I en studie fra 2014 fant Konijnenberg og Melinder (Konijnenberg and Melinder, 2014) at barn av kvinner som hadde brukt metadon eller buprenorfin under svangerskapet utførte oppgaver relatert til kompliserte kognitive funksjoner generelt dårligere enn barn i kontrollgruppa. Det kan imidlertid se ut som om dette funnet er mer forbundet med mødrenes utdanningsnivå og arbeid enn fosterets eksponering for stoff.

McGlone og medarbeidere (McGlone et al., 2013) og Whitham og medarbeidere (Whitham et al., 2010) har studert nevrobiologisk utvikling hos henholdsvis helt nyfødte eksponert for metadon og 4-måneders gamle babyer eksponert for buprenorfin eller metadon ved å måle «latency of pattern reversal visual evoked potential» (VEPs). Resultatene deres viser at de metadoneksponerte barna hadde VEPs som tydet på et dårligere utviklet nervesystem. Buprenorfineksponerte barn skilte seg ikke fra kontrollgruppa. Tilsvarende funn ble også avdekket ved 6 måneders alder (McGlone et al., 2014).

Utfordringen når det gjelder tolkningen av studier som ser på langvarige effekter, inkludert kognitive funksjoner, er at de i all hovedsak består av små utvalg, at effektene er relativt moderate og at funnene i mange tilfeller har vist seg vanskelige å kontrollere. De må derfor tolkes med forsiktighet. Enkelte hevder at det ikke er noen direkte sammenheng mellom

eksponering for metadon i fosterlivet og senere mental utvikling, men at metadon gjør disse barna mer sårbare for et marginalisert miljø. For å konkludere på dette området må det gjøres flere studier.

- **Naltrekson**

Barn av mødre som har brukt naltreksonimplantat som behandling for heroinavhengighet under svangerskapet har så langt vist seg å ha normale fødselsutfall (Hulse and O'Neil, 2002; Hulse et al., 2001), men foreløpig foreligger det begrenset kunnskap på dette området.

Naltrekson blokkerer opioidreseptoren og bruk er forbundet med flere utfordringer relatert til abstinenser og tilbakefall (Jones et al., 2013). Dersom behandlingen påbegynnes etter at graviditeten har funnet sted vil abstinenser påvirke fosteret både direkte og indirekte via effekter på mor. Det er per i dag uvisst hvilken betydning slikt stress har på utviklingen til fosteret/barnet. Som en følge av virkningsmekanismen til stoffet er faren for overdose ved tilbakefall til misbruk større etter naltreksonbehandling sammenliknet med metadon- eller buprenorfinbehandling. Videre er direkte toksiske effekter av naltrekson dårlig utredet.

- **Heroinmisbruk**

Bruk av heroin gjennom svangerskapet er vist å være assosiert med redusert lengde og fødselsvekt, redusert hodeomkrets, redusert fostervekst og premature fødsler (Gregg et al., 1988; Hulse et al., 1997; Lam et al., 1992; Naeye et al., 1973; Vargas et al., 1975).

I en studie av Krause og medarbeidere (Krause et al., 1958) døde 4 av 18 nyfødte som hadde vært eksponert for heroin i fosterlivet i løpet av de første 18 dagene etter fødsel. Høy dødelighet når mor bruker heroin er også funnet av andre (Vargas et al., 1975). Selv med

intens behandling var dødeligheten så høy som 3.6 % i en studie publisert av Perlmutter (Perlmutter, 1974).

At heroineksponering medfører til dels alvorlige abstinenssymptomer støttes av flere arbeider (Connaughton et al., 1977; Kale-Cekinmez et al., 2012; Perlmutter, 1974; Vargas et al., 1975). Fajemirokun-Odudeyi og medarbeidere (Fajemirokun-Odudeyi et al., 2006) fant i sin studie at heroineksponerte barn trengte mer morfin for å behandle abstinenssymptomene og måtte være lengre på sykehus sammenliknet med de som var blitt eksponert for metadon. I en studie fra 1988 rapporterte imidlertid Alroomi og medarbeidere (Alroomi et al., 1988) at abstinenssymptomene som ble funnet i litt under halvparten av de heroineksponerte barna var milde, mens Binder og Vavrinková (Binder and Vavrinkova, 2008) fant at abstinenssymptomene var mer alvorlige etter eksponering for metadon sammenliknet med heroineksponering.

I to studier har Ornoy og medarbeidere (Ornoy et al., 2010; Ornoy et al., 2001) vist at prenatal eksponering for heroin kan føre til dårligere resultat på kognitive tester, redusert oppmerksomhet, hyperaktivitet og ADHD-liknende atferd hos barna (5-16 år). Noe av dette kan antakelig tilskrives miljøet disse barna vokser opp i. I en studie av Wilson og medarbeidere (Wilson et al., 1979) ble det funnet en negativ sammenheng mellom eksponering for heroin i fosterlivet og intellektuelle og atferdsmessige mål, men disse barna lå likevel innenfor det såkalte normalområdet.

- **Smertestillende medikamenter**

Bruk av ulike opioider som smertelindring under graviditeten er stadig økende. Data fra en

norsk populasjonsbasert registerstudie viser at 6 % av alle gravide kvinner fikk foreskrevet minst en resept på et opioid smertepreparat mellom 2004 og 2006 (Engeland et al., 2008). Den samme trenden har man sett i USA (Bateman et al., 2014; Desai et al., 2014).

Flere kasus-rapporter antyder en potensiell risiko for NAS etter eksponering for terapeutiske doser av foreskrevne opioider i svangerskapet (Hartenstein et al., 2010; Mangurten and Benawra, 1980; Willaschek et al., 2009), og en liten kohort-studie viser symptomer på NAS hos 10 av 167 nyfødte eksponert for opioider i 30 dager eller lenger i løpet av fosterlivet (Kellogg et al., 2011). I en ny stor populasjonsbasert kohort-studie fant Desai og medarbeidere (Desai et al., 2015) at kortvarig bruk av foreskrevne opioider tidlig i svangerskapet for å behandle akutt smerte er forbundet med relativt lav risiko for NAS hos barna, forutsatt at andre risikofaktorer ikke er tilstede. Risikoen for NAS øker imidlertid dersom moren har brukt opioider over lang tid eller sent i svangerskapet (tredje trimester) og forverres ytterligere dersom kvinnen i tillegg har en historie med misbruk (opioider, alkohol, andre stoffer), bruker andre psykoaktive medikamenter sent i svangerskapet eller røyker.

Bruk av ulike opioide smertestillende rett før befruktning eller i første trimester er både rapportert ikke å øke (Jick et al., 1981) og å øke (Bracken and Holford, 1981; Broussard et al., 2011) risikoen for fødselseffekter. Ingen (Shaw et al., 1998) eller en veldig moderat økning (Yazdy et al., 2013) er sett for skader i nevrallrøret, mens enkelte studier har vist svake assosiasjoner mellom bruk av kodein i første trimester og leppe-ganespalte (Saxen, 1975a; Saxen, 1975b). En svak assosiasjon er også sett mellom bruk av kodein i svangerskapet og forekomsten av neuroblastom (kreft utgående fra nervesystemet) hos barna (Cook et al., 2004), men dette funnet bør etterprøves.

## • Referanser

- Alroomi, LG, Davidson, J, Evans, TJ, Galea, P, Howat, R (1988) Maternal narcotic abuse and the newborn. *Archives of disease in childhood* **63**: 81-3.
- Arlettaz, R, Kashiwagi, M, Das-Kundu, S, Fauchere, JC, Lang, A, Bucher, HU (2005) Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II): neonatal outcome and social resources. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **84**: 145-50.
- Bakstad, B, Sarfi, M, Welle-Strand, GK, Ravndal, E (2009) Opioid maintenance treatment during pregnancy: occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *European addiction research* **15**: 128-34.
- Bateman, BT, Hernandez-Diaz, S, Rathmell, JP *et al.* (2014) Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology* **120**: 1216-24.
- Bauman, PS and Levine, SA (1986) The development of children of drug addicts. *The International journal of the addictions* **21**: 849-63.
- Berghella, V, Lim, PJ, Hill, MK, Cherpes, J, Chennat, J, Kaltenbach, K (2003) Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *American journal of obstetrics and gynecology* **189**: 312-7.
- Binder, T and Vavrinkova, B (2008) Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro endocrinology letters* **29**: 80-6.
- Boas, RA and Villiger, JW (1985) Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *British journal of anaesthesia* **57**: 192-6.
- Bracken, MB and Holford, TR (1981) Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstetrics and gynecology* **58**: 336-44.
- Brogly, SB, Saia, KA, Walley, AY, Du, HM, Sebastiani, P (2014) Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology* **180**: 673-86.
- Broussard, CS, Rasmussen, SA, Reefhuis, J *et al.* (2011) Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology* **204**: 314.e1-11.
- Brown, HL, Britton, KA, Mahaffey, D, Brizendine, E, Hiatt, AK, Turnquest, MA (1998) Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *American journal of obstetrics and gynecology* **179**: 459-63.
- Buckley, V, Razaghi, A, Haber, P (2013) Predictors of neonatal outcomes amongst a methadone- and/or heroin-dependent population referred to a multidisciplinary Perinatal and Family Drug Health Service. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **53**: 464-70.
- Burns, L, Conroy, E, Mattick, RP (2010) Infant mortality among women on a methadone program during pregnancy. *Drug and alcohol review* **29**: 551-6.
- Chasnoff, IJ, Hatcher, R, Burns, WJ (1980) Early growth patterns of methadone-addicted infants. *American journal of diseases of children (1960)* **134**: 1049-51.
- Cleary, BJ, Donnelly, J, Strawbridge, J *et al.* (2010) Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction* **105**: 2071-84.
- Cleary, BJ, Donnelly, JM, Strawbridge, JD *et al.* (2011) Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* **204**: 139.e1-9.
- Connaughton, JF, Reeser, D, Schut, J, Finnegan, LP (1977) Perinatal addiction: outcome and management. *American journal of obstetrics and gynecology* **129**: 679-86.
- Cook, MN, Olshan, AF, Guess, HA *et al.* (2004) Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *American journal of epidemiology* **159**: 721-31.
- Coyle, MG, Salisbury, AL, Lester, BM *et al.* (2012) Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. *Addiction* **107 Suppl 1**: 63-73.
- Dashe, JS, Sheffield, JS, Olscher, DA, Todd, SJ, Jackson, GL, Wendel, GD (2002) Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstetrics and gynecology* **100**: 1244-9.
- de Cubas, MM and Field, T (1993) Children of methadone-dependent women: developmental outcomes. *The American journal of orthopsychiatry* **63**: 266-76.



- Desai, RJ, Hernandez-Diaz, S, Bateman, BT, Huybrechts, KF (2014) Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women. *Obstetrics and gynecology* **123**: 997-1002.
- Desai, RJ, Huybrechts, KF, Hernandez-Diaz, S *et al.* (2015) Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* **350**: h2102.
- Doberczak, TM, Kandall, SR, Wilets, I (1991) Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *The Journal of pediatrics* **118**: 933-7.
- Dryden C1, YD, Hepburn M, Mactier H (2009) Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *BJOG* **116**: 665-71.
- Ebner, N, Rohrmeister, K, Winklbaaur, B *et al.* (2007) Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug and alcohol dependence* **87**: 131-8.
- EMCDDA (2014) European Drug Report 2014: Trends and developments. Lisbon: 1-88.
- Engeland, A, Bramness, JG, Daltveit, AK, Ronning, M, Skurtveit, S, Furu, K (2008) Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* **65**: 653-60.
- Fajemirokun-Odudeyi, O, Sinha, C, Tutty, S *et al.* (2006) Pregnancy outcome in women who use opiates. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **126**: 170-5.
- Gaalema, DE, Scott, TL, Heil, SH *et al.* (2012) Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates. *Addiction* **107 Suppl 1**: 53-62.
- Gill, AC, Oei, J, Lewis, NL, Younan, N, Kennedy, I, Lui, K (2003) Strabismus in infants of opiate-dependent mothers. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* **92**: 379-85.
- Gregg, JE, Davidson, DC, Weindling, AM (1988) Inhaling heroin during pregnancy: effects on the baby. *British medical journal (Clinical research ed)* **296**: 754.
- Hamilton, R, McGlone, L, MacKinnon, JR, Russell, HC, Bradnam, MS, Mactier, H (2010) Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *The British journal of ophthalmology* **94**: 696-700.
- Hans, SL (1989) Developmental consequences of prenatal exposure to methadone. *Annals of the New York Academy of Sciences* **562**: 195-207.
- Harper, RG, Solish, G, Feingold, E, Gersten-Woolf, NB, Sokal, MM (1977) Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* **129**: 417-24.
- Harper, RG, Solish, GI, Purow, HM, Sang, E, Panepinto, WC (1974) The effect of a methadone treatment program upon pregnant heroin addicts and their newborn infants. *Pediatrics* **54**: 300-5.
- Hartenstein, S, Proquitt, H, Bauer, S, Bamberg, C, Roehr, CC (2010) Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *Journal of perinatal medicine* **38**: 695-6.
- Hulse, G and O'Neil, G (2002) Using naltrexone implants in the management of the pregnant heroin user. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **42**: 569-73.
- Hulse, GK, Milne, E, English, DR, Holman, CD (1997) The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* **92**: 1571-9.
- Hulse, GK, Milne, E, English, DR, Holman, CD (1998) Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* **93**: 1033-42.
- Hulse, GK, O'Neill, G, Pereira, C, Brewer, C (2001) Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **41**: 424-8.
- Jick, H, Holmes, LB, Hunter, JR, Madsen, S, Stergachis, A (1981) First-trimester drug use and congenital disorders. *Jama* **246**: 343-6.
- Jones, HE, Chisolm, MS, Jansson, LM, Terplan, M (2013) Naltrexone in the treatment of opioid-dependent pregnant women: the case for a considered and measured approach to research. *Addiction* **108**: 233-47.

- Jones, HE, Dengler, E, Garrison, A *et al.* (2014) Neonatal outcomes and their relationship to maternal buprenorphine dose during pregnancy. *Drug and alcohol dependence* **134**: 414-7.
- Jones, HE and Fielder, A (2015) Neonatal abstinence syndrome: Historical perspective, current focus, future directions. *Preventive medicine*.
- Jones, HE, Johnson, RE, Jasinski, DR *et al.* (2005) Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and alcohol dependence* **79**: 1-10.
- Jones, HE, Kaltenbach, K, Heil, SH *et al.* (2010) Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *The New England journal of medicine* **363**: 2320-31.
- Jones, HE, O'Grady, KE, Malfi, D, Tuten, M (2008) Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* **17**: 372-86.
- Kale-Cekinmez, E, Mutlu, B, Yapicioglu, H *et al.* (2012) Two newborns of heroin-addicted mothers suffering neonatal withdrawal syndrome. *The Turkish journal of pediatrics* **54**: 421-4.
- Kaltenbach, K and Finnegan, LP (1984) Developmental outcome of children born to methadone maintained women: a review of longitudinal studies. *Neurobehavioral toxicology and teratology* **6**: 271-5.
- Kaltenbach, K and Finnegan, LP (1986) Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. *Neurobehavioral toxicology and teratology* **8**: 353-5.
- Kaltenbach, K and Finnegan, LP (1987) Perinatal and developmental outcome of infants exposed to methadone in-utero. *Neurotoxicology and teratology* **9**: 311-3.
- Kandall, SR, Albin, S, Gartner, LM, Lee, KS, Eidelman, A, Lowinson, J (1977) The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences. *Early human development* **1**: 159-69.
- Kandall, SR, Albin, S, Lowinson, J, Berle, B, Eidelman, AI, Gartner, LM (1976) Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. *Pediatrics* **58**: 681-5.
- Kandall, SR and Gaines, J (1991) Maternal substance use and subsequent sudden infant death syndrome (SIDS) in offspring. *Neurotoxicology and teratology* **13**: 235-40.
- Kellogg, A, Rose, CH, Harms, RH, Watson, WJ (2011) Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* **204**: 259.e1-4.
- Kelly, LE, Rieder, MJ, Bridgman-Acker, K, Lauwers, A, Madadi, P, Koren, G (2012) Are infants exposed to methadone in utero at an increased risk for mortality? *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique* **19**: e160-5.
- Kocherlakota, P (2014) Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* **134**: e547-61.
- Konijnenberg, C and Melinder, A (2011) Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* **17**: 495-519.
- Konijnenberg, C and Melinder, A (2013) Neurodevelopmental investigation of the mirror neurone system in children of women receiving opioid maintenance therapy during pregnancy. *Addiction* **108**: 154-60.
- Konijnenberg, C and Melinder, A (2014) Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*: 1-16.
- Krause, SO, Murray, PM, Holmes, JB, Burch, RE (1958) Heroin addiction among pregnant women and their newborn babies. *American journal of obstetrics and gynecology* **75**: 754-8.
- Kuschel, CA, Austerberry, L, Cornwell, M, Couch, R, Rowley, RS (2004) Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome? *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* **89**: F390-3.
- Lacroix, I, Berrebi, A, Garipuy, D *et al.* (2011) Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *European journal of clinical pharmacology* **67**: 1053-9.
- Lam, SK, To, WK, Duthie, SJ, Ma, HK (1992) Narcotic addiction in pregnancy with adverse maternal and perinatal outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **32**:

216-21.

- Lejeune, C, Simmat-Durand, L, Gourarier, L, Aubisson, S (2006) Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug and alcohol dependence* **82**: 250-7.
- Liu, AJ, Jones, MP, Murray, H, Cook, CM, Nanan, R (2010) Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **50**: 253-8.
- Logan, BA, Brown, MS, Hayes, MJ (2013) Neonatal abstinence syndrome: treatment and pediatric outcomes. *Clinical obstetrics and gynecology* **56**: 186-92.
- Lund, IO, Fischer, G, Welle-Strand, GK *et al.* (2013) A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance abuse : research and treatment* **7**: 61-74.
- Mactier, H (2013) Neonatal and longer term management following substance misuse in pregnancy. *Early human development* **89**: 887-92.
- Mangurten, HH and Benawra, R (1980) Neonatal codeine withdrawal in infants of nonaddicted mothers. *Pediatrics* **65**: 159-60.
- McGlone, L, Hamilton, R, McCulloch, DL *et al.* (2013) Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone. *Pediatrics* **131**: e857-63.
- McGlone, L, Hamilton, R, McCulloch, DL, MacKinnon, JR, Bradnam, M, Mactier, H (2014) Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy. *The British journal of ophthalmology* **98**: 238-45.
- Melinder, A, Konijnenberg, C, Sarfi, M (2013) Deviant smooth pursuit in preschool children exposed prenatally to methadone or buprenorphine and tobacco affects integrative visuomotor capabilities. *Addiction* **108**: 2175-82.
- Mittal, L (2014) Buprenorphine for the treatment of opioid dependence in pregnancy. *The Journal of perinatal & neonatal nursing* **28**: 178-84.
- Naeye, RL, Blanc, W, Leblanc, W, Khatamee, MA (1973) Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections, and episodes of stress. *The Journal of pediatrics* **83**: 1055-61.
- Nanovskaya, T, Deshmukh, S, Brooks, M, Ahmed, MS (2002) Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther* **300**: 26-33.
- Nekhayeva, IA, Nanovskaya, TN, Deshmukh, SV, Zharikova, OL, Hankins, GD, Ahmed, MS (2005) Bidirectional transfer of methadone across human placenta. *Biochemical pharmacology* **69**: 187-97.
- Ornoy, A, Daka, L, Goldzweig, G *et al.* (2010) Neurodevelopmental and psychological assessment of adolescents born to drug-addicted parents: effects of SES and adoption. *Child abuse & neglect* **34**: 354-68.
- Ornoy, A, Segal, J, Bar-Hamburger, R, Greenbaum, C (2001) Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Developmental medicine and child neurology* **43**: 668-75.
- Parikh, R, Hussain, T, Holder, G, Bhojar, A, Ewer, AK (2011) Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* **96**: F141-3.
- Perlmutter, J (1974) Heroin addiction and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* **29**: 439-46.
- Sarfi, M, Martinsen, H, Bakstad, B, Roislien, J, Waal, H (2009) Patterns in sleep-wakefulness in three-month old infants exposed to methadone or buprenorphine. *Early human development* **85**: 773-8.
- Saxen, I (1975a) Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *International journal of epidemiology* **4**: 37-44.
- Saxen, I (1975b) Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations. *British journal of preventive & social medicine* **29**: 103-10.
- Shaw, GM, Todoroff, K, Velie, EM, Lammer, EJ (1998) Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* **57**: 1-7.
- Soepatmi, S (1994) Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or

- heroin/methadone during pregnancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement* **404**: 36-9.
- Strauss, ME, Lessen-Firestone, JK, Chavez, CJ, Stryker, JC (1979) Children of methadone-treated women at five years of age. *Pharmacol Biochem Behav* **11 Suppl**: 3-6.
- Sundelin Wahlsten, V and Sarman, I (2013) Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* **102**: 544-9.
- Thomas, CP, Fullerton, CA, Kim, M *et al.* (2014) Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. *Psychiatric services (Washington, DC)* **65**: 158-70.
- van Baar, A and de Graaff, BM (1994) Cognitive development at preschool-age of infants of drug-dependent mothers. *Developmental medicine and child neurology* **36**: 1063-75.
- van Baar, AL, Soepatmi, S, Gunning, WB, Akkerhuis, GW (1994) Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement* **404**: 40-6.
- Vargas, GC, Pildes, RS, Vidyasagar, D, Keith, LG (1975) Effect of maternal heroin addiction on 67 liveborn neonates. Withdrawal symptoms, small body size, and small head circumference were frequent findings. *Clinical pediatrics* **14**: 751-3 *passim*.
- Vucinovic, M, Roje, D, Vucinovic, Z, Capkun, V, Bucat, M, Banovic, I (2008) Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei medical journal* **49**: 705-13.
- Walsh, SL, Preston, KL, Bigelow, GE, Stitzer, ML (1995) Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* **274**: 361-72.
- Welle-Strand, GK, Skurtveit, S, Jones, HE *et al.* (2013) Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug and alcohol dependence* **127**: 200-6.
- Whitham, JN, Spurrier, NJ, Sawyer, MG *et al.* (2010) The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicology and teratology* **32**: 280-8.
- Willaschek, C, Wolter, E, Buchhorn, R (2009) Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. *European journal of clinical pharmacology* **65**: 429-30.
- Wilson, GS, McCreary, R, Kean, J, Baxter, JC (1979) The development of preschool children of heroin-addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics* **63**: 135-41.
- Yazdy, MM, Mitchell, AA, Tinker, SC, Parker, SE, Werler, MM (2013) Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstetrics and gynecology* **122**: 838-44.

## 11. Samtidig bruk av flere rusgivende stoffer

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

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

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

Ulike kombinasjoner vil kunne endre konsentrasjonen og toksisiteten av enkeltstoffer. Dette gjør utfallet uforutsigbart. Som et eksempel kan det nevnes at samtidig bruk av alkohol og kokain er vist å være mer skadelig sammenliknet med stoffene hver for seg, noe som skyldes at det dannes en toksisk metabolitt, kokaetylen. Kliniske data for effekten av kokaetylen på fosterutviklingen er begrenset, men det er vist at barn av mødre som har brukt både alkohol og kokain har nevrobiologiske forandringer (Singer et al., 2000).

Når det gjelder tilgjengelig informasjon om hvordan abstinenser vil arte seg hos nyfødte som har vært eksponert for flere stoffer i fosterlivet varierer funnene. Noen finner ingen forskjell i abstinenser etter samtidig bruk av metadon og kokain eller heroin (Doberczak et al., 1991), mens andre har vist at kokain og heroin sammen gir kraftigere abstinenser enn stoffene hver for seg (Fulroth et al., 1989). Nyfødte av mødre som både hadde gått på metadon og vært storryktere (> 20 sigaretter/dag) hadde kraftigere abstinenser sammenliknet med de som hadde røkt mindre (Choo et al., 2004). Tilsvarende rapporterte Jansson og medarbeidere (Jansson et al., 2012) at bruk av flere stoffer samtidig med metadonbehandling økte de negative effektene for barnet sammenliknet med metadon alene.

#### Referanser

- Choo, RE, Huestis, MA, Schroeder, JR, Shin, AS, Jones, HE (2004) Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug and alcohol dependence* **75**: 253-60.
- Doberczak, TM, Kandall, SR, Wilets, I (1991) Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *The Journal of pediatrics* **118**: 933-7.
- EMCDDA (2009) Annual report on the state of the drugs problem in Europe 2009. Lisbon:1-99.
- Fulroth, R, Phillips, B, Durand, DJ (1989) Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *American journal of diseases of children (1960)* **143**: 905-10.
- Jansson, LM, Di Pietro, JA, Elko, A, Williams, EL, Milio, L, Velez, M (2012) Pregnancies exposed to methadone, methadone and other illicit substances, and poly-drugs without methadone: a comparison of fetal neurobehaviors and infant outcomes. *Drug and alcohol dependence* **122**: 213-9.
- Singer, LT, Arendt, R, Minnes, S, Farkas, K, Salvator, A (2000) Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicology and teratology* **22**: 653-66.



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

**Telefon:** +47 810 20 050

**Faks:** +47 24 16 30 01

**E-post:** [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no)

[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)