

BACHELOROPPGAVE

Emnekode: R-BACH

Kandidat: Hege Falch Moen

Bør metadon eller buprenorfin foretrekkes ved legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet?

Should methadone or buprenorphine be preferred in opioid substitution treatment in pregnancy?

Dato: 15.02.2016

Totalt antall sider: 40

FORORD

Tusen takk til min veileder, Linda Amundstuen Reppe, for nyttige råd gjennom hele skriveprosessen.

Takk til min gode studievenninne, Kaya Borgeteien, for ideen til oppgaven.

Namsos, 15. februar 2016

INNHold

1.	INNLEDNING	1
1.1.	Bakgrunn for valg av problemstilling	2
1.2.	Presentasjon av problemstillingen	2
1.3.	Redegjørelse av forforståelse.....	3
1.4.	Avgrensning av problemstillingen	3
1.5.	Oppgavens disposisjon.....	3
2.	TEORI.....	5
2.1.	Opioider og opioideffekter.....	5
2.2.	Avhengighet og misbruk ved administrering av opioider	7
2.3.	Legemiddelassistert rehabilitering	8
2.4.	CYP-enzym.....	9
2.5.	Svangerskapet.....	9
2.6.	Neonatalt abstinenssyndrom	10
2.7.	Forekomst av sidemisbruk og frafall fra studiene	13
3.	METODE	15
3.1.	Gjennomføring av systematiske litteratursøk	16
3.2.	Metode- og kildekritikk	18
3.3.	Inklusjons- og eksklusjonskriterier	20
4.	DISKUSJON.....	22
4.1.	Forekomst av NAS som følge av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin	22
4.2.	Andre effekter som følge av behandling med substitusjonslegemidler	23
4.3.	Mulige årsaker til sidemisbruk og frafall fra studiene	24
4.4.	Andre faktorer som kan påvirke forekomsten av NAS	25

4.5. Vurdering av studienes design og begrensninger	26
4.6. Fordeler ved gjenværelse i LAR	28
5. KONKLUSJON.....	30
LITTERATUR	31

ANTALL ORD: 9636

1. INNLEDNING

I henhold til tall fra Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) er det antatt at 7000-9000 mennesker i Norge injiserer heroin en eller flere ganger årlig [1]. Heroin tilhører stoffgruppen opioider, noe som innebærer at stoffene har morfinlignende egenskaper. Inntak av opioider kan i større eller mindre grad medføre en følelse av rus og velvære, likegyldighet og nedsatt vurderingsevne. Personer som søker disse effektene, og som misbruker blant annet heroin, er ofte forbundet med et lavt utdanningsnivå, dårlig psykisk og fysisk helse, ustabile økonomiske forhold og uventet død [1, 2, 3]. Fordi dette er faktorer som kan være skadelig for både enkeltpersonen og samfunnet, er det viktig at personen får hjelp til å endre livssituasjonen [4, 5].

Rehabilitering av mennesker som er avhengige av opioider ble i Norge tilgjengelig for første gang i 1998. Behandlingen skjer ved bruk av substitusjonslegemidler, og har siden 2001 vært kjent som Legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Substitusjonsbehandlingen er en del av et tverrfaglig rehabiliteringsprogram, hvor pasienten også følges opp av helse- og sosialfaglig personell. Per dags dato er de mest brukte virkestoffene metadon og buprenorfin som henholdsvis inngår i preparatene Metadon® og Subutex®. I preparatet Suboxone® er buprenorfin kombinert med virkestoffet nalokson, hvor sistnevnte virkestoff skal forhindre ruseffekter dersom preparatet injiseres [6, 7, 8, 9]. Hensikten med substitusjonsbehandling er at plasmakonsentrasjonen av opioidet holdes jevnt, slik at symptomer på abstinenser og det videre behovet for å innta andre opioider reduseres. Gjennom langvarig behandling og kontrollert nedtrapping er målet at pasientene skal endre sin livssituasjon og bli rusfrie [10].

I dag er anslagsvis 7000 pasienter tilknyttet LAR, og kvinner utgjør omtrent en tredjedel av disse. Ifølge *Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder*, vil en kvinne som er stabilisert på et substitusjonslegemiddel ha lettere for å bli gravid enn en kvinne som misbruker opioider. Årsaken til dette er at fruktbarheten gradvis øker etter hvert som kvinnen blir stabil [2]. Til tross for at en stor del av graviditetene som oppstår hos kvinner i LAR ikke er planlagte, er det antatt at barnet likevel er ønsket dersom kvinnen velger å fortsette svangerskapet [11].

1.1. Bakgrunn for valg av problemstilling

Gjennom deltidsarbeid og praksisopphold i apoteket har jeg observert inntak av substitusjonslegemidler, men aldri vært i kontakt med en gravid kvinne tilknyttet LAR. Fordi gravide kvinner er en sårbar pasientgruppe og en farmasøyt er ansett som en legemiddelekspert, mener jeg at det er viktig å ha kjennskap til hvilke effekter legemidler kan ha på en vordende mor og hennes foster. Fosterets utvikling kan påvirkes av mors inntak av kroppsfremmede substanser, deriblant legemidler og rusmidler.

Substitusjonsbehandling av gravide i LAR er et samfunnsaktuelt tema, hvor det i løpet av de siste månedene har blitt diskutert hvorvidt det er korrekt at mor skal behandles i henhold til Helsedirektoratets retningslinjer og innta substitusjonslegemidler i svangerskapet [2, 12]. Bakgrunnen for medieoppslagene er at det årlig fødes anslagsvis 30 barn av mødre som mottar substitusjonsbehandling, og at virkestoffene metadon og buprenorfin settes i sammenheng med at barna blir født med abstinenser [11, 12]. Symptomene på abstinens, også kjent som neonatal abstinenssyndrom (NAS), kan foregå over en lang periode og blant annet føre til at barnet skriker høyfrekvent, får diaré, skjelvninger eller redusert matlyst [13, 14].

Når en kvinne tilknyttet LAR blir gravid skal hun, i henhold til Helsedirektoratet (2011), rådes til å fortsette substitusjonsbehandlingen i svangerskapet. Virkestoffene metadon og buprenorfin er ansett som likeverdige, i tillegg til at behandlingen med medikamentet som inntas i forkant av svangerskapet bør opprettholdes. Dersom kvinnen mottar kombinasjonspreparatet Suboxone® når graviditeten påvises skal preparatet erstattes med Subutex® i samme dose [2].

1.2. Presentasjon av problemstillingen

Fordi det ikke går entydig frem av retningslinjene hvilket virkestoff som skal benyttes ved substitusjonsbehandling i svangerskapet, ønsket jeg å undersøke hvilke effekter metadon eller buprenorfin har på den vordende moren og hennes foster. Hensikten med denne oppgaven er derfor å belyse følgende problemstilling:

Bør metadon eller buprenorfin foretrekkes ved legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet?

1.3. Redegjørelse av forforståelse

Den faglige forforståelsen baserte seg på farmakologifaget som er en del av studieløpet ved Nord universitet. Faget ga meg kunnskap om opioideffekter og deres bruksområde og virkningsmekanisme. I forkant av oppgaveskrivingen var jeg klar over at gravide kvinner også var tilknyttet LAR, og at målet med behandlingen var å etterstrebe en rusfri livsstil. Jeg hadde derimot ingen formening om hvilke effekter substitusjonslegemidlene kunne ha på et foster og hvilket legemiddel som burde foretrekkes.

1.4. Avgrensning av problemstillingen

Intensjonen med oppgaven var å belyse problemstillingen ved å gjøre en systematisk gjennomgang av den eksisterende litteraturen. Til tross for at det er flere preparat som brukes i LAR, valgte jeg kun å inkludere Metadon® og Subutex®. Preparatet Suboxone® ble utelatt fordi det er usikkert hvilke effekter virkestoffet nalokson har på et foster [2].

Problemstillingen ble avgrenset til å omfatte hvilke effekter Metadon® og Subutex® har på en gravid kvinne tilknyttet LAR og hennes foster. Andelen kvinner som inntok substitusjonslegemidler gjennom hele studieperioden, og som dermed fullførte studien, ble derfor vektlagt. Tendensen en kvinne hadde til å innta andre substanser enn substitusjonslegemidlene ble også tatt i betraktning. I forhold til det nyfødte barnet ble fysiologisk påvirkning, derunder fødselsvekt, hodeomkrets og tidlig fødsel, undersøkt. Dette innebærer også forekomsten av abstinenser hos barnet etter fødselen.

Det ble ikke tatt stilling til hvorvidt det er etisk korrekt at gravide kvinner i LAR behandles med substitusjonslegemidler. Det er heller ikke tatt hensyn til følgene substitusjonsbehandling i svangerskapet kan tenkes å ha på barnets fysiologiske-, intellektuelle- og psykososiale utvikling.

1.5. Oppgavens disposisjon

Innledningen etterfølges av oppgavens teori- og resultatdel, beskrivelse av metode og til slutt en diskusjonsdel. Teori- og resultatdelen belyser nødvendig bakgrunnskunnskap og hovedfunnene fra relevant litteratur. I metodedelen er litteraturstudie som metode beskrevet, i

tillegg til metode- og kildekritikk. I diskusjonsdelen drøftes resultatene fra litteraturen for å kunne belyse flere sider av problemstillingen. Effektene substitusjonslegemidlene har på den gravide kvinnen og hennes foster er derfor vektlagt. Hovedfunnene er til slutt oppsummert i en konklusjon.

2. TEORI

2.1. Opioider og opioideffekter

Som beskrevet i innledningen er LAR et tilbud til opioidavhengige. Felles for opioider er at de i ulik grad gir smertestillende effekt, respirasjonsdepresjon, undertrykkelse av hosterefleksen, sedasjon, eufori og pupillekonstriksjon [3]. Eksempler på opioider til medisinsk bruk og deres bruksområde er fremstilt i tabell 1.

Tabell 1: Eksempler på opioider til medisinsk bruk og deres bruksområder [1, 3].

Virkestoffnavn	Preparatnavn	Bruksområde
Morfin	Morfin® og Dolcontin®	Behandling av sterke smerter
Buprenorfin	Temgesic®, Subutex®, Suboxone® og Norspan®	Behandling av sterke smerter eller som substitusjonslegemiddel i LAR
Metadon	Metadon®	Behandling av sterke smerter eller som substitusjonslegemiddel i LAR
Etylmorfin	Cosylan® og Solvipect comp®	Hostedempende ved sterk hoste
Oskykodon	OxyContin®, OxyNorm® og Terginiq®	Behandling av sterke smerter
Kodein	Kodein®, Paralgin forte® og Pinex Forte®	Hostedempende og behandling av moderate til sterke smerter
Loperamid	Imodium®, Loperamid® og Lopacut®	Behandling av diaré
Nalokson	Suboxone®, Naloxon® og Nexodal®	Blokkerer effekten av andre opioider
Naltrekson	Naltrexone®	Blokkerer effekten av andre opioider

Felles for virkestoffene i tabell 1, med unntak av nalokson og naltrekson, er at de kan ha misbrukspotensiale dersom stoffene eksempelvis inntas oralt eller injiseres. Illegale opioider, det vil si virkestoff som ikke er lovlig i medisinske sammenhenger, vil også kunne føre til morfinlignende effekter. Heroin administreres ved injisering, røyking eller sniffing, mens opium spises eller røykes [1, 3].

For at det skal oppstå en fysiologisk effekt av et opioid, deriblant smertelindring, må virkestoffet komme i kontakt med sitt målorgan i kroppen. En reseptor kan defineres som et protein som skal gjenkjenne virkestoffet og deretter videreføre signalene som gir farmakologisk effekt. For at effekten skal oppstå må virkestoffet finne frem til, og deretter binde seg til, sin korrekte reseptor. Felles for opioider er at opioideffektene oppstår når virkestoffet har bundet seg til sin spesifikke reseptor [3].

Til tross for at opioider til medisinsk eller illegalt bruk kan resultere i farmakologisk effekt, kan også stoffer som finnes naturlig i kroppen aktivere reseptorene. Stoffene omtales som "kroppens eget morfin", hvor hovedgruppene er endorfiner, enkefalin og dynorfiner [3]. De endogene substansene frigjøres naturlig fra hjernen i forbindelse med blant annet trening eller forelskelse, og kan videre resultere i smertelindring eller følelse av velbehag [15, 16].

En agonist er et virkestoff som ved binding til en reseptor fører til aktivering av et organ og deretter en bestemt fysiologisk respons. En antagonist vil derimot forhindre både aktivering av reseptoren og at responsen oppstår. Begrepet affinitet er definert som tendensen et virkestoff har til å binde seg til sin reseptor, mens effekt angir styrken på responsen som oppstår i vevet. Dersom bindingen mellom et virkestoff og en reseptor fører til full effekt, det vil si 100 %, defineres stoffet som en full agonist. Ved effekt mellom 0 og 100 % er virkestoffet ansett som en partiell agonist, mens en antagonist fører til fravær av effekt [3].

De to viktigste opioidreseptorene, κ (kappa)- og μ (my)-reseptorer, finnes hovedsakelig i hjernen og ryggmargen. Eksempler på effekter som oppstår ved binding til κ -reseptorer er i stor grad nedstemthet og hallusinasjoner, og i noen grad smertelindring og sedasjon. Aktivering av μ -reseptorer vil i stor grad føre til smertelindring, respirasjonsdepresjon, eufori og fysisk avhengighet, mens pupillekonstriksjon og sedasjon oppstår i noe mindre grad. Virkestoffet metadon binder til μ -reseptorer med høy affinitet og er et eksempel på en full agonist. Til tross for at morfin kun er en partiell agonist på μ -reseptorer, sammenlignes ofte opioideffektene med effektene til morfin. Ifølge tabell 1 er nalokson og naltrekson virkestoff med antagonistiske effekter, noe som innebærer at opioideffektene forhindres. Sistnevnte effekt oppstår fordi nalokson og naltrekson har høyere affinitet til opioidreseptorene enn andre opioider [3].

De fysiologiske effektene som oppstår i forbindelse med administrering av et opioid, blant annet sedasjon, er et resultat av at bindingen mellom virkestoffet og reseptoren har videreført et kjemisk signal til et målorgan. Fordi alle opioidreseptorer er G-proteinkoblede reseptorer av typen G_i/G_0 , vil signaloverføringen være tilsvarende for alle reseptorene. Et G-protein er lokalisert på innsiden av en celle og fungerer som en bryter som slår et molekylært signal av eller på. I cellemembranen er det proteiner utformet som kanaler, også kjent som ionekanaler, som forbinder den ekstracellulære reseptoren og det intracellulære G-proteinet. Når virkestoffet binder reseptoren vil G-proteinet aktiveres slik at ionekanalene endrer konformasjon og åpner seg. Fordi kanalen er utelukkende permeabel for K^+ -ioner, vil ionene forlate cellen slik at den intracellulære K^+ -konsentrasjonen reduseres.

Konsentrasjonsendringen resulterer i at cellens innside blir mer negativ enn vanlig, og forhindrer at spenningsstyrte Ca^{2+} -kanaler åpner seg. Siden innstrømmingen av Ca^{2+} -ioner avtar, vil også frigjøringen av signalsubstanser gjennom eksocytose reduseres [3]. Eksocytose kan defineres som en Ca^{2+} -avhengig prosess hvor molekyler transporteres ut av en celle ved hjelp av membranblærer [3, 17].

Den overordnede effekten av opioidets binding til en G-proteinkoblet reseptor er en hemmende effekt på cellen. Effekten innebærer blant annet at smertesignaler overføres i mindre grad og at andre opioideffekter oppstår, for eksempel eufori og respirasjonsdepresjon [3].

2.2. Avhengighet og misbruk ved administrering av opioider

Til tross for at heroin brytes ned til morfin, som er lovlig ved medisinsk bruk i Norge, er førstnevnte forbudt på grunn av hurtig overgang til hjernen og rask innsettende effekt. Heroin kan derfor gi betydelig fare for overdose og fatale konsekvenser [3]. Tall utarbeidet av SIRUS antyder likevel at omtrent 85 % av alle sprøytebrukere i Norge injiserer heroin [6].

Injiseringen er forbundet med et "rush" etterfulgt av likegyldighetsfølelse, virkelighetsflukt og svekket kritisk sans. Når plasmakonsentrasjonen av heroin etter hvert avtar vil symptomer på abstinens kunne oppstå. Eksempler på symptomer er irritabilitet, rastløshet, angst, diaré, rennende nese og skjelvinger. Abstinenser kan også forekomme dersom inntaket av et opioid til medisinsk bruk avsluttes brått, selv etter kontinuerlig bruk i en kort tidsperiode. Hvilke abstinenssymptomer som oppstår og over hvor lang tid de pågår, er avhengig av det enkelte opioidet [1, 3, 18].

Ved periodevis eller kontinuerlig bruk av heroin, kan behovet for å innta stoffet bli så stor at personen mister kontroll over eget liv. I tillegg til abstinenssymptomer, er sykelighet og tap av økonomisk og sosial kontroll faktorer som kan settes i sammenheng med avhengighet og misbruk. Skader på enkeltpersonen eller samfunnet kan være et resultat av misbruk og avhengighet av heroin, og er en bakenforliggende årsak til at personen bør få tilbud om hjelp til endre sin livssituasjon [3, 6, 18].

2.3. Legemiddelassistert rehabilitering

I henhold til §2 i Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften) skal opioidavhengige i Norge få tilbud om hjelp til å avslutte misbruket ved bruk av substitusjonslegemidler. I §4 er det videre fastsatt at tilbud om rehabilitering forutsetter at personen deltar på frivillig grunnlag og tidligere har tatt del i andre tiltak enn LAR. Pasientens alder og tidsrom som opioidavhengig skal også tas i betraktning [4, 5]. Behandlingstiden er avhengig av enkeltpersonens misbruksvaner, men vil kunne strekke seg over en eller flere perioder på måneder eller år [6, 18].

Buprenorfin er virkestoffet i to av tre (Subutex® og Suboxone®) substitusjonslegemidler som brukes i LAR i Norge. Virkestoffet har høy affinitet og er en partiell agonist på μ -reseptorer. Fordi buprenorfin har høyere affinitet til reseptoren enn heroin, vil førstnevnte fortrenge heroin fra sine målmolekyler. Samtidig inntak av buprenorfin og heroin medfører derfor at heroin mister sin effekt, noe som er til fordel for substitusjonsbehandlingen. I likhet med andre opioider har buprenorfin en sterk smertelindrende effekt, men vil ikke i motsetning til for eksempel morfin gi respirasjonsdepresjon i like stor grad [3, 8]. Ved bruk i LAR administreres buprenorfin sublingvalt, det vil si under tungen, slik at virkestoffet kan absorberes gjennom munnslimhinnen når legemiddelformen har løst seg opp. Fordi rent buprenorfin (Subutex®) kan ha misbrukspotensiale dersom det injiseres, vil en kombinasjon av buprenorfin og nalokson (Suboxone®) resultere i redusert opioideffekt [6, 9]. Nalokson har derimot ingen antagonistiske egenskaper når buprenorfin administreres sublingvalt, da virkestoffet ikke absorberes gjennom munnslimhinnen. Andelen nalokson som når gastrointestinalesystemet gjennom svelging vil brytes ned og ødelegges [3, 9].

Metadon har, i likhet med buprenorfin, høy affinitet til μ -reseptorer og vil fortrenge heroin fra opioidreseptorene. Fordi metadon kan binde seg til ekstravaskulært vev, det vil si utenfor

blodkar, vil virkestoffet frigjøres langsomt til blodbanen. Den langsomme frigjøringen fører til at metadon har lengre halveringstid enn andre opioider, i tillegg til at abstinenser etter inntak ikke er like utbredt sammenlignet med blant annet buprenorfin [3]. Ved bruk av metadon som substitusjonslegemiddel i LAR, løses virkestoffet vanligvis i ublandet saft og drikkes fra små flasker [18]. I likhet med buprenorfin har også metadon misbrukspotensial dersom stoffet injiseres. Injisering av metadon er spesielt kritisk fordi metadon er en full agonist, hvor høy dose gir høy effekt og økt risiko for blant annet respirasjonsdepresjon og død [6].

2.4. CYP-enzymmer

Alle legemidler metaboliseres av en gruppe proteiner som kalles enzymer. Enzymene som er viktigst for legemiddelmetabolismen i leveren består av tre hovedgrupper, CYP 1, CYP 2 og CYP 3, i tillegg til flere undergrupper. Fordi både metadon og buprenorfin metaboliseres av CYP3A4, vil virkestoff som henholdsvis hemmer eller induserer dette enzymet kunne føre til potensielle interaksjoner. Dette innebærer at metadon og buprenorfin brytes ned i mindre eller større grad. Interaksjonene kan medføre behov for reduksjon eller økning i dosen legemiddel som er nødvendig for terapeutisk effekt. Fordi enkelte CYP-enzymmer kan ha ulike polymorfe former, det vil si genetiske variasjoner, kan metabolismen av legemidler variere mellom enkeltmennesker [3, 19].

2.5. Svangerskapet

Ifølge tall fra Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) er omtrent 25-30 % av pasientene i LAR kvinner, og en stor andel av disse er i fertil alder [2, 20]. Fordi opioider, deriblant heroin, forstyrrer kroppens naturlige hormonbalanse, kan kvinner som misbruker stoffene ha mindre sannsynlighet for å bli gravide. Eggløsning og menstruasjon kan bli uregelmessig eller fraværende som følge av forstyrrelsene. Ved stabilisering på et substitusjonslegemiddel, vil hormonbalansen kunne gjenopprettes slik at eggløsningen kommer tilbake og fruktbarheten øker [2].

Graviditeten oppstår når en eggcelle smelter sammen med en sædcelle og som videre fører til at det dannes et embryo, det vil si et tidlig foster. Placenta, også kalt morkaken, blir til når næringstilførselen fra livmorslimhinnen til embryoet ikke er tilstrekkelig. Dannelsen skjer ved

at kroniototter, et kapillærnettverk, vokser ut av navlestrengen mellom mor og foster. Fordi kroniotottene har høy blodgjennomstrømming og er omsluttet av morens blod, er stoffutveksling mellom morens og fosterets sirkulasjon mulig. Gassutvekslingen av oksygen og karbondioksid kan dermed skje uten at de to sirkulasjonssystemene kommer i kontakt med hverandre. Frie fettsyrer, glukose, aminosyrer, antistoffer og vitaminer er eksempler på næringsstoffer som utveksles. I tillegg til gass og næringsstoffer, kan også legemidler overføres fra mor til foster [21, 22, 23].

I løpet av svangerskapet kan mange av kvinnens fysiologiske funksjoner endre seg, deriblant nyre- og leveraktiviteten og sammensetningen av plasma. Endringene kan påvirke hvordan et legemiddel fordeles i kroppen og hvor raskt det brytes ned og skilles ut. Under graviditeten øker andelen ekstracellulært vann, noe som medfører at vannløselige legemidler distribueres over et større volum. Også leverens enzymaktivitet vil øke, det vil si evnen proteinene i leveren har til å bryte ned blant annet legemidler. Nyrenes evne til blant annet å regulere plasmainnholdet gjennom filtrasjon vil også øke i svangerskapet. Økt enzymaktivitet i leveren og økt filtrasjon i nyrene kan føre til at gravide kvinner har behov for større doser legemiddel sammenlignet med før svangerskapet [24, 25].

2.6. Neonatalt abstinenssyndrom

Legemiddelhåndboka anbefaler at bruk av buprenorfin og metadon i svangerskapet kun skal skje dersom fordelene og nødvendigheten for bruk veier opp for ulempene og risikoen bruken medfører. Forsiktighet skal utvises fordi virkestoffene kan ha fosterskadelige effekter, i tillegg til å medføre blant annet respirasjonsdepresjon og nedsatt sugerevne. Dersom opioider, for eksempel metadon eller buprenorfin, brukes over en lengre periode i svangerskapet er det økt risiko for at det nyfødte barnet utvikler NAS [26]. Symptomene som oppstår i barnet er vanligvis knyttet til hypersensibilitet i sentralnervesystemet og redusert aktivitet i det autonome nervesystemet, gastrointestinalesystemet og respirasjonssystemet. Det nyfødte barnet kan oppleve dårlig matlyst, forstyrrelser i balansen mellom søvn og våkenhet, oppkast, diaré, dehydrering, redusert vektøkning, skjelvninger, nysing, svetting og mindre eller større anfall. Symptomene vil vanligvis oppstå innen 24 timer etter fødselen, men kan også forekomme etter 40-72 timer [13]. NAS kan medføre forlengede sykehusopphold, da en ubehandlet tilstand er forbundet med alvorlig sykdom og i verste fall død [13, 14, 27].

Det er antatt at NAS oppstår i omtrent 40-90 % av tilfellene hvor mor har brukt metadon eller buprenorfin i svangerskapet [13, 28]. I hvor stor grad barnet har abstinenser og videre behov for farmakologisk behandling, avgjøres av en poengskala hvor hvert enkelt symptom gir et visst antall poeng. Det finnes ulike rangeringssystemer, men en modifisering av det opprinnelige Finnegan-systemet ser ut til å være mest brukt [13, 14, 29]. Et annet poengsystem, Lipsitz-systemet, tar utgangspunkt i det modifiserte Finnegan-systemet, men med enkelte variasjoner [30]. Eksempler på symptomer og antall poeng som legges til grunn ved bruk av de to systemene er fremstilt i tabell 2.

Tabell 2: Eksempler på symptomer og poeng for rangering av NAS i henhold til den modifiserte Finnegan- og Lipsitz-rangeringen [31, 32].

Type symptom	Antall poeng	
	Modifisert Finnegan-rangering	Lipsitz-rangering
Sover < 1 time etter matinntak	3	3
Hyperaktiv mororefleks	2	1
Kroppstemperatur > 37,2 °C	1	1
Kroppstemperatur > 38,4 °C	2	Ikke definert
Økt muskeltonus	1	1-2
Generaliserte krampetrekninger/ anfall	5	8
Vanskelig for å die	2	2

Ifølge litteraturen er det ikke entydig hvilken poengsum som skal legges til grunn for om NAS skal behandles ved hjelp av legemidler eller ikke. Ved bruk av det modifiserte Finnegan-systemet skal farmakologisk behandling vurderes dersom tre eller færre etterfølgende målinger tilsvarer 24 poeng eller mer [13, 29, 33]. Ved bruk av Lipsitz-rangeringen skal farmakologisk behandling derimot igangsettes dersom én enkelt måling tilsvarer mer enn åtte poeng [30, 31]. Dersom det nyfødte barnet har symptomer som er definert som sterke, og farmakologisk behandling er ansett nødvendig, kan oralt morfin administreres over en lengre periode. Mengden morfin som administreres avhenger av symptomenes alvorlighetsgrad [13, 31]. Ved symptomer som derimot er definert som midle, kan ikke-farmakologisk behandling være tilstrekkelig. Eksempler på ikke-farmakologiske tiltak er å svøpe barnet og dempe lyset i

området hvor det befinner seg. Det er også anbefalt at barnet skal ha mulighet til å suge på for eksempel en smukk, i tillegg til at det skal utsettes for så lite lyd som mulig [27, 34].

Til tross for at en stor andel barn som er eksponert for opioider i løpet av svangerskapet trenger behandling for NAS, er ikke litteraturen entydig hvorvidt forekomsten av NAS kan relateres til et bestemt virkestoff [13, 28]. Ifølge en prospektiv kohortstudie utført i Frankrike i perioden 1998-2006 ble 62,5 % (n = 25 av 40) og 41,2 % (n = 35 av 85) av barna diagnostisert med NAS, hvor mor henholdsvis inntok metadon og buprenorfin i svangerskapet. Studien konkluderer også med at 80,0 % (n = 20 av 25) av barna som ble eksponert for metadon og diagnostisert med NAS, trengte farmakologisk behandling. Den samme andelen for buprenorfin var 57,1 % (n = 20 av 35) [35]. Tilsvarende trend er også beskrevet i en retrospektiv studie utført i USA hvor kvinnene fødte barn i perioden 2005-2007. I dette tilfellet ble 84,6 % (n = 115 av 136) av barna eksponert for metadon i svangerskapet behandlet for NAS, mens den tilsvarende andelen for buprenorfin var 68,8 % (n = 11 av 16) [34]. Resultatet av en internasjonal randomisert kontrollert (RCT) studie gjennomført i perioden 2005-2008 peker også i fordel buprenorfin, hvor 46,6 % (n = 27 av 58) av barna ble behandlet for NAS. For barn av mødre som mottok metadon hadde 56,2 % (n = 41 av 73) av barna behov for farmakologisk behandling [14]. Kakko et al. (2008) konkluderer også med at andelen barn som måtte behandles for NAS var mindre ved eksponering for buprenorfin [33].

I henhold til en RCT-studie utført i Østerrike i perioden 2000-2002 går det derimot frem at 62,5 % (n = 5 av 8) av barna som ble eksponert for buprenorfin i svangerskapet ble behandlet for NAS. Den tilsvarende andelen for metadon var 50 % (n = 3 av 6) [36]. Funnene i denne studien står i samsvar med resultatet av en irsk studie hvor metadon var det eneste substitusjonslegemidlet. I dette tilfellet ble 25,2 % (n = 29 av 115) av barna behandlet for NAS, noe som innebærer at forekomsten av NAS var relativt lav [37]. En kohortstudie gjennomført i Norge i perioden 1996-2009 konkluderer derimot med at forekomsten av NAS ikke kan settes i sammenheng med buprenorfin eller metadon, og at andelen barn som måtte behandles for NAS var tilsvarende for begge substitusjonslegemidlene [28].

Litteraturen antyder også at valg av substitusjonslegemiddel vil kunne påvirke perioden det nyfødte barnet må behandles for NAS, i tillegg til mengden legemiddel som er nødvendig. Welle-Strand et al. (2012) konkluderer med at barn eksponert for buprenorfin i svangerskapet

i gjennomsnitt ble behandlet for NAS i 27,7 dager, mens gjennomsnittlig antall dager for metadon var 38,6 [28]. Jones et al. (2010) og Jones et al. (2005) antyder at barn som ble eksponert for buprenorfin i svangerskapet hadde behov for mindre morfin enn barn av mødre som ble behandlet med metadon [14, 38]. Funnene er bekreftet av Welle-Strand et al. (2012) [28].

Både Welle-Strand et al. (2012) og Jones et al. (2010) konkluderer med at barn som ble eksponert for buprenorfin i svangerskapet var lengre, tyngre og hadde større hodeomkrets [14, 28]. Ifølge Jones et al. (2010) ble 19,2 % (n = 14 av 73) av barna som var eksponert for metadon i svangerskapet født for tidlig, det vil si før 37. svangerskapsuke. Den tilsvarende andelen for buprenorfin var 6,9 % (n = 4 av 58) [14]. Forskjeller i fødselsvekt, lengde og hodeomkrets er også rapportert av Kakko et al. (2008), hvor samtlige faktorer peker i fordel buprenorfin [33]. Lacroix et al. (2008) konkluderer derimot med at valg av substitusjonslegemiddel ikke kan settes i sammenheng med forskjeller i fødselsvekt og lengde [35].

I henhold til litteraturen er andelen gravide kvinner som røyker sigaretter, uavhengig av type substitusjonslegemiddel, antatt å være 82-99 %. Inntak av nikotin i svangerskapet er også ansett som en medvirkende årsak til at nyfødte blir diagnostisert med NAS [13, 14, 34]. Pritham et al. (2012) antyder at legemidler som brukes i behandlingen av tilstander som kan relateres til pasienter i LAR, blant annet depresjon og angst, kan føre til en økt forekomst av NAS [34]. Denne antakelsen er bekreftet av Seligman et al. (2010), hvor nyere legemidler brukt ved depresjon, også kjent som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), trekkes frem som en medvirkende årsak til at NAS oppstår [29].

2.7. Forekomst av sidemisbruk og frafall fra studiene

Ved bruk av metadon og buprenorfin som substitusjonsbehandling skal inntak av legemidlene, ideelt sett, være nok til at abstinenssymptomer er fraværende og at behovet for å innta andre substanser reduseres. Ifølge tall fra SERAF oppgir derimot omtrent 10 % av pasientene tilknyttet LAR i 2014 at de hadde brukt andre opioider en eller flere ganger i løpet av de fire siste ukene. I 2014 tilsvarte dette omtrent 700 personer [20]. Litteraturen antyder at gravide kvinner i LAR i ulik grad inntar illegale substanser i tillegg til metadon eller buprenorfin. Fischer et al. (2006) konkluderer med at kvinner som ble behandlet med

buprenorfin hadde størst sannsynlighet for å innta andre opioider i tillegg til forskrevet substitusjonslegemiddel. Kvinnene substituert på buprenorfin leverte i gjennomsnitt 35 positive urinprøver for opioider, mens det tilsvarende antallet for metadon var fire positive prøver [36].

Lacroix et al. (2011) konkluderer derimot med at 44,4 % (n = 20 av 45) av kvinnene som ble behandlet med metadon inntok heroin i tillegg til substitusjonslegemidlet. Den samme andelen for kvinnene som mottok buprenorfin var 16,7 % (n = 15 av 90) [35]. Funnene i den sistnevnte studien bekreftes av Kakko et al. (2008), hvor 48,6 % (n = 17 av 35) av kvinnene som ble behandlet med metadon inntok andre substanser i løpet av svangerskapet. Den tilsvarende andelen for kvinnene som mottok buprenorfin var derimot 31,9 % (n = 15 av 47) [33].

Andelen kvinner som slutter å motta substitusjonslegemidler i løpet av studieperioden, og som forlater studien på grunn av sidemisbruk, er ikke entydig beskrevet i litteraturen. Ifølge Jones et al. (2010) valgte 18,0 % (n = 16 av 89) av kvinnene som ble behandlet med metadon å forlate studien, mens den tilsvarende andelen for buprenorfin var 32,6 % (n = 28 av 86). Åtte kvinner substituert på buprenorfin valgte å avslutte studien første dag [14]. Resultatene står i samsvar med en amerikansk RCT-studie utført i perioden 2000-2003, hvor 40,0 % (n = 6 av 15) av kvinnene som fikk tildelt buprenorfin som substitusjonslegemiddel forlot studien. Den samme andelen for kvinnene som mottok metadon var 26,7 % (n = 4 av 15) [38]. Fischer et al. (2006) konkluderer derimot med at 33,3 % (n = 3 av 9) av kvinnene som ble behandlet med metadon forlot studien, mens den tilsvarende andelen for buprenorfin var 11,1 % (n = 1 av 9) [36].

3. METODE

Problemstillingen presentert i denne oppgaven ble besvart ved å innhente relevant litteratur ved hjelp av en hensiktsmessig metode. Forfatteren Olav Dalland definerer metode på følgende måte: "Metoden er redskapet vårt i møte med noe vi vil undersøke. Metoden hjelper oss til å samle inn data, det vil si den informasjonen vi trenger til undersøkelsen vår" [39].

En metode kan defineres som kvantitativ eller kvalitativ, hvor en kvantitativ metode tar utgangspunkt i tall og angir hvor ofte en eller flere hendelser forekommer [40].

Problemstillingen i denne oppgaven ble besvart ved å innhente både kvantitative og kvalitative data fra litteraturen, men oppgaven har likevel størst fokus på kvantitative data. I besvarelsen av problemstillingen ble kvantitative data benyttet for å kartlegge forekomsten av NAS hos nyfødte som hadde vært eksponert for metadon eller buprenorfin i svangerskapet. Frafallet fra en studie ble også beskrevet ved hjelp av kvantitative data. Kvalitative metoder tar derimot ikke utgangspunkt i tall, men har som mål å beskrive dybden av et fenomen, for eksempel ved å innhente meninger eller opplevelser tilknyttet det gitte fenomenet [40]. Eksempler på relevante kvalitative data i denne oppgaven er årsaker til at et barn utviklet NAS og hvorfor mor valgte å forlate studien.

For å besvare problemstillingen og belyse ulike sider av den, ble gjennomføring av en litteraturstudie valgt som metode. En litteraturstudie kan ta utgangspunkt i en problemstilling og videre defineres som en systematisk gjennomgang av tilgjengelige og relevante skriftlige kilder som skal belyse problemstillingen [40]. Flere innledende søk i Google og databasen Google Scholar bekreftet at det fantes mye litteratur om emnet. Søkeordene som ble benyttet var *legemiddelassistert rehabilitering* og *gravide*. De innledende søkene ble også en kilde til standardiserte og mer spesifikke nøkkelord, i tillegg til hvilke tema som ble ansett som relevante. Fordi en stor del av litteraturen var relativt ny, mangfoldig og relevant med tanke på problemstillingen, ble gjennomføring av en litteraturstudie ansett som egnet.

3.1. Gjennomføring av systematiske litteratursøk

De videre og mer spesifikke søkene etter vitenskapelige artikler ble i hovedsak utført i databasen Medline. Databasene PubMed, Ovid og Google Scholar ble også benyttet. Søkene ble gjennomført med intensjon om å finne både primær- og sekundærkilder. Primærkilder kan defineres som kilder som publiseres for første gang, eksempelvis i forbindelse med publisering av forskningsresultater. En sekundærkilde er derimot kilder som tar utgangspunkt i litteratur som allerede eksisterer [41]. Ved søk i Medline ble kun engelske nøkkelord benyttet. Søket ble videre avgrenset til kun å inkludere artikler på norsk, svensk, dansk og engelsk, i tillegg til å være tilgjengelig i fulltekst og publisert for maksimalt ti år siden. På grunn av at enkelte søkeord ga få treff i kombinasjon med alle avgrensningene, ble søkeordene kun kombinert med avgrensninger om språk. De ulike kombinasjonene av nøkkelord og avgrensninger ved søk i Medline er fremstilt i tabell 3.

Tabell 4: Søkeord, kombinasjoner og avgrensninger ved gjennomføring av litteratursøk i Medline.

Søkeord	Kombinasjoner	Dato	Avgrensninger	Antall treff
Pregnancy	AND <i>buprenorphine</i>	15.09.15	<i>Free full text</i>	89
	AND <i>methadone</i>	15.09.15		154
	AND <i>buprenorphine AND methadone</i>	14.11.15		58
	AND <i>buprenorphine AND neonatal abstinence syndrome</i>	15.10.15	<i>English, Norwegian, Swedish AND Danish</i>	41
	AND <i>methadone AND neonatal abstinence syndrome</i>	14.11.15		76
	AND <i>buprenorphine AND methadone AND neonatal abstinence syndrome</i>	14.11.15	<i>Last 10 years</i>	29
	AND <i>buprenorphine AND placenta</i>	06.01.16	<i>English, Norwegian, Swedish AND Danish</i>	8
	AND <i>methadone AND placenta</i>	06.01.16		27
	AND <i>buprenorphine AND methadone AND placenta</i>	06.01.16		2
Pregnancy outcome	AND <i>buprenorphine</i>	07.10.15	<i>Free full text</i>	14
	AND <i>methadone</i>	07.10.15		26
	AND <i>buprenorphine AND methadone AND neonatal abstinence syndrome</i>	15.10.15		4
Opiate substitution treatment	AND <i>pregnancy</i>	17.01.16	<i>English, Norwegian, Swedish AND Danish</i>	78
	AND <i>neonatal abstinence syndrome</i>	17.01.16		45
	AND <i>pregnancy AND neonatal abstinence syndrome</i>	15.10.15	<i>Last 10 years</i>	40
	AND <i>pregnancy AND buprenorphine AND methadone</i>	15.09.15		36
	AND <i>neonatal abstinence syndrome AND buprenorphine AND methadone</i>	15.10.15		22
Opioid-related disorders	AND <i>pregnancy</i>	14.11.15		200
	AND <i>pregnancy AND buprenorphine</i>	14.11.15		69
	AND <i>pregnancy AND methadone</i>	14.11.15		104
	AND <i>pregnancy AND buprenorphine AND methadone</i>	14.11.15		48

I databasen til RELIS ble søkeordene *graviditet* og *legemiddelassistert rehabilitering* benyttet. Ved søk etter relevant litteratur i The Cochrane Library ble ordene *pregnancy*, *methadone* og *buprenorphine* anvendt. Legemiddelhåndbokens søkefunksjon ble også benyttet, hvor relevante søkeord var *buprenorfin*, *vedlikeholdsbehandling*, *metadon* og *nalokson*.

I tillegg til de systematiske søkene ble det foretatt andre søk. Søkene innebar blant annet at relevant litteratur ble funnet ved hjelp av funksjonen i Medline som foreslo lignende artikler, eller ved bruk av referanselisten til litteratur som allerede ble ansett som aktuell.

Søkefunksjonen til anerkjente nettsider, deriblant Helsedirektoratet, Folkehelseinstituttet, SIRUS og SERAF ble også benyttet. Nettsidene ble en kilde til retningslinjer, anbefalinger og folkeopplysning. Det ble i tillegg foretatt søk i norske tidsskrifter, blant annet tidsskriftet til Legeforeningen og Norges Farmaceutiske Forening.

Relevant pensumlitteratur ble benyttet som teorigrunnlag. *Rang and Dale's Pharmacology* og *Illustrert farmakologi* ble brukt i farmakologiske sammenhenger, mens *Kroppens funksjon og oppbygging* ble brukt for å gjøre rede for fysiologiske emner [3, 23, 24, 25]. Produsenten av substitusjonslegemidlet Subutex®, Indivior UK Ltd. ble kontaktet for produktinformasjon. Indivior UK Ltd henviste til en artikkel som ble benyttet i oppgaven [42].

3.2. Metode- og kildekritikk

Dalland påpeker at "Siden ingen metode er perfekt, må forskeren også gjøre rede for på hvilken måte usikkerhet ved metoden kan ha virket inn på resultatet" [43]. Metode- og kildekritikk vil dermed innebære å gjøre rede for valg som ble tatt i forbindelse med søkeprosessen og vurderingen av litteraturen. Hvorfor en kilde ble ansett som relevant og på hvilken måte den kan settes i forhold til problemstillingen er eksempler på moment som må begrunnes [41].

Kvalitative metoder, for eksempel gjennomføring av intervju, ble ansett som uegnet. Fordi litteraturgrunnlaget ble vurdert som godt nok, ville det ikke være etisk korrekt å gjennomføre intervju. Gravide tilknyttet LAR anses som en sårbar pasientgruppe i en ustabil livssituasjon og bør ikke intervjues med mindre det er nødvendig. Ved å utelate metoden kan det tenkes at ny og relevant informasjon ikke ble inkludert i besvarelsen av denne oppgaven. Intervju hadde dessuten stilt krav om søknad til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig

forskningsetikk, en prosess som er tidkrevende og av den grunn ikke sammenfallende med oppgavens tidsperspektiv.

Kvantitative metoder, blant annet gjennomføring av en spørreundersøkelse, ble utelatt på grunn av at resultatene som fremgikk av litteraturen ble vurdert som tilstrekkelige og relevante for problemstillingen. Det kan derimot tenkes at resultatene som fremgår av litteraturen ikke er representativt for alle gravide kvinner tilknyttet LAR eller hvordan situasjonen er i Norge. Fordi en litteraturstudie ikke stiller krav til vern av person- og helseopplysninger, ble metoden ansett som forskningsetisk korrekt.

Artikler som publiseres i vitenskapelige tidsskrifter må oppfylle kriterier i forhold til innhold og form, og har derfor med større sannsynlighet et korrekt faglig innhold og en troverdig metode. Fagfellevurdering av artikler innebærer at artikkelens innhold og form vurderes og godkjennes av en eller flere personer som har tilstrekkelig kompetanse innenfor det samme fagområdet [41]. Ved hjelp av Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste sin database ble tidsskriftene som hver enkelt artikkel er publisert i vurdert. Alle tidsskriftene som inngår i oppgaven ble klassifisert som nivå 1 eller 2, og er en garanti for at artiklene er fagfellevurderte [44]. Det er derfor sannsynlig at innholdet i artiklene som ble brukt i denne oppgaven er korrekt og troverdig.

En kilde kan vurderes ut ifra troverdighet, objektivitet, nøyaktighet og egnethet. I vurderingen av troverdighet skal forfatterens anerkjennelse og stilling innenfor emnet vektlegges, i tillegg til om artikkelen er fagfellevurdert [45]. En kilde anses som objektiv dersom det er fravær av særinteresser. Kilden skal i tillegg belyse flere sider av en sak [46]. Videre skal dato for publisering og revidering, i tillegg til bruk av fakta og saklig argumentasjon legges til grunn ved vurdering av en kildes nøyaktighet. En påstand eller faktaopplysning skal dessuten være bekreftet i andre kilder [47]. I vurderingen av egnethet skal det tas hensyn til informasjonsbehovet og hvilken mottaker kilden er ment for [48].

I vurderingen av kildene som denne oppgaven bygger på, ble det tatt hensyn til om forfatteren hadde relevant bakgrunn, for eksempel autorisert farmasøyt eller lege, og at fakta var bekreftet i andre kilder. En kilde ble ansett som uegnet dersom den var preget av forfatterens egne meninger eller holdninger. Fordi noen kilder var ment som folkeopplysning, og av den grunn ikke forventet at mottakeren hadde kunnskap om emnet, ble en kilde ansett som uegnet

dersom det farmasifaglige nivået ikke var tilstrekkelig høyt. Kildens relevans og evne til å belyse en eller flere sider av problemstillingen ble også vurdert.

3.3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Engelskspråklige vitenskapelige artikler ble vektlagt, da engelsk er et internasjonalt språk som fører til at tilgangen til relevant litteratur blir markant bedre. Fordi artiklene som ble inkludert i denne oppgaven er skrevet på akademisk engelsk, kan personlige språkferdigheter ha ført til at relevant informasjon ble feiltolket eller oversett. I tillegg til språk, kan det tenkes at kilder med et høyt farmasifaglig nivå ble misforstått. Det er også sannsynlig at relevant litteratur ubevisst ble utelatt i løpet av litteratursøket, da et engelsk søkeord ofte har flere synonymer. Begrepet *legemiddelassistert rehabilitering* kan eksempelvis omtales som både *opioid maintenance treatment* og *opiate substitution treatment* på engelsk. Av hensyn til oppgavens omfang ble kun det sistnevnte begrepet benyttet i søkeprosessen. På grunn av at litteratursøket ble gjennomført i løpet av en begrenset tidsperiode, kan det tenkes at søk utover en lengre periode ville ha resultert i relevant litteratur i et større omfang.

I litteratursøket ble det ble fortrinnsvis søkt etter studier som var gjennomført i Europa, USA og Australia. Det er likevel sannsynlig at gjennomføringen av LAR i det enkelte landet avviker fra det norske systemet, og av den grunn kan ha påvirket resultatet av denne oppgaven. Ved vurdering av artikler ble ikke antall studiedeltakere ansett som et inklusjons- eller eksklusjonskriterium alene. På grunn av at store studier i noen grad kan brukes til å generalisere, i tillegg til at små studier kan belyse flere sider av en sak ble relevante artikler inkludert uavhengig av studiens størrelse.

I den videre utvelgelsen av litteratur ble artikler som ikke var tilgjengelig i fulltekst, til tross for søk i flere søkemotorer og databaser, forkastet. Dette innebærer blant annet at en primærkilde som beskriver diagnostisering og behandling av NAS ikke ble inkludert i oppgaven [49]. I likhet med artikler som ikke var tilgjengelig i fulltekst, ble også artikler som kun hadde tilgjengelig sammendrag forkastet. Dette er på grunn av at sammendraget av en artikkel kan gi et feil bilde på hvordan studien faktisk ble gjennomført. Til tross for at litteratursøket ble begrenset til kun å inkludere artikler som var publisert i løpet av de ti siste årene, ble artikler som var eldre enn ti år og beskrev RCT-studier likevel inkludert. Inkluderingen var av hensyn til at det kun har blitt gjennomført et fåtall studier med dette

designet. Studiedesignet til en RCT-studie baserer seg på tilfeldig gruppering av studiedeltakerne, hvor for eksempel et behandlingsregime sammenlignes med et annet. Fordi verken forsker eller studiedeltaker har kjennskap til hvilket regime den enkelte tar del i, er RCT-studier ansett som en "gullstandard" [50, 51]. I og med at ikke-randomiserte og ikke-kontrollerte studier eldre enn ti år ble ekskludert, kan det tenkes at studier som var av relevans for problemstillingen ikke ble inkludert.

Artiklene ble også vurdert på bakgrunn av substitusjonslegemiddel og studiedeltakere. Fordi det ikke er kartlagt hvilke effekter virkestoffet nalokson har på et foster, ble studier som brukte kombinasjonspreparatet Suboxone® ekskludert [2]. Dette kan ha ført til at studier som var relevante for problemstillingen ikke ble inkludert i oppgaven. I tillegg til virkestoffet nalokson, ble studier som baserte seg på andre substitusjonslegemidler enn metadon og buprenorfin ekskludert av hensyn til oppgavens omfang. Fordi resultatet av studier hvor menn utgjør hele studiepopulasjonen ikke nødvendigvis kan overføres til gravide, ble studier som kun var gjennomført på menn utelatt fra oppgaven.

Litteratursøket ble i hovedsak utført systematisk, men kun i én enkelt database. Det er derfor grunn til å tro at relevant litteratur som ikke var tilgjengelig i Medline, var å finne i andre databaser. Flere systematiske søk i den samme databasen kan tenkes å gi et grundigere resultat enn usystematiske søk i ulike databaser. Det er sannsynlig at usystematiske søk i ulike databaser vil kunne medføre en større grad av tilfeldighet i artikkelsøket.

4. DISKUSJON

Gravide kvinner i LAR er ansett som en sårbar pasientgruppe. Kvinnene kan ha ustabil helse- og livssituasjon, deriblant dårlige boforhold, mangelfull ernæring, infeksjonssykdommer og redusert psykisk tilstand. Dette er samtidig eksempler på faktorer som kan skade et foster på lik linje med forskrevde legemidler eller illegale substanser [13, 36, 52]. Ved deltakelse i LAR skal kvinnene få hjelp til å avslutte misbruket, i tillegg til å ta kontroll over livssituasjonen [4]. Til tross for at et substitusjonslegemiddel skal redusere kvinnens behov for å innta for eksempel heroin, kan både buprenorfin og metadon føre til negative konsekvenser for fosteret eller det nyfødte barnet. En av de negative følgene er at barnet kan utvikle NAS og få behov for farmakologisk behandling. NAS vil også kunne medføre behov for overvåkning og forlengede sykehusopphold [13, 14, 27].

4.1. Forekomst av NAS som følge av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin

I henhold til studien utført av Lacroix et al. (2011) har barn som er eksponert for buprenorfin i løpet av svangerskapet mindre sannsynlighet for å bli diagnostisert med NAS enn barn som er eksponert for metadon [35]. Studiene utført av Jones et al. (2010), Kakko et al. (2008) og Pritham et al. (2012) viser til tilsvarende konklusjon. De sistnevnte studiene henviser også til at barn som ble eksponert for metadon i løpet av svangerskapet i gjennomsnitt mottok farmakologisk behandling for NAS over en lengre periode enn barn som ble eksponert for buprenorfin. Studiene konkluderer også med at barn av mødre som ble behandlet med metadon tilbrakte lengre tid på sykehus sammenlignet med barn som ble utsatt for buprenorfin [14, 33, 34].

Gaalema et al. (2012) antar at NAS er mindre utpreget ved bruk av buprenorfin som substitusjonslegemiddel fordi virkestoffet dissosierer langsommere fra μ -reseptorene enn metadon. Den langsomme dissosiasjonen er antatt å oppstå på grunn av den høye affiniteten til μ -reseptorene. Til tross for den høye affiniteten, vil opioideffektene forårsaket av buprenorfin være svakere sammenlignet med metadon. Det kan derfor antas at opioideffektene som oppstår i barnet som følge av substitusjonsbehandlingen er svakere ved bruk av buprenorfin enn metadon. Fordi tettheten av μ -reseptorene i sentralnervesystemet kan

varierte fra foster til foster, kan det tenkes at høy reseptortetthet har ført til mer utpregede abstinenssymptomer i det nyfødte barnet [3, 27]. Gaalema et al. (2012) og Nanovskaya et al. (2002) antyder at forekomsten av NAS er lavere ved bruk av buprenorfin på grunn av at vevet i morkaken kan ta opp deler av virkestoffet fosteret er eksponert for. Virkestoffet som tas opp vil dermed overføres til fosterets sirkulasjonssystem i liten grad. På grunn av opptaket er det sannsynlig å tro at fosteret utsettes for mindre mengder buprenorfin, og at virkestoffet i mindre grad forbindes med NAS [27, 53].

Lejeune et al. (2006) konkluderer med, ved bruk av Lipsitz-rangeringen, at symptomene på NAS var rangert som sterkest og hadde de gjennomsnittlige høyeste poengsummene etter henholdsvis 80 og 66 timer for metadon og buprenorfin. Barn som var eksponert for buprenorfin hadde derfor behov for farmakologisk behandling over kortere tid enn de som ble utsatt for metadon [30]. Jones et al. (2010) påpeker at mengden morfin som er nødvendig for å behandle NAS var høyere for barn som ble eksponert for metadon. Fordi metadon akkumulerer i ekstracellulært vev etter inntak, kan det tenkes at symptomene forsinkes og behandlingen for NAS forlenges siden virkestoffet frigjøres langsomt fra vevet i det nyfødte barnet [14]. Barnet vil stadig bli utsatt for små mengder metadon, hvor mengden virkestoff er høy nok til at perioden med NAS blir lengre. Til tross for at barn eksponert for metadon behandles for NAS over lengre tid enn barn eksponert for buprenorfin, antyder McCarthy et al. (2005) at det ikke er noen sammenheng mellom dosen metadon som blir gitt og symptomene som oppstår i barnet. I dette tilfellet vil ikke dosen metadon som fører til terapeutisk effekt ha noen betydning for i hvor stor grad barnet utvikler NAS [54].

4.2. Andre effekter som følge av behandling med substitusjonslegemidler

I studiene utført av Welle-Strand et al. (2012) og Jones et al. (2010) går det frem at barn som ble eksponert for buprenorfin i svangerskapet var lengre, tyngre og hadde større hodeomkrets [14, 28]. Jones et al. (2010) påpeker også at barn av mødre som ble behandlet med buprenorfin i mindre grad ble premature [14]. Lav fødselsvekt kan settes i sammenheng med redusert fysiologisk utvikling, og videre forbindes med dårlig lungefunksjon, hjerneskader og tidlig død. Det går ikke klart frem av litteraturen hvorfor substitusjonslegemidlene i ulik grad kan forbindes med prematur fødsel og påvirkning av fosterets vekst. Det er sannsynlig at forskjellene ikke kan relateres til substitusjonslegemidlene alene, men at den gravide kvinnens helse- og livssituasjon, blant annet sykkelighet, sosiale problemer, røyking av sigaretter og

bruk av forskrevde eller illegale substanser, er en medvirkende faktor [2, 13, 29]. I henhold til en studie av Haug et al. (2000) er det antatt at røyking av sigaretter i svangerskapet reduserer barnets fødselsvekt med 200 gram, sammenlignet med ikke-røykende gravide kvinner [55]. Ifølge *Nasjonale faglige retningslinjer for veiing og måling i helsestasjons- og skolehelsetjenesten* kan liten hodeomkrets indikere dårlig hjernevekst, som igjen kan påvirke det nyfødte barnets videre utvikling [56].

4.3. Mulige årsaker til sidemisbruk og frafall fra studiene

Hensikten med deltakelse i LAR er at bruk av substitusjonslegemidler skal redusere behovet for å innta blant annet heroin. I henhold til litteraturen er det ikke entydig hvorvidt metadon eller buprenorfin er fordelaktig for at den vordende moren skal redusere inntaket av andre substanser enn substitusjonslegemidlene. Studiene gjennomført av Lacroix et al. (2011) og Fischer et al. (2006) konkluderer ulikt med tanke på hvorvidt buprenorfin eller metadon førte til minst sidemisbruk. Lacroix et al. (2011) anser buprenorfin som en fordel for å unngå sidemisbruk, mens Fischer et al. (2006) antyder at metadon reduserte misbruket i størst grad [35, 36]. Det kan tenkes at metadon i større grad kan forbindes med sidemisbruk fordi mennesker metaboliserer metadon ulikt. Ved rask metabolisme av metadon er det sannsynlig å tro at plasmakonsentrasjonen av virkestoffet blir lavere enn konsentrasjonen som fører til terapeutisk effekt. Med terapeutisk effekt menes konsentrasjonen av metadon i plasma som fører til at kvinnen ikke opplever abstinenser [3, 19, 54].

På en annen side kan metadon anses som en fordel for å redusere sidemisbruket fordi virkestoffet har lengre halveringstid enn buprenorfin. Metadon skilles langsommere ut av kroppen, og ved forutsetninger om at dosen er tilstrekkelig høy, er det sannsynlig at kvinnene i mindre grad opplever abstinenser. Det kan tenkes at behovet for å innta heroin i tillegg til substitusjonslegemidlet reduseres dersom abstinensene ikke oppstår like raskt. Fordi metadon er en full agonist, kan det antas at opioideffektene som oppstår i større grad fører til at kvinnene ikke opplever abstinenser, og som videre reduserer sidemisbruket [3, 7, 8, 14]. På bakgrunn av egenskapen som full agonist, er det sannsynlig å tro at det er en sammenheng mellom dosen metadon som administreres og opioideffektene som oppstår i den gravide kvinnen. Det kan derfor tenkes at administrering av høye doser metadon i mindre grad fører til abstinenser og dermed en reduksjon av sidemisbruket [3, 54].

I hvor stor grad en kvinne ikke fullfører studien, og hvor sidemisbruk er årsaken til frafallet, er ikke entydig beskrevet i litteraturen. Jones et al. (2010) og Jones et al. (2005) konkluderer med at kvinner som ble substituert på metadon hadde mindre sannsynlighet for å forlate studiene som følge av sidemisbruk enn kvinnene som inntok buprenorfin [14, 38]. I studien utført av Fischer et al. (2006) går det derimot frem at kvinnene som mottok metadon som substitusjonsmiddel i større grad forlot studien. Studien peker også på at kvinnene som ikke fullførte studien på grunn av sidemisbruk var eldre og hadde misbrukt heroin eller andre opioider over en lengre periode enn de som fullførte. Det kan tenkes at misbruk over en lengre tidsperiode kan settes i sammenheng med en mer kompleks helse- og livssituasjon og at den enkelte kvinne har vanskeligere for å endre situasjonen, til tross for tilbud om LAR. Studien begrunner ikke hvorfor buprenorfin er ansett som en fordel med tanke på gjenværelse i studien [36]. Andre årsaker til at kvinnene forlater studiene før perioden er over kan relateres til de fysiologiske endringene som oppstår i svangerskapet. Økt distribusjonsvolum og metabolisme kan føre til at plasmakonsentrasjonen av metadon eller buprenorfin reduseres slik at terapeutisk effekt uteblir [24, 25]. Det er videre sannsynlig at kvinnen opplever abstinenser og blir misfornøyd med substitusjonsbehandlingen. For å forhindre at kvinnen forlater studien på grunn av sidemisbruk er det viktig at dosen følges opp gjennom hele svangerskapet og økes forsvarlig ved behov [29, 54].

Jones et al. (2010) henviser til at noen av kvinnene som forlot studien på grunn av sidemisbruk, påpekte at effekten av buprenorfin inntrådte for langsomt etter administrering. Studien antyder også at sublingval administrasjon kan føre til varierende absorpsjon av buprenorfin [14]. I studien utført av Narang og Sharma (2011) ble det konkludert med at røyking av sigaretter fører til at det frisettes nikotin, hvor nikotinet medfører at blodårene under tungen trekker seg sammen. Når blodårenes diameter reduseres, vil absorpsjonsprosessen ta lengre tid eller føre til at absorbert mengde virkestoff avtar [42]. På grunn av at anslagsvis 82-99 % av kvinnene i LAR røyker, er det sannsynlig å tro at inntak av nikotin i forkant av den sublingvale administrasjonen fører til redusert absorpsjon av buprenorfin [13, 14, 34, 42].

4.4. Andre faktorer som kan påvirke forekomsten av NAS

Inntak av nikotin i svangerskapet, blant annet røyking av sigaretter, er et eksempel på en konfunderende faktor som kan påvirke utfallet av en studie. En konfunderende faktor gjør det

vanskelig å vite i hvor stor grad substitusjonslegemidlene alene fører til NAS, da inntak av nikotin i svangerskapet også kan relateres til symptomer på abstinens [57]. Resultatet av studien kan påvirkes fordi inntak av nikotin fører til at fosterets oksygentilførsel reduseres og gir økt sannsynlighet for tidlig fødsel og lav fødselsvekt. Premature barn og lav fødselsvekt er også forbundet med eksponering av opioider i svangerskapet [58]. Fordi statistiske analyser gjør det mulig å ta hensyn til røyking som en konfunderende faktor, kan det antas at nikotin likevel ikke påvirker resultatet av studien. Til tross for statistiske hensyn er røyking av sigaretter likevel ansett som en medvirkende årsak til at det nyfødte barnet utvikler NAS [13, 14, 34].

I tillegg til buprenorfin og metadon, kan gravide kvinner i LAR også ha behov for legemidler i behandlingen av blant annet depresjon. Seligman et al. (2010) antar at SSRI er brukt av 13 % av kvinnene og kan være en medvirkende årsak til at symptomer på NAS oppstår.

Abstinenssymptomene som forbindes med bruk av SSRI i løpet av svangerskapet kan sammenlignes med symptomene som er observert ved NAS [29]. Av den grunn er det sannsynlig å tro at andelen barn som diagnostiseres med NAS kan påvirkes dersom mor brukte SSRI i tillegg til substitusjonslegemidler i svangerskapet. Fordi forbruket av SSRI er tilsvarende for kvinner som er stabilisert på både metadon og buprenorfin, vil en eventuell påvirkning på forekomsten av NAS være lik i begge gruppene [29, 35]. Kakko et al. (2008) antyder derimot at bruk av legemidler i behandlingen av depresjon er minimal blant gravide kvinner i LAR [33]. I tillegg til SSRI, vil bruk av andre legemidler i kombinasjon med substitusjonslegemidlene kunne gi økt interaksjonspotensial. CYP-interaksjoner kan føre til at plasmakonsentrasjonen av metadon eller buprenorfin blir høyere eller lavere enn konsentrasjonen som har terapeutisk effekt [3, 59].

4.5. Vurdering av studienes design og begrensninger

I undersøkelsen av hvilke effekter substitusjonslegemidler har på gravide kvinner i LAR og fosteret, får kvinnene på frivillig grunnlag tilbud om å delta i studer. Målet med studiene er å bringe til veie ny kunnskap om legemidlene og komme med anbefalinger for bruk hos gravide. I studiene utført av Jones et al. (2005) og Fischer et al. (2006) ble kvinner med humant immunsviktvirus (HIV) og ulike former for hepatitt ekskludert fra studiene. Kvinner som var i tidlig eller sen fase av svangerskapet eller som uteble fra avtaler ble også ekskludert [36, 38]. Fordi studiedeltakerne ble rekruttert på grunnlag av inklusjons- og

eksklusjonskriterier, er ikke resultatet av studiene representativt for alle gravide kvinner tilknyttet LAR. Resultatet er derimot overførbart mellom kvinnene i studien. Det er likevel sannsynlig at resultatet er så representativt som mulig, da kvinnene kan anses som en populasjon som er vanskelig å inkludere i sin helhet. På grunn av at det er usikkert hvilken påvirkning substitusjonslegemidlene kan ha tidlig i svangerskapet, deriblant potensielle fostermisdannelser, kan det tenkes at kriteriene er fastsatt av hensyn til fosterets sikkerhet.

I etterkant av rekrutteringen til og gjennomføringen av en studie kan antall deltakere ha påvirket resultatets generaliserbarhet. I studier med få deltakere eller hvor fordelingen mellom populasjonene er ulik, kan antallet eller fordelingen ha medført store prosentmessige utslag på resultatet. Fordi en studie med et randomisert studiedesign skal føre til at sannsynligheten for feil eller skjevhet reduseres, kan det antas at mangel på randomisering påvirket resultatet i større grad enn få deltakere eller en ujevn studiepopulasjon [34, 38, 51]. Dobbelblinding av substitusjonslegemidlene, det vil si at verken forskerne eller kvinnene i studien var kjent med hvilket virkestoff som ble gitt til hvilken gruppe, kan ha redusert sannsynligheten for at egne meninger og erfaringer påvirket studieresultatet. I tillegg til randomisering, kan blinding tenkes å øke gyldigheten av en studies konklusjon. Det er samtidig forutsatt at randomisering av deltakerne og blinding av substitusjonslegemidlene, i tillegg til diagnostisering og behandling av NAS ble korrekt gjennomført [14, 38].

På grunn av at røyking, i tillegg til forbruk av illegale substanser, legemidler og alkohol, er faktorer som kan påvirke forekomsten av NAS, ble forbruket undersøkt i flere studier. I enkelte studier ble omfanget kartlagt ved hjelp av analyse av urinprøver, mens en studie benyttet selvrapporing i tillegg til urinprøver [33, 34, 38]. Fordi studiedeltakerne var gravide kvinner, kan det tenkes at selvrapporing førte til et lavere forbruk enn det som var reelt. Ved bruk av urinprøver som analysemetode er resultatet derimot kun avhengig av standardiserte prosedyrer og kan tenkes å være tilnærmet det faktiske forbruket [34].

Diagnostisering av NAS skjer på grunnlag av standardiserte poengsystem. I henhold til litteraturen har noen studier benyttet enten Lipsitz- eller den modifiserte Finnegan-rangeringen, mens andre har vektlagt begge poengsystemene [13, 28, 30]. Ifølge tabell 2 går det frem at noen symptom gir ulikt antall poeng i de to rangeringssystemene, i tillegg til at enkelte symptom ikke er definert. Fordi summen av poengene er avgjørende for om barnet diagnostiseres med, og behandles for NAS, kan det være vanskelig å sammenligne

forekomsten av NAS når ulike poengsystem er benyttet. Det er også sannsynlig at andelen barn som diagnostiseres med NAS i en enkelt studie ikke nødvendigvis blir tilsvarende ved bruk av både Lipstiz- og den modifiserte Finnegan-rangeringen.

I tillegg til rangeringssystemet som brukes for å diagnostisere NAS, vil også forutsetningene til helsepersonellet som mottar og utreder det nyfødte barnet for NAS kunne påvirke forekomsten av syndromet. I enkelte studier skjedde alle fødslene ved det samme sykehuset, i tillegg til at gruppen personell som diagnostiserte og behandlet NAS var den samme gjennom hele perioden [13, 38]. I andre studier ble barna derimot diagnostisert og behandlet for NAS på ulike sykehus [14, 28]. Diagnostisering og behandling av NAS innenfor samme sykehus kan antas å være en fordel, siden det er de samme vurderingene og erfaringene som legges til grunn i hvert enkelt tilfelle. Til tross for at enkelte studier har funnet sted ved ulike sykehus, vil resultatene kunne anses som troverdige dersom de ulike sykehusene har fått tilsvarende retningslinjer å forholde seg til, for eksempel i forbindelse med vurdering av symptomer og igangsetting av behandling.

4.6. Fordeler ved gjenværelse i LAR

I henhold til litteraturen er det mange faktorer som kan være avgjørende for om en gravid kvinne i LAR tar del i substitusjonsbehandlingen gjennom hele svangerskapet. I tillegg til helse- og livssituasjon og valg av substitusjonslegemiddel vil kvinnens egen motivasjon kunne være avgjørende for om LAR i svangerskapet er vellykket. Binder et al. (2008) konkluderer med at substitusjonsbehandling i graviditeten er fordelaktig sammenlignet med bruk av heroin, uavhengig av om kvinnen var stabilisert på metadon eller buprenorfin. I likhet med inntak av nikotin, ser bruk av heroin i svangerskapet ut til å øke sannsynligheten for tidlig fødsel og lav fødselsvekt [52]. Videre er dette faktorer som kan forbindes med dårlig lungefunksjon og påfølgende fare for lungesykdom, hjerneskader og tidlig død. Nørgaard et al. (2015) peker også på at substitusjonsbehandling i svangerskapet er forbundet med bedre fysisk tilstand for det nyfødte barnet sammenlignet med bruk av heroin [60].

I et samfunnsperspektiv vil det kunne anses som en fordel at andelen kvinner som forblir i LAR gjennom svangerskapet er så høy som mulig. Dette er på grunn av at effektene opioider har på et foster kan settes i sammenheng med forlengede sykehusopphold og videre økte samfunnskostnader [13, 14, 27]. I en norsk studie av ikke-gravide pasienter tilknyttet LAR ble

det konkludert med at pasientene hadde en bedre helsetilstand og mindre sannsynlighet for å injisere heroin eller å begå kriminelle handlinger enn personene utenfor LAR [61]. Fordi sprøytemisbruk og kriminelle handlinger er faktorer som kan skade både enkeltpersonen og samfunnet, kan LAR anses som et egnet tiltak for å redusere forekomsten av skadene.

5. KONKLUSJON

I oppgavens problemstilling ble følgende spørsmål stilt: *Bør metadon eller buprenorfin foretrekkes ved legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet?*

Litteraturen viser at bruk av metadon og buprenorfin som substitusjonslegemiddel i svangerskapet fører til økt sannsynlighet for at det nyfødte barnet utvikler NAS. Det ser ut til at barn som er eksponert for buprenorfin utvikler NAS i mindre grad sammenlignet med barn av mødre som er stabilisert på metadon. Barna eksponert for buprenorfin har i tillegg større sannsynlighet for å bli født på terminen, ha høyere fødselsvekt og større hodeomkrets. Substitusjonsbehandling med metadon ser derimot ut til å være en fordel for å forhindre at den gravide kvinnen inntar andre substanser i tillegg til substitusjonslegemidlet, eller velger å avslutte behandlingen i forkant av fødselen.

Det overordnede målet, uavhengig av hvilket substitusjonslegemiddel som benyttes, bør være at kvinnen er tar del i LAR gjennom hele svangerskapet. Videre ser det ut til at gravide tilknyttet et langvarig og kontinuerlig behandlingstilbud oppnår bedre helse- og livssituasjon sammenlignet med et pågående misbruk. I tillegg til sidemisbruk, vil også risikofylt atferd og mangel på stabilitet kunne påvirke utfallet av behandlingen. Ved substitusjonsbehandling av gravide må det dessuten tas hensyn til kvinnes livssituasjon, herunder sykkelighet og sosiale problemer, fysiologiske forandringer og legemidlenes interaksjonspotensial. Fordi substitusjonsbehandling av gravide i LAR er kompleks, kan det tenkes at behandlingen med fordel bør tilpasses den enkelte kvinne.

Studiene som er vektlagt i denne oppgaven har ulike studiedesign og tar i hovedsak utgangspunkt i små populasjoner. For å kunne komme frem til et resultat som er representativt for pasientgruppen, vil det for videre forskning være behov for flere RCT-studier med flere deltakere. Det er også nødvendig å kartlegge hvilke effekter bruk av substitusjonslegemidler i svangerskapet har på barnets fysiologiske-, intellektuelle- og psykososiale utvikling.

LITTERATUR

- [1] **Folkehelseinstituttet**, 2012: *Fakta om de enkelte rusmidlene*. Endret 04.02.2015. Sist avlest 07.02.2016 fra <http://www.fhi.no/artikler/?id=51039>.
- [2] **Helsedirektoratet**, 2011: *Nasjonal retningslinje fore gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder*. Hentet fra utskrift 08.10.2015 fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/454/Nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-utgave-som-trykkes-lar-IS-1876.pdf>.
- [3] **Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G.**, 2012: *Rang and Dale's Pharmacology* (7th Edition): Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh.
- [4] **LAR-forskriften**, 2010: FOR-2009-12-18-1641: *Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering*. Hentet fra utskrift fra 08.10.2015 fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641>
- [5] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Vedlikeholdsbehandling*. Publisert 22.12.2015. Sist avlest 09.01.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8206?expand=1>
- [6] **Helsedirektoratet**, 2010: *Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet*. Hentet fra utskrift 08.10.2015 fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/100/IS-1701-Legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet.pdf>.
- [7] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Metadon*. Publisert 22.12.2015. Sist avlest 09.01.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54755?expand=1>.
- [8] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Buprenorfin*. Publisert 22.12.2015. Sist avlest 09.01.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54690?expand=1>.
- [9] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Buprenorfin-nalokson*. Publisert 22.12.2015. Sist avlest 18.01.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54713?expand=1>.
- [10] **Minozzi, S., Amato, L., Bellisario, C., Ferri, M. & Davoli, M.**, 2013: *Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women (Review)*. The Cochrane Collaboration, Issue 12. John Wiley & Sons, Ltd., London.
- [11] **Welle-Strand, G., Sarfi, M., Clausen, T og Bramness, J. G.**, 2016: *Dette vet vi om LAR-barna*. Bergens Tidene. Publisert 02.02.2016. Sist avlest 03.02.2016 fra <http://www.bt.no/meninger/kronikk/Dette-vet-vi-om-LAR-barna-3534632.html>
- [12] **Kingsrød, M. M.**, 2016: *Barneombudet: Helsedirektoratet står og ser på at barn påføres sterke smerter*. VG. Publisert 18.01.2016. Sist avlest 07.02.2016 fra <http://www.vg.no/nyheter/innenriks/helse-og-medisin/barneombudet-helsedirektoratet-staar-og-ser-paa-at-barn-paafoeres-sterke-smerter/a/23595484/>

- [13] **Blandthorn, J., Forster, D. A. & Love, V.**, 2010: *Neonatal and maternal outcomes following maternal use of buprenorphine or methadone during pregnancy: findings of a retrospective audit*. *Women and Birth*, 24, 32-39. doi: 10.1016/j.wombi.2010.07.001
- [14] **Jones, H. E., Kaltenbach, K., Heil, S. H., Stine, S. M., Coyle, M. G., Arria, A. M., O'Grady, K. E., Selby, P., Martin, P. R. & Fischer, G.**, 2010: *Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure*. *The New England Journal of Medicine*, 363(24), 2320-2331. doi: 10.1056/NEJMoa1005359.
- [15] **Nylenna, M.**, 2012: *Endorfin*. I: Nylenna, Magne (Red): *Medisinsk ordbok* (7. utgave): Kunnskapsforlaget, Oslo.
- [16] **Øye, I.**, 2009: *Endorfin*. I: Godal, A. M. et al. (Red), *Store medisinske leksikon*. Sist endret 13.02.2009. Sist avlest 09.01.2016 fra <https://sml.snl.no/endorfin>.
- [17] **Fossum, S.**, 2009: *Eksocytose*. I: Godal, A. M. et al. (Red), *Store medisinske leksikon*. Sist endret 13.02.2009. Sist avlest 09.01.2016 fra <https://sml.snl.no/eksocytose>.
- [18] **Skretting, A., Bye, E. K., Vedøy, T. F. og Lund, K. E.**, 2015: *Rusmidler i Norge i 2015*. I: Skretting, Astrid, Bye, Elin K., Vedøy, Tord Finne og Lund, Karl Erik (Red), Statens institutt for rusmiddelforskning. Sist avlest 15.11.2015 fra http://wpstatic.idium.no/www.sirus.no/2015/12/rusmidler_i_norge2015.pdf.
- [19] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Genetisk variasjon*. Publisert 20.06.2013. Sist avlest 05.02.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/153357>
- [20] **Waal, H., Bussesund, K., Clausen, T., Håseth, A. og Lillevold P. H.**, 2014: *Helseforetakene- et godt sted å være?* Senter for rus- og avhengighetsforskning. Sist avlest 15.01.2016 fra <http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2014/nedlastninger/seraf-rapport-nr1-2014-statusrapport-2013.pdf>
- [21] **Concherio, M., Jones, H. E., Johnson, R. E., Choo, R., Shakleya, D. M., & Huestis, M. A.**, 2010: *Maternal Buprenorphine Dose, Placenta Buprenorphine and Metabolite Concentrations and Neonatal Outcomes*. *Therapeutic Drug Monitoring*, 32(2), 206-215. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181d0bd68.
- [22] **Nesheim, B. I.**, 2014: *Morkake*. I: Godal, A. M. et al. (Red), *Store medisinske leksikon*. Sist endret 13.02.2014. Sist avlest 15.11.2015 fra <https://sml.snl.no/morkake>.
- [23] **Elstad, M.**, 2014: Kapittel 12: *Forplantning*. I: Nicolaysen, Gunnar og Holck, Per (Red): *Kroppens funksjon og oppbygging* (2. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [24] **Nicolaysen, G.**, 2014: Kapittel 7: *Nyrene og urinveiene*. I: Nicolaysen, Gunnar og Holck, Per (Red): *Kroppens funksjon og oppbygging* (2. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [25] **Simonsen, T., Aarbakke, J. og Lysa, R.**, 2010: *Illustrert farmakologi* (Bind 1, 3. utgave): Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, Tromsø.

- [26] **Norsk legemiddelhåndbok**, 2016: *Opioidanalgetika*. Publisert 05.01.2016. Sist avlest 16.01.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/78882?expand=1>.
- [27] **Gaalema, D. E., Scott, T. L., Heil, S. H., Coyle, M. G., Kaltenbach, K., Badger, G. J., Arria, A. M., Stine, S. M., Martin, P. R. & Jones, H. E.**, 2012: *Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates*. *Addiction*, 107(01), 53-62. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04039.x.
- [28] **Welle-Strand, G. K., Skurtveit, S., Jones, H. E., Waal, H., Bakstad, B., Bjarkø, L. & Ravndal, E.**, 2012: *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 (2013), 200-206. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.07.001.
- [29] **Seligman, N. S., Almario, C. V., Hayes, E. J., Dysart, K. C., Berghella, V. & Baxter, J. K.**, 2010: *Relationship between Maternal Methadone Dose at Delivery and Neonatal Abstinence Syndrome*. *The Journal of Pediatrics*, 157, 428-433. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.03.033.
- [30] **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 (2006), 250-257. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.10.001.
- [31] **Jansson, L. M., Velez, M. & Harrow, C.**, 2009: *The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management*. *Journal of Opioid Management*, 5(1), 47-55. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729086/pdf/nihms91752.pdf/>.
- [32] **The Western Australian Centre for Evidence Informed Healthcare Practice**, 2007: *Neonatal Abstinence Scoring System*. Sist endret november 2012. Sist avlest 06.01.2016 fra http://speciosum.curtin.edu.au/local/docs/nas/NeonatalAbstinenceScoreSheet_new.pdf
- [33] **Kakko, J., Heilig, M. & Sarman, I.**, 2008: *Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: Comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series*. *Drug and Alcohol Dependence*, 96 (2008), 69-78. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.01.025.
- [34] **Pritham, U. A., Paul, J. A. & Hayes, M. J.**, 2012: *Opioid Dependency in Pregnancy and Length of Stay for Neonatal Abstinence Syndrome*. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 41(2), 180-190. doi: 10.1111/j.1552-6909.2011.01330.x.
- [35] **Lacroix, I., Berrebi, A., Garipuy, D., Schmitt, L., Hammou, Y., Chaumerliac, C., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J-L. & Damase-Michel, C.**, 2010: *Buprenorphine versus methadone in pregnant women: a prospective multicenter study*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67, 1053-1059. doi: 10.1007/s00228-011-1049-9.

- [36] **Fischer, G., Ortner, R., Rohrmeister, K., Jagsch, R., Baewert, A., Langer, M. & Aschauer, H.**, 2006: *Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind double-dummy comparison study*. *Addiction*, 101, 275-281. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01321.x.
- [37] **Cleary, B. J., Eogan, M., O'Connell, M. P., Fahey, T., Gallagher, P. J., Clarke, T., White, M. J., McDermott, C., O'Sullivan, A., Carmody, D., Gleeson, J. & Murphy, D. J.**, 2012: *Methadone and perinatal outcomes: a prospective cohort study*. *Addiction*, 107, 1482-1492. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03844.x.
- [38] **Jones, H. E., Johnson, R., Jasinski, D. R., O'Grady, K. E., Chisholm, C. A., Choo, R. E., Crocetti, M., Dudas, R., Harrow, C., Huestis, M. A., Jansson, L. M., Lantz, M., Lester, B. M. & Milio, L.**, 2005: *Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome*. *Drug and Alcohol Dependence*, 79 (2005), 1-10. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.11.013.
- [39] **Dalland, O.**, 2012: Kapittel 7, side 112: *Metodeorientering. Metode og oppgaveskriving* (5. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [40] **Dalland, O.**, 2012: *Metode og oppgaveskriving* (5. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [41] **Dalland, O. og Trygstad, H.**, 2012: Kapittel 4: *Kilder og kildekritikk*. I: Dalland, Olav (Red): *Metode og oppgaveskriving* (5. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [42] **Narang, N. & Sharma, J.**, 2011: *Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (2011), 18-22. Hentet fra <http://www.ijppsjournal.com/Vol3Suppl2/1092.pdf>.
- [43] **Dalland, O.**, 2012: Kapittel 7, side 114: *Metodisk fremgangsmåte. Metode og oppgaveskriving* (5. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
- [44] **Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste**, 2016: *Publiseringskanaler*. Sist avlest 18.01.2016 fra <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/Forside>.
- [45] **Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet**, 2015: *Vurdere troverdighet*. I: Tangen, Lisbeth (Red): *Veien til informasjonskompetanse*. Sist endret 11.06.2015. Sist avlest 19.01.2016 fra <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk/troverdighet>.
- [46] **Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet**, 2010: *Vurdere objektivitet*. I: Tangen, Lisbeth (Red): *Veien til informasjonskompetanse*. Sist endret 17.12.2010. Sist avlest 19.01.2016 fra <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk/objektivitet>.
- [47] **Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet**, 2011: *Vurdere nøyaktighet*. I: Tangen, Lisbeth (Red): *Veien til informasjonskompetanse*. Sist endret 10.02.2011. Sist avlest 19.01.2016 fra <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk/noyaktighet>.

- [48] **Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet**, 2011: *Vurdere egnethet*. I: Tangen, Lisbeth (Red): *Veien til informasjonskompetanse*. Sist endret 10.02.2011. Sist avlest 19.01.2016 fra <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk/egnethet>.
- [49] **Finnegan, L. P., Connaughton, J. F. Jr., Kron, R. E. & Emich, J. P.**, 1975: *Neonatal abstinence syndrome: assessment and management*. *Addictive Diseases*, 2(1-2), 141-158. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1163358>.
- [50] **Norsk Helseinformatikk**, 2015: *Randomiserte, kontrollerte studier- en gullstandard*. Sist endret 17.07.2015. Sist avlest 18.01.2016 fra <http://nhi.no/livsstil/helsetjenesten/den-feilbarlige-medisinen/randomiserte-kontrollerte-studier-23696.html>.
- [51] **Eggen, A. E. & Bakken, K.**, 2010: Kapittel 7.2: *Legemiddelepidemiologi*. I: Eggen, Anne Elise og Bakken, Kjersti (Red): *Samfunnsfarmasi*. Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, Bergen.
- [52] **Binder, T. & 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*. *Neuroendocrinology Letters*, 29(1), 80-86. Hentet fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283247>.
- [53] **Nanovskaya, T., Deshmukh, S., Brooks, M. & Ahmed, M. S.**, 2002: *Transplacental Transfer and Metabolism of Buprenorphine*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, 26-33. Hentet fra <http://jpet.aspetjournals.org/content/300/1/26.full.pdf+html>.
- [54] **McCarthy, J. J., Leamon, M. H., Parr, M. S. & Anania B.**, 2005: *High-dose methadone maintenance in pregnancy: Maternal and neonatal outcomes*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193 (2005), 606-610. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.072.
- [55] **Haug, K., Irgens, L. M., Skjærven, R., Markestad, T., Baste, V. & Schreuder, P.**, 2000: *Maternal smoking and birthweight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking*. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79 (2000), 485-489. doi: 10.1034/j.1600-0412.2000.079006485.x.
- [56] **Helsedirektoratet**, 2010: *Nasjonale faglige retningslinjer for veiing og måling i helsestasjons- og skolehelsetjenesten*. Sist avlest 10.02.2016 fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/236/Nasjonal-faglig-retningslinje-for-veiing-ogmaling-IS-1736.pdf>
- [57] **Regionale legemiddelinformasjonsentre**, 2013: *Barns nevrologiske utvikling når mor har brukt metadon eller buprenorfin i svangerskapet og i ammeperioden*. RELIS database 2013, spørsmål 3258. Hentet fra utskrift 08.10.2015 fra http://relis.no/sporsmal_og_svar/5-3258?source=relisdb.

[58] **Helsedirektoratet**, 2014: *Røyking, snus og graviditet*. Sist oppdatert 14.05.2014. Sist avlest 04.02.2016 fra <https://helsenorge.no/gravid/royking-snus-og-graviditet>.

[59] **Spigset, O.**, 2015: *Interaksjoner*. *Norsk legemiddelhåndbok*. Publisert 11.12.2015. Sist avlest 10.02.2016 fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831?expand=1>.

[60] **Nørgaard, M., Nielsson, M. S. & Heide-Jørgensen, U.**, 2015: *Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy: A Danish Population-Based Study*. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9 (S2), 5-11. doi: 10.4137/SART.S23547.

[61] **Gjersing, L. & Bretteville-Jensen, A. L.**, 2013: *Is opioid substitution treatment beneficial if injecting behaviour continues?*. *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (2013), 121-126. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.022.