

# Metadonbehandling under graviditet och dess effekter på barnet

Bättre än fortsatt missbruk, bör följas av specialiserad mödravårdscentral

På senare år har man i dagspressen kunnat läsa att nyrekryteringen till narkotikamissbruk i Sverige under 1990-talet åter har stigit till 70-talsnivåer efter att ha minskat under mellanperioden [1]. Det rapporteras också om att den vanligaste opiaten heroin, som tidigare uteslutande injicerades, nu är lättåtkomligare genom rökning [2].

En del av den narkotikamissbrukande populationen utgörs av fertila kvinnor. Vid en eventuell graviditet utsätts då även fostret för droger. Hur stor andel av de ofödda barnen i Sverige som under graviditeten exponeras för opiater är en angelägen fråga som vi i dagsläget saknar samlad kunskap om.

Beräffande USA gör Tempel en uppskattning att minst ett barn per 1 000 födda exponeras för opiater intrauterint [3]. Opiaterna passerar placentan och går över till fostret utan svårighet på grund av sin låga molekylvikt. Rapporter om teratogena effekter av opiatexponering in utero har varit mycket sparsamma jämfört med vad som iaktas vid alkoholexponering [4]. Ett flertal studier under 70-talet visade däremot att upprepat intag av heroin under graviditeten leder till hämrad fostertillväxt inkluderande mindre huvudomfång än förväntat [5, 6].

## Metadonets roll under graviditeten

Den syntetiska opiaten metadon utvecklades under 40-talet och kom senare att erbjudas som ett behandlingsalternativ vid svårt heroinberoende eftersom drogen leder till att suget efter kortvariga opiater uteblir då en stabil tolerans byggs upp [7]. Metadon i legal form har sedan 60-talet använts även i vårt land. Verksamheten följer Socialstyrelsens råd (SOSFS 1990:16) och har som mål att missbrukaren under behandlingstiden ska kunna bryta upp från missbru-

ket. Behandlingen tar lång tid och har visat sig vara värdefull även för fertila kvinnor som blivit gravida innan programmet avslutats. Metadon används även i avgiftningssyfte vid svår abstinens på grund av fortsatt opiatmissbruk under graviditeten.

Att metadon liksom heroin går över till fostret blev klarlagt när Blinick och medarbetare visade att drogen kunde mätas i fostervatten, i navelkärlsblod och i nyföddas urin [8]. För att undvika abstinensproblem efter födelsen har nedtrappning och utsättning av metadonet före 32:a gestationsveckan rekommenderats [9]. En förutsättning för lyckad nedtrappning är dock att kvinnan är väl motiverad och kapabel att genomföra behandlingen utan att falla tillbaka i sidomissbruk. Det bör dock påpekas att endast 10 procent av alla som får metadon avslutar behandlingen och först efter fem till åtta år [10].

Fördelen med metadonbehandling under pågående graviditet ur fostrets synpunkt är att skyddet mot upprepade och okontrollerade episoder av abstinens och syrebrist sannolikt blir större med optimalt inställd behandling än utan [11, 12]. Kliniskt har detta kunnat bekräftas genom olika studier där man sett färre komplikationer hos kvinnor som deltar i välkontrollerade metadonprogram under graviditet och förlossning än hos kvinnor med okontrollerat opiatintag under graviditeten [13]. Även fostertillväxten påverkas i gynnsam riktning. Glantz och Woods har sammanfattat data från olika kontrollerade studier och räknat fram att risken för låg födelsevikt hos barnen var drygt 40 procent vid heroinexponering och ca 25 procent vid metadonexponering. Risken för tillväxthämning i de drog fria kontrollgrupperna var ännu lägre, ca 15 procent [14].

Med hjälp av djurexperimentella, molekylära och kliniska studier har många forskargrupper sedan 70-talet belyst effekterna av intrauterin opiatexponering på den växande organismen. Av resultaten framgår att avkommas kropps- och hjärnvikt minskar vid prenatal opiatexponering [15]. Denna effekt tycks vara direkt kopplad till opiatintag och inte en följd av exem-

## Sammanfattat

- Metadonbehandlade gravida kvinnor och deras foster utgör en högriskpopulation.
- Fostertillväxten påverkas under graviditeten, och flertalet barn utvecklar abstinens efter födelsen.
- Svår abstinens hos nyfödda kan behandlas effektivt med morfin administrerat oralt. Behandlingen bör styras med hjälp av en beprövad abstinensskala.
- Även om korttidsprognosen efter metadonexponering tycks vara relativt god i Sverige saknas långtidsuppföljning av barnens utveckling.
- Vården för denna patientgrupp bör ske i samverkan med barnmorska, förlossningsläkare och barnläkare med särskilt kunnande inom drogmissbruk.

pelvis undernäring [16, 17]. Genom att tillföra opiatantagonister kunde Zagon och medarbetare visa att både hjärnans tillväxt och antalet nervceller ökade [18].

När det gäller synaptogenesen av de noradrenerga och dopaminerga systemen har man i experimentella studier även funnit samband mellan prenatal opiatexponering och minskning av dessa system. Många frågor väcks av studier. En fråga är om självadministrering av opiater ökar hos djur som har exponerats prenatalt. Det har spekulerats över denna möjlighet utan att belägg föreligger [19].

## Kortsiktig betydelse för barnets utveckling

Redan i slutet av 1800-talet noterades att nyfödda barn som exponerades för morfin in utero uppvisade liknande symtom som man iakttog hos vuxna när halten av morfin minskade i blodet

## Författare

IHSAN SARMAN

överläkare, med dr, enheten för pediatrik, barnkliniken, Huddinge sjukhus.

E-post: ihsan.sarman@pediat.hs.sll.se

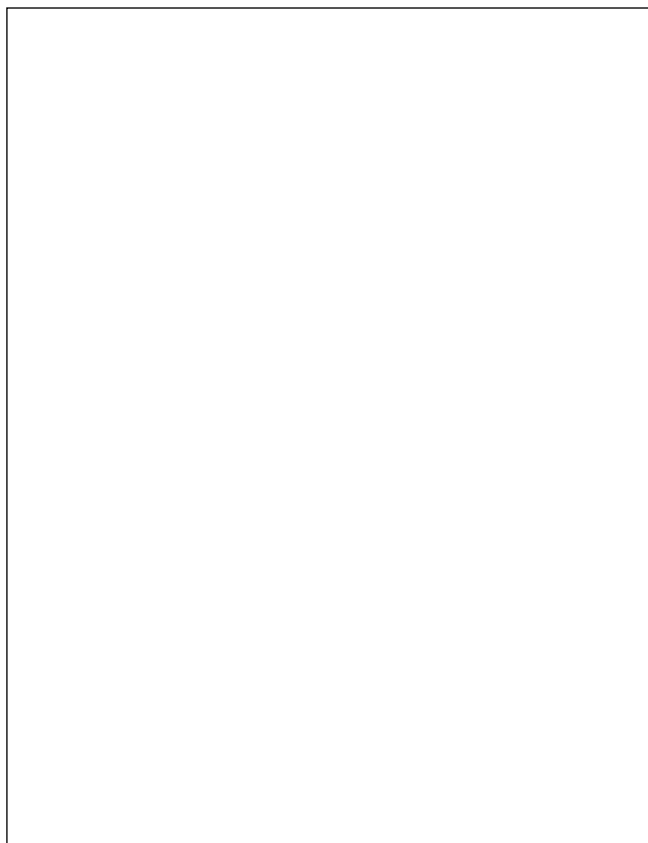
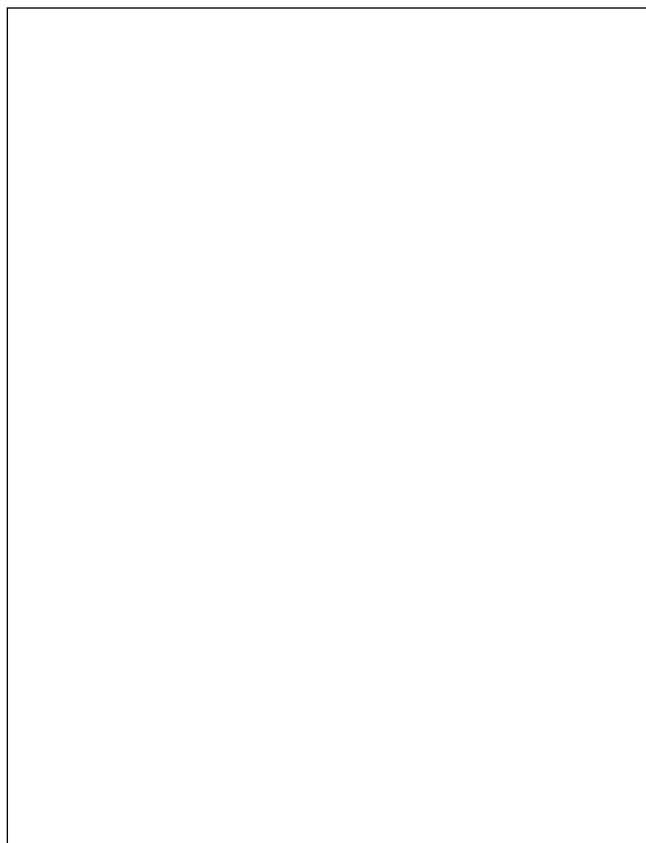


ILLUSTRATION: MONA GRANER



**Figur 1.** Teckningen till vänster visar hur fostret kan te sig under en normal graviditet. Till höger ses ett foster som tänks vara påverkat av metadonexponering. Källa: Harland L. Hur gör man? Stockholm: Familjesociala mottagningen, Huddinge sjukhus, 1996.

[20]. Neonatal abstinens definieras som generaliserade störningar i både det centrala och det autonoma nervsystemet. Detta leder till ökad vakenhet med beteendesymtom som hyperaktivitet, stört sömnmönster och ökad labilitet vid olika sömn-vakenhetsstadier, vilket påvisas i både human- och djurstudier [21, 22]. Barnet blir otröstligt. Störningar i andningsmönstret uppträder i form av periodiska andnings- och apnéepisoder. Störningar i det gastrointestinala systemet med kräkningar och diarré är också mycket vanliga. Barnen visar även uppfödningssvårigheter trots intensivt sugbeteende. Generaliserade kramper uppstår i en frekvens av 2–11 procent [23].

Det har påvisats att abstinenssymtomen uppträder som följd av understimulering av alfa-2-adrenerga receptorer i hjärnan, vars antal ökar när nervcellerna exponeras för opiater [24]. Med metadonbehandling under graviditet uppträder abstinens hos nyfödda barn i 50–90 procent av fallen [25]. Metadonabstinensen kvarstår under betydligt längre tid än heroinabstinensen – i vissa fall upp till ett halvt år – och dess svårighetsgrad är oförutsägbar i relation till den maternella dosen [26–28]. Detta beror på metadonets starka vävnadsbindning; i råttförsök har det visat sig att signifikanta metadonhalter går att finna i olika organ 30 dagar efter födseln [29].

För optimal behandling av abstinens

sen hos det nyfödda barnet har ett bedömningsprotokoll i form av ett poängsystem utarbetats i USA [30]. Det av författaren översatta och redigerade abstinensprotokollet presenteras i Figur 2. Användning av detta möjliggör en objektiv gradering av symtomen och en individuell styrning av behandlingen. Lindriga symtom, som inte uppnår höga poäng på denna skala, kan behandlas konservativt genom skapandet av lugna, tysta och varma omvårdningsbetingelser där man handskas varsamt med barnet. Vid intensivare symtom börjar dock farmakologisk behandling bli aktuell. Om barnet är obehandlat upplever både föräldrarna och vårdpersonalen situationen mycket påfrestande samtidigt som det finns risk för att barnet utvecklar kraftig viktnedgång och kramper. Finnegan och medarbetare föreslår att den farmakologiska behandlingen inleds när medelpoängen av tre på varandra följande abstinensbedömningar överskrider 8.

Abstinensbehandlingen av nyfödda har under årens lopp varierat. När symtomen definierades första gången användes preparat som innehöll opioider, vilket då tycktes vara fysiologiskt riktigt. Man använde en mixtur som bland annat innehöll vattenfritt morfin, kamfer (en CNS-stimulerare), anisolja, bensoesyra, glycerin, opiumalkaloider och alkohol, så kallad paregoric.

I USA finns även god erfarenhet av att använda tinctura opii, som endast in-

nehåller vattenfritt morfin. Senare har andra farmaka som t ex fenobarbital och diazepam tillkommit i behandlingsarsenalen, eftersom missbrukets mönster bland mödrarna med tiden har skiftat från mono- till multidrogranvändning.

Vid jämförelse av behandlingseffekterna av paregoric och fenobarbital hos en population på 153 barn med opiatabstinens, visade det sig att paregoric var lättare att dosreglera [31]. Vid enbart opiatmissbruk kontrollerade paregoric abstinenssymtomen väl hos mer än 90 procent av barnen medan fenobarbital gjorde det hos ca 50 procent. Behandlingstiden med paregoric uppgick i medeltal till tre veckor. Inga kramper noterades bland barnen som fick paregoric, medan kramper förekom hos 7 av 62 barn som behandlades med fenobarbital. Som en möjlig förklaring angavs att fenobarbital, genom enzyminduktion, leder till ökad omsättning och mobilisering av opiaterna från vävnaderna. Resultaten med fenobarbital var däremot bättre vid förekomst av multidrogmisbruk.

Även diazepam har använts vid abstinens men detta rekommenderas inte längre i litteraturen på grund av prepa-

ratets förlängda metabolism hos nyfödda.

Huruvida det föreligger ett samband mellan moderns metadondos och abstinenssymtomens svårighetsgrad hos barnet har också varit föremål för diskussion. Det har tidigare ansetts att en låg maternell dos varit att föredra. Vid metadondoser mindre än 20 mg per dag inträffade knappast någon neonatal abstinens. Senare undersökningar har dock inte kunnat påvisa någon korrelation mellan nyföddas serumnivåer och abstinenssymtomens intensitet. Man fann heller inget samband mellan moderns och barnets metadonnivåer i plasma [32]. Motsatta resultat har dock en studie under 90-talet kommit fram till. Signifikanta korrelationer förelåg mellan moderns dos och plasmanivåer 16 timmar efter partus, mellan moderns plasmanivå post partum och barnets plasmanivå vid 1 dygns ålder och mellan den hastighet med vilken metadon försvann från fostrets blod och de neonatala abstinenssymtomens svårighetsgrad [33].

Det allmänna intrycket av alla dessa fynd kan sammanfattas i att lägre maternella doser är korrelerade till abstinenssymtom av mindre svårighetsgrad. Huvudmålet vid dosreduktion bör ändå vara att modern inte själv riskerar att drabbas av abstinens.

När det gäller amning under pågående metadonbehandling har den amerikanska barnläkarföreningen rekommenderat en gräns på 20 mg metadon per dag [34]. Mätningar av metadon i bröstmjölken under senare år har lett till uppskattningen att bara ca 6 procent av moderns vikt-korrigerade metadondos tas upp av ett ammande barn [35], vilket har lett till en liberalare syn som tillåter amning även vid högre metadonintag under förutsättningen att modern är väl inställd, är HIV-negativ och inte använder andra droger. Amning efter 6 måna-

ders ålder rekommenderas däremot inte eftersom den intagna mjölmängden då blir större.

### Långsiktig betydelse

De flesta långtidsstudier över barnens utveckling sträcker sig från två till fem år. Majoriteten av studierna visar att metadonexponering under graviditet inte leder till motorisk utvecklingsför-sening [36]. Man ser inte heller några signifikanta skillnader i barnens intellektuella och kognitiva funktioner jämfört med kontrollgrupper [37]. Däremot visar studierna att barnens intellektuella utveckling är beroende av uppväxtmiljön. En subgrupp av metadonexponerade barn som växte upp i mycket torftiga miljöer visade en påtagligt försenad mental utveckling. De fungerade mycket sämre än icke metadonexponerade barn i liknande miljöer och sämre

än metadonexponerade barn som växte upp i bättre miljöer [38].

Långtidsstudierna visar ogynnsamma resultat i form av tydliga beteendevikelser under uppväxtåren. Stöd för dessa fynd finns både i human- och djurstudier där den perceptuella förmågan utvecklas sämre. I situationer som kräver motorisk kontroll visar avkomman snarare ökad aktivitet, dålig impulskontroll och kort beständighet i uppmärksamheten. Att ha en störd motorisk kontroll när man utför en uppgift anses vara något som är särskilt besvärande för dessa barn. En snarlik effekt, försämrad förmåga att modulera mål-orienterad aktivitet, har beskrivits bland vuxna råttor som har exponerats för metadon under graviditet [39].

Risken att dö i plötslig spädbarnsdöd

	Tidpunkt	→								
<b>CNS</b>		<b>POÄNG</b>								
<b>Skrik</b>	Högtonad, tröstbar	2								
	Högtonad, otröstbar	3								
<b>Sömn</b>	Sover < 3 t efter mat	1								
	Sover < 2 t efter mat	2								
	Sover < 1 t efter mat	3								
<b>Moro Reflex</b>	Hyperaktiv	2								
	Uttalad hyperaktiv	3								
<b>Tremor</b>	Måttlig, vid störning	1								
	Ökad, vid störning	2								
	Måttlig, utan störning	3								
	Ökad, utan störning	4								
	Rivmärken	1								
<b>Tonus</b>	Förhöjd tonus	2								
<b>Kramper</b>	Myoklona ryckn.	3								
	Gener. kramper	5								
<b>ANDNING</b>										
<b>Gäspning</b>	>3-4 ggr/intervall	1								
<b>Näsa</b>	Nästappa	1								
<b>Nysning</b>	>3-4 ggr/intervall	1								
	Näsvingespel	2								
<b>Takypné (&gt;60 / min)</b>	Utan indragningar	1								
	Med indragningar	2								
<b>GASTROINTESTINAL</b>										
<b>Sugbeteende</b>	Intensiv	1								
<b>Matbeteende</b>	Svårmatad	2								
<b>Kräkning</b>	Uppstötningar	2								
	Kaskad kräkning	3								
<b>Avföring</b>	Lös	2								
	Vattnig	3								
<b>ÖVRIGT</b>										
	Svettning	1								
<b>Feber</b>	37.2- 38.2 ° C	1								
	> 38.2 ° C	2								
<b>Färg</b>	Marmorering	1								
	<b>TOTAL POÄNG</b>									
<b>Dosändring</b>	Höjning ↗									
	Sänkning ↘									
	<b>SIGNATUR</b>									

Figur 2. Abstinensbedömningsprotokoll för nyfödda barn, modifierat efter Finnegan [30].

**ANNONS**

**ANNONS**

ökar också för barn som exponeras för opiater intrauterint. Sökandet efter en förklaring till detta har under senare år alltmer fokuserats på en störd andningskontroll med nedsatt känslighet för koldioxid vid metadonexponering [40].

## HUDDINGESTUDIEN

Uppföljningsstudier av metadonexponerade barn i Sverige är sparsamma. Gravida kvinnor med missbruksproblem i Stockholmsregionen erbjuds sedan 1982 vård på familjesociala mottagningen (FSM) vid Huddinge sjukhus. FSM är en särskild mödravårdscentral (MVC), bestående av ett team med barnmorska, obstetriker, psykiater, kurator och barnläkare som arbetar med det huvudsakliga målet att förhindra missbruksrelaterade fosterskador.

I de första två rapporterna från verksamheten under 1980-talet redovisades tolv barn till heroinberoende kvinnor, varav tre ingick i metadonprogrammet och tre avgiftades med metadon på grund av svårt heroinmissbruk. Andelen barn med svåra abstinenssymtom visade sig vara mycket hög, och beteendestörningar förekom hos mer än hälften av barnen vid 2 års ålder [41, 42]. Sedan dessa rapporter skrevs har vi på FSM sett en ökning av antalet kvinnor som fullföljer en graviditet under pågående metadonbehandling.

Avsikten med denna studie är att beskriva alla metadonbehandlade gravida kvinnor som erbjöds vård på FSM och deras barn under åren 1982–1997.

## Patienter och metod

Studien innefattar 15 kvinnor med totalt 21 graviditeter som resulterade i 22 barn (ett tvillingpar) där alla utom ett föddes vid Huddinge sjukhus. Samtliga graviditeter har kontrollerats på FSM. Uppgifter har hämtats från journalhandlingar och protokoll. Det aktuella hälsotillståndet hos de fem barn som fötts sedan 1995 har bedömts av författaren, som också planerar att följa upp barnens fortsatta utveckling.

## Resultat

När det gäller social bakgrund i sam-

**Tabell I.** Gravida kvinnor som behandlats med metadon vid Huddinge sjukhus under åren 1982–1997. Medelvärden, standardavvikelse (SD) inom parentes.

År	Antal graviditeter	Moderns ålder, år	Högsta metadondos, mg/dag	Metadondos vid partus, mg/dag	
				F	T
1982–1985	2	31,5 (1,5)	35 (5)	32,5 (7,5)	
1986–1989	4	33,5 (2,3)	70 (21,6) <sup>2</sup>	36,3 (9,6)	
1990–1993	8 <sup>1</sup>	33,8 (6,6)	56,7 (21)	35,5 (13,2)	
1994–1997	7	31,1 (2,6)	69,2 (27,6) <sup>2</sup>	52,1 (26,8)	
<b>Totalt</b>	<b>21</b>	<b>33,1 (4,0)</b>	<b>60,3 (24,6)</b>	<b>40,7 (19,6)</b>	

<sup>1</sup>En tvilling

<sup>2</sup>Data saknas i ett fall

band med graviditeterna, uppgav kvinnorna pågående förvärvsarbete i tio studier i två och arbetslöshet i nio fall. Samboförhållanden uppgavs vid 16 graviditeter. Mödrarnas medelålder var 33 år. Under den första hälften av perioden (1982–1989) föddes sex barn, medan 16 barn föddes under den andra hälften (1990–1997). Metadonbehandlingens längd före graviditeten visade stor variation. Vid nio graviditeter hade behandlingstiden varat mer än fem år, vid fyra graviditeter hade den varat 2–4 år och vid sex graviditeter hade behandlingen startats några månader före konceptionen. Vid tre graviditeter fungerade behandlingen som avgiftning efter att hälften av graviditetstiden förflutit under pågående heroinmissbruk.

De metadondoser per dag som mödrarna behandlades med under sin graviditet redovisas i Tabell I, med fördelning över olika tidsperioder. Vid FSM har man under graviditeten eftersträvat att sänka kvinnans metadondos till lägsta möjliga utan att riskera abstinens som kan leda till sidomissbruk. I 13 fall påbörjades sänkningen före 28:e veckan (sju fall före 21:a veckan och sex fall mellan 22:a och 28:e veckan) och i tre fall sänktes dosen först efter 28:e veckan. I 5 fall sänktes metadondosen inte alls och uppgift om sänkning saknas i ett fall. I medeltal sänktes metadondosen för hela gruppen från drygt 60 mg till drygt 40 mg per dag vid partus.

Uppgift om förekomst av sidomissbruk baserades på kvinnans egen berättelse samt urinprov i vissa fall. I nio fall har kvinnan fullföljt graviditeten utan

sidomissbruk, men i tolv fall har fostret exponerats för heroin, hasch eller bensodiazepinpreparat vid ett eller flera tillfällen.

När det gäller nikotinexponering utsattes 19 foster för daglig rökning. Hög konsumtion, dvs mer än tio cigaretter om dagen, förekom i 14 fall och lägre konsumtion, dvs mindre än tio cigaretter om dagen, i fem fall. Ingen konsumtion förekom i det enda tvillingfallet. Uppgift saknades i ett fall.

Förekomst av positiv serologi för infektioner relaterade till missbruk hittades för hepatit B vid nio graviditeter, för hepatit C vid 13 graviditeter (test efter 1990) och för HIV vid tre graviditeter.

**Graviditets- och förlossningskomplikationer.** Hämmad fostertillväxt konstaterades vid åtta graviditeter, och fem av dessa avslutades därför med kejsarsnitt. En kvinna behandlad med in vitro-fertilisering (IVF) hade duplexgraviditet, och i ett fall förelåg sätesbjudning. IVF-behandlingen genomfördes på privat klinik som inte verkade ha invändningar mot den pågående metadonbehandlingen. De övriga graviditeterna var okomplicerade. Totalt förlöstes nio barn med kejsarsnitt.

Endast två barn föddes för tidigt och bägge efter 36 veckors graviditetslängd. Resten föddes efter fullgånngen tid mellan 37 och 41 veckor. Inget barn hade svår asfyxi vid födelsen. Bara ett barn hade låg Apgar-poäng (4 vid 1 min) som förbättrades spontant efter 5 minuter.

Det föddes lika många pojkar som

**Tabell II.** Vården av 22 barn till metadonbehandlade kvinnor, förlösta under åren 1982–1997. Medelvärden, standardavvikelse (SD) inom parentes. F=Fenobarbital. T=Tinctura opii.

År	Gestations-ålder, veckor	Födelsevikt, g	Födelselängd, cm	Huvudomfång, cm	Antal behandlade		Antal barn		Sjukhusvård, dagar
					F	T	Kramper	Symtomfria	
1982–1985	38,5 (1,5)	2 695 (75)	46,5 (1,5)	33,8 (0,3)	2	0	1	0	49 (0)
1986–1989	38,3 (1,1)	2 429 (171)	47,6 (1,0)	32,9 (1,7)	1	0	1	1	12 (6,4)
1990–1993	37,5 (1,3)	2 744 (498)	46,6 (1,9)	33,3 (1,3)	5	0	3	1	23,4 (24,4)
1994–1997	38,3 (1,5)	2 944 (363)	48,4 (1,8)	33,4 (0,8)	1	5	0	1	18,7 (6,9)
<b>Totalt</b>	<b>38 (1,4)</b>	<b>2 746 (424)</b>	<b>47,3 (1,9)</b>	<b>33,3 (1,2)</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>22,2 (18,6)</b>

**Tabell III.** Olika tillväxtparametrar enligt Svenskt tillväxtdiagram för barn efter Karlberg 1979. Värdena anger antal barn och avser åren 1982–1997. SD: Standardavvikelse.

	-3 SD	-2 SD	-1 SD	0 SD/Högre
Födelsevikt	3	7	8	4
Födelselängd	3	8	7	4
Huvudomfång	3	2	11	6

flickor. Uppgifter om barnens tillväxt och vårdbehov efter födelsen redovisas i Tabell II.

Tio barn hade en födelsevikt som låg på -2 SD eller mindre i svenskt tillväxtdiagram för barn enligt Karlberg 1979. Även om man tar hänsyn till den enda tvillinggraviditeten hade nio barn en födelsevikt på -2 SD eller mindre, och inget av dessa var underburet. Samma resultat iaktogs även för födelselängden, där elva barn hade en längd på -2 SD eller mindre. Huvudomfångsmått på -2 SD eller mindre förelåg hos fem barn. Elva barn hade ett huvudomfångsmått som motsvarade -1 SD. Endast sex barn hade ett huvudomfångsmått som hamnade vid medelvärdet eller högre, Tabell III. När man relaterade de individuella huvudomfångsmåtten till födelselängden hade 15 barn ett index som var högre än medelvärdet, men sju barn hade ett index som var mindre än medelvärdet.

**Abstinenssymtom.** Nitton av de 22 barnen utvecklade abstinens inom 72 timmar, majoriteten under det andra dygnet. Sju barn fick konservativ behandling, nio behandlades med fenobarbital och ett barn med diazepam. Sedan 1995 behandlades fem barn med utspädd tinctura opii, 0,04 procent. Doseringen var initialt 0,2 ml var 3:e timme och höjdes med 0,05 ml tills symtomfrihet nåddes (maxdos 1 ml var 3:e timme). Nedtrappning påbörjades efter ca 3 dagar med 0,05 ml per dos, varannan dag. Behandlingen utsattes helt när barnet var stabilt på dosen 0,05 ml var 3:e timme.

Fem barn utvecklade kliniska kramper, detta trots behandling med fenobarbital hos fyra av barnen. Kramperna kontrollerades hos tre barn först efter att en dos opiat (petidin) givits intramuskulärt (detta skedde innan tinctura opii användes). EEG-undersökning utfördes endast hos fem barn och var patologisk hos fyra. Inget barn från gruppen som behandlades med tinctura opii utvecklade kliniska kramper. Den farmakologiska behandlingstiden, medelvärde (SD), var 51,5 (70,5) dagar för nio barn behandlade med fenobarbital och 26,4 (9,9) dagar för fem barn behandlade med tinctura opii. Det fanns ingen tydlig skillnad i behandlingsmönster mellan barn som exponerades för låg re-

spektive hög dos metadon vid partus, Tabell IV.

#### Prognos efter nyföddhetstiden.

Fem barn ammad kort efter födelsen, övriga fick bröstmjölksersättning. Fyra barn placerades i fosterhem och ett barn på akut utredningshem. De flesta placeringarna skedde under 80-talet och endast ett barn placerades efter 1990. Sjutton barn skrevs ut till det biologiska hemmet.

Av tolv barn som sedan 1990 rutinmässigt testats för eventuell maternell hepatit C-smitta har bara ett befunnits vara smittat. Inget barn blev HIV-smittat. Två barn dog i plötslig spädbarnsdöd. Det första, en flicka född 1988 (maternell metadonos max 60 mg och lägst 40 mg per dag) med debut av abstinenssymtom under första dygnet och som behandlades konservativt. Det andra, en pojke född 1997 (maternell metadonos per dag max 55 mg och lägst 30 mg per dag) med symtomdebut vid 36 timmars ålder och som behandlades med tinctura opii i 17 dagar. Båda var höggradigt exponerade för nikotin intrauterint och förlöstes med kejsarsnitt efter 38 veckors graviditet, ingen hade perinatal asfyxi. Det första barnets födelsevikt motsvarade -2 SD, det andra barnets -1 SD. Huvudomfångsmåtten motsvarade +1 SD respektive -1 SD. Båda vårdades elva dagar på sjukhus och skrevs sedan ut i gott allmäntillstånd till hemmet.

Två mödrar dog under barnens spädbarnstid på grund av fortsatt opiatmissbruk.

#### Diskussion

I litteraturen finns ett brett stöd för att graviditet och förlossning förlöper bättre hos metadonbehandlade kvinnor än hos kvinnor som fortsätter med okontrollerat opiatmissbruk [43]. Studien av 21 graviditeter och förlossningar som här redovisas är deskriptiv, men resultatet tillåter ändå att vissa slutsatser kan dras.

Det finns uppenbara vinster med att centralisera vården av gravida missbrukare till högspecialiserad mödravårdscentral där kunskap om missbrukets medicinska och sociala konsekvenser finns samlad och där olika discipliner samarbetar för att förebygga missbruksrelaterade fosterskador.

En annan slutsats är att metadonbe-

**Tabell IV.** Moderns metadonos vid partus i relation till behandling av barnet. Värdena anger antal barn. Siffror inom parentes anger symtomfria barn. F = Fenobarbital. T = Tinctura opii. D = Diazepam. U = Utan farmaka.

Metadonos, mg/dag	Behandlingsmönster			
	F	T	D	U
Låg (20–30 mg)	3	2	1	3 (2)
Hög (>30 mg)	6	3	0	4 (1)
Summa	9	5	1	7 (3)

handlade gravida kvinnor och deras foster trots allt utgör en högriskpopulation jämfört med icke missbrukande gravida kvinnor. Andelen kvinnor som förlöstes med kejsarsnitt var 43 procent i den aktuella populationen, vilket är klart högre än riksgenomsnittet. Sex (29 procent) av kejsarsnitten utfördes på grund av uttalad intrauterin tillväxthämning.

Tänkbara förklaringar är mödrarnas genomsnittligt höga ålder, stora cigarettkonsumtion och tidigare infektioner med hepatit B, C eller HIV samt den psykosociala stress som kan tänkas råda. Ett flertal internationella studier har visat att låg födelsevikt i förhållande till gestationsålder är vanligt hos barn exponerade för opiat intrauterint [44]. Födelsevikt och huvudomfångsmått motsvarande -2 SD eller mindre i förhållande till graviditetslängden förekom hos tio (45 procent) respektive fem (23 procent) av barnen i studien. Men endast tre (14 procent) av dessa kan definieras som lätta för tiden vid födelsen, dvs födelsevikt mindre än -2 SD. Samma andel gäller även för barn som hade ett huvudomfångsmått mindre än -2 SD.

Den här siffran är faktiskt lägre än vad som anges i Glantz och Woods översikt [14]. I litteraturen har också invändningar rests mot sambandet mellan opiatexponering och den låga födelsevikten, då skillnader inte funnits föreligga när man har kontrollerat utfallet för olikheterna i ras, i kvalitet på den erhållna prenatala vården, i maternell utbildningsnivå och i omfattningen av mödrarnas rökning [45]. Den aktuella studien är inte kontrollerad, men ingen raskillnad förelåg mellan mödrarna och alla har fått prenatal vård på en och samma mödravårdsenhet. Om vi betraktar tobakskonsumtionens betydelse som en annan samvarierande faktor, förefaller andelen tillväxthämmade barn ändå vara hög vid jämförelse med medicinska födelseregistret 1995, där andelen anges vara ca 7 procent när det gäller kvinnor som röker mer än 10 cigaretter per dag under sin graviditet [46]. Föreliggande studie ger således kliniskt stöd till tidigare refererade stu-

**ANNONS**



dier där metadonet visade sig ha en negativ inverkan på celltillväxten.

Inget av de metadonexponerade barnen i studien visade missbildningar och inget hade perinatal asfyxi. Däremot var morbiditeten hög; 86 procent visade abstinenssymtom, 64 procent behövde farmakologisk behandling och ett barn smittades med hepatit C.

Även mortaliteten på grund av plötslig spädbarnsdöd var hög, en frekvens på 9 procent. Den dagliga metadondos som mödrarna till dessa två barn intog var inte extremt hög; tvärtom drabbades barn till kvinnor som intog betydligt högre doser inte av plötslig spädbarnsdöd. Populationsbaserade studier anger en hög risk för plötslig spädbarnsdöd hos barn exponerade för droger intrauterint, en incidens på 5,8/1 000. Risken är störst vid metadonexponering (riskkvot 3,6), följt av heroin- respektive kokainexponering [47].

Finnegan angav utifrån en översikt av 5 icke populationsbaserade studier en incidens av plötslig spädbarnsdöd på 2,1 procent hos barn som exponerats för metadon intrauterint. I en av studierna är frekvensen av plötslig spädbarnsdöd så hög som 21,4 procent, (3 av 14 barn) medan Finnegan själv fann en frekvens på 1,4 procent i en egen studie (5 av 349 barn) [48]. Dessa resultat utesluter således inte möjligheten att den höga andelen plötslig spädbarnsdöd i vårt material kan förklaras av slumpen. Något annat samband framkommer inte vid närmare analys, då hela materialet sannolikt är för litet. Man bör däremot ta risken för plötslig spädbarnsdöd i denna grupp på allvar och förse barnen med apnéalarm i hemmet efter noggrann föräldrainformation.

I studien redovisas också de första erfarenheterna av behandling med tinctura opii i Sverige vid neonatal metadonabstinens. Resultaten pekar entydigt på att behandlingen är effektiv vid påtagliga symtom. Barnen blev snabbt symptomfria och ingen utvecklade kramper. Vi fann också att användningen av abstinensskalan är ett bra verktyg för inledning och nedtrappning av den farmakologiska behandlingen.

Erfarenheter av långtidseffekter på svenska barn exponerade för metadon under graviditet saknas. För majoriteten av barnen i denna studie (födda före 1995) har hälsokontrollerna skett i öppenvården varför en samlad översikt inte finns. Erfarenheter från USA visar att metadonexponerade barn har en hög sårbarhet och att deras mentala status påverkas när omgivningsbetingelserna icke är optimala. Slutsatsen bör därför vara att barnen och deras vårdare behöver extra stöd i syfte att förbättra tidig kommunikation och kognitiv utveckling. Önskvärt vore att dessa till antalet

få barn erbjuds uppföljning hos specialistbarnläkare med särskild kompetens inom området. Detta är en viktig förutsättning för att kunna ge optimalt stöd till barnet och familjen samt för att samla väsentliga erfarenheter. För barn som är födda efter 1995 planeras en långtidsuppföljning vid mottagningen på barnkliniken, Huddinge sjukhus.

Behandling med metadon under graviditet innebär för fostret att dess icke färdigutvecklade centrala nervsystem utsätts för opiater under lång tid utan att långtidseffekterna är helt klarlagda. Fertila kvinnor som behandlas med metadon bör därför starkt rekommenderas att vänta med graviditet tills programmet är avslutat och att välja att bli gravid i en fas i livet då total drogfrihet råder. När en graviditet ändå uppstår finns för närvarande inget bättre alternativ än att försöka minska metadondosen och överväga att avsluta behandlingen före slutet av graviditeten för att undvika abstinens hos det nyfödda barnet. Detta under förutsättning att man inte riskerar återfall i opiatmissbruk. Alternativa farmaka utvecklas för närvarande i USA. Det rapporteras om försök med syntetiska enkefalinanaloger med begränsad passage genom placenta och andra opiatanaloger med uttalad receptorspecificitet och som saknar bieffekter hos foster [49].

I avvaktan på säkrare kunskaper om metadonets långtidseffekter på barnen förtjänar också Loretta Finnegan, verksam i Philadelphia och nestor i arbetet med gravida missbrukande kvinnor, att citeras: »Trots de senaste decenniernas förbättrade medicinska vård av drogberoende patienter, finns det alltjämt mycket kvar att lära om drogernas effekter. Även metoderna för prevention och behandling behöver studeras ytterligare» [50].

## Referenser

2. Tops D, Silow M. En ny generation heroinmissbrukare i Malmö. »Det finns inget rökheroin». Meddelanden från socialhögskolan. Lunds Universitet 1997: 10.
6. Hans SL. Developmental consequences of prenatal exposure to methadone. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 562: 195-207.
9. Kaltenbach K, Silverman N, Wapner R. Methadone maintenance during pregnancy. *NIDA Res Monograph* 1989; 95: 173-90.
12. Umans JG, Szets HH. Precipitated opiate abstinence in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 441-4.
14. Glantz JC, Woods JR Jr. Cocaine, heroin, and phencyclidine: obstetric perspectives. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 279-301.
17. Kornblum HI, Loughlin SE, Leslie FM. Effects of morphine on DNA synthesis in neonatal rat brain. *Dev Brain Res* 1987; 31: 45-52.
19. Kuhn CM, Windh RT, Little PJ. Effects of perinatal opiate addiction on neurochemical development of brain. In: Miller MW, ed. *Development of the central nervous system:*

*Effects of alcohol and opiates.* New York: Wiley-Liss, 1992; 341-61.

28. Finnegan LP, Kaltenbach K. The assessment and management of neonatal abstinence syndrome. In: Hoekelman RA, Friedman SB, Nelson N, Seidel HM, eds. *Primary pediatric care.* 2d ed. St Louis: Mosby, 1992.
34. Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989; 84: 924-36.
42. Bohlin AB, Larsson G, Tunell R. Abstinenssymtom och beteendestörningar hos barn vars mödrar tagit heroin/metadon under graviditeten. *Läkartidningen* 1985; 82: 2697-700.
45. Lifschitz MH, Wilson GS, Smith EO. Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. *Pediatrics* 1985; 75: 269-74.
48. Pathophysiological and behavioural effects of the transplacental transfer of narcotic drugs to the fetuses and neonates of narcotic dependent mothers. In: Finnegan LP. *Bulletin on narcotics.* New York: United Nations, 1979 vol XXXI, Nr 3 & 4: 1-58.
49. Medications development for the treatment of pregnant addicts and their infants. *NIDA Res Monograph* 1995; 149: 1-235.

Den fullständiga referenslistan finns på: [www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm](http://www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm)

## Summary

**Methadone treatment in pregnancy and its effect on the child  
Better than continuing drug abuse, and should be monitored at a specialized antenatal care center**

Ihsan Sarman

*Läkartidningen* 2000; 97: 2182-90.

Observations concerning methadone treatment in 21 pregnancies of drug addicted women in Stockholm between 1982 and 1997 are presented. Fourteen per cent of new-born infants were small for gestational age, with head circumference less than -2 SD. None had congenital malformations, but neonatal abstinence occurred frequently. Mortality due to sudden infant death syndrome was also high. Five infants with severe neonatal abstinence were successfully treated with tinctura opii. It is essential that antenatal care for drug addicted pregnant women and subsequent care for their infants are concentrated at units in which a midwife, an obstetrician and a pediatrician with specific competence in drug abuse during pregnancy cooperate.

*Correspondence:* Ihsan Sarman, Department of Pediatrics, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.

*E-mail:* [ihsan.sarman@pediat.hs.sll.se](mailto:ihsan.sarman@pediat.hs.sll.se)