



<b>Titel:</b>	Neonatale Abstinenser
<b>Forfattergruppe:</b>	Marcella Broccia, Inge Elisabeth Brogård Lund, Nete Lundager Klokke Rausgaard, Maria Simonsgaard, Jennifer Vikre-Jørgensen, Rikke Wiingreen
<b>Godkendt høring:</b>	DSOG
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neonatal udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Marcella Broccia, marcellabroccia@hotmail.com

## Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	1
Baggrund.....	2
Symptomer og sekundære tilstande.....	2
Differentialdiagnoser.....	3
Fødslen og indlæggelse af barnet til abstinensobservation .....	3
Abstinensobservation .....	4
Behandling .....	6
Udskrivelse .....	7
Diagnosekoder .....	8
Referencer.....	9
Interessekonflikter .....	15
Appendiks.....	16
1. Finnegan abstinensscore .....	17
2. Vejledning for observation af neonatale abstinenser.....	18
3. Rus- og lægemiddelbeskrivelse – prænatal eksponering .....	18
Alkohol.....	19
Amfetamin og metamfetamin.....	19
Barbiturater .....	19
Benzodiazepiner.....	19
Cannabis .....	20
Kokain .....	20
Methylphenidat.....	20
Nikotin.....	20
Opioider .....	21
SSRI .....	21
4. Præparatbeskrivelse – NAS behandling .....	22
Methadone.....	22
Buprenorphine .....	22
Chlorpromazine.....	22
Clonidine .....	22
5. Forekomst af NAS .....	22
6. Naloxon .....	23
7. Abstinensobservationsvarighed.....	23
8. Non-farmakologisk behandling .....	24
9. Amning, links .....	24
10. Algoritmer.....	25

## Baggrund

Traditionelt dækker Neonatalt Abstinens Syndrom (NAS) begrebet over abstinenser efter prænatal eksponering med opioider. I denne retningslinje defineres NAS som en klinisk diagnose, som skyldes et abrupt ophør af en længerevarende prænatal eksponering for afhængighedsskabende medicin, alkohol, nikotin eller andre rusmidler (1). Diagnosen stilles på baggrund af rusmiddelanamnese eller verificeret eksponering, objektive fund og evt. positiv urinscreening for rusmidler.

Risikoen for udvikling af NAS afhænger af varigheden af eksponering, den akkumulerede dosis (2), metaboliseringssevnen hos mor og barn (3) samt genetiske (4,5) og epigenetiske faktorer (3,6). Risikoen øges derudover ved samtidig prænatal eksponering for SSRI, benzodiazepiner (6), tobak (6), psykofarmaka (2) og antiepileptika (Lyrica) (2,7,8-10).

### Forekomst

Globalt ses i disse år en stigende incidens af registrerede NAS-tilfælde (11), som bl.a. menes at være associeret til ”opioid-epidemien”, hvor flere gravide behandles med opioider for kroniske smerter (12,13). Ligeledes ser vi i Danmark en stigning af registreringer korreleret til etableringen af de regionale Familieambulatorier (14). For yderligere, se appendiks 5 – ”Incidens af NAS-tilfælde”

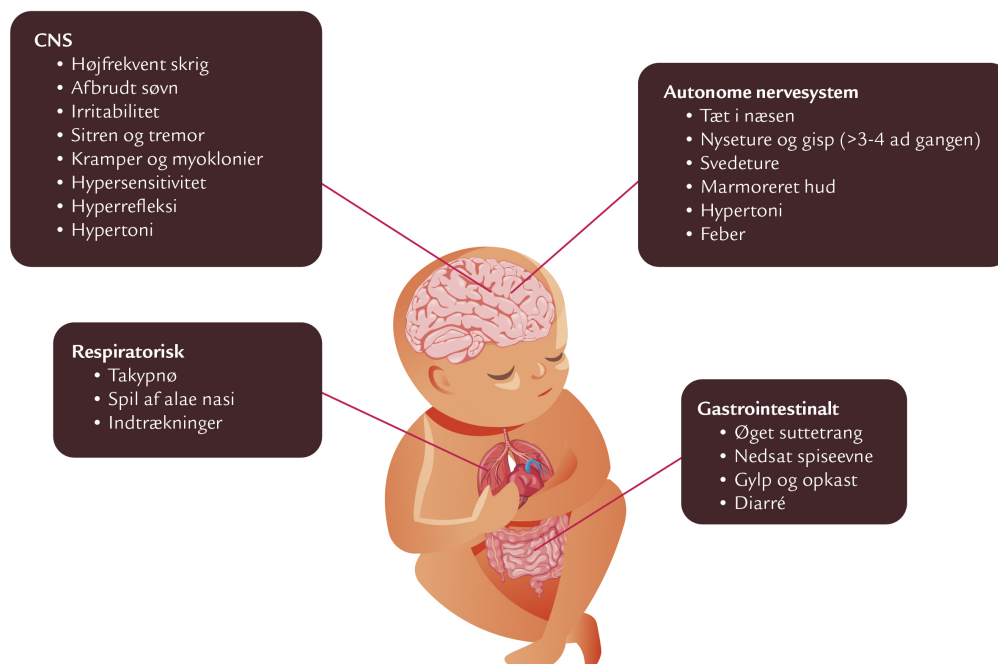
### De Regionale Familieambulatorier

De Regionale Familieambulatorier varetager en tværfaglig svangreomsorg for gravide med forbrug af alkohol, rusmidler og afhængighedsskabende medicin. Derudover varetages i nogle ambulatorier opfølgning af prænatalt eksponerede børn. Formålet er at forebygge fosterskader forårsaget af rusmidler eller medikamenter samt iværksætte en tidlig indsats overfor børnene, som foruden ovenstående er i øget risiko for en opvækst med dårlig trivsel, omsorgssvigt og overgreb. Familieambulatorierne består af obstetrikere, pædiatere (ikke på Sjælland), jordemødre, psykologer og socialrådgivere og har et tæt samarbejde med den primære social- og sundhedssektor.

## Symptomer og sekundære tilstande

NAS opstår typisk i de første levedøgn og skyldes primært dysregulation af CNS og gastrointestinal-kanalen. For tidligt fødte børn har en lavere risiko for at udvikle NAS (15-17), muligvis grundet cerebral umodenhed, lavere total eksponering og mindre fedtprocent (nedsat deponeringsvolumen) (18).

**Figur 1.** Neonatale abstinenssymptomer fra det centrale og autonome nervesystem, lunger og mave-tarmsystemet.



**Kramper**

Kramper er observeret blandt 2-11 % af nyfødte med NAS (opiodeksponerede) (19,20). Krampedebut var hyppigst i 2.-3. levedøgn (spændvidde 1-16 levedøgn) (20).

**Manglende trivsel og dehydrering**

Hyppig afføring, opkast, øget metabolisme og nedsat spiseevne med dårlig muskelkoordination kan medføre dehydrering, væggtab og manglende vægtøgning.

**Komorbiditet**

Børn som er prænatalt eksponerede for tobak, alkohol, rusmidler og/eller afhængighedsskabende medicin har en øget risiko for SGA, mikrocefali, for tidlig fødsel, kongenitte infektioner (herunder klamydia, gonoré og syphilis), misdannelser samt medfødte alkoholskader (16,21,22).

**Differentialdiagnoser****Hyperthyreodisme**

- Tjek, om barnet har fået taget PKU (undersøger TSH) og maternel thyreoidea sygdom.

**Elektrolytforstyrrelser**

- Vær særlig opmærksom på  $Ca^{2+}$  og  $Mg^{2+}$

**Neonatal sepsis**

Symptomer på NAS kan minde om neonatal sepsis, hvorfor barnet skal behandles på mistanke om neonatal sepsis, hvis der er klinisk mistanke herom. Infektionssygdomme er hyppigere blandt misbrugere, derfor har nyfødte af misbrugere en øget risiko for neonatal sepsis.

**Prænatal eksponering for SSRI, antiepileptika og antipsykotika**

Nyfødte eksponerede for SSRI i 3. trimester har risiko for seponeringssymptomer. Hyppigt observeret symptomer er uro, tremor og hypertoni. Aftager typisk spontant i løbet af 4-5 dage. Se mere om SSRI i appendiks 3.

Der er beskrevet ikke-behandlingskrævende symptomer efter prænatal eksponering for antiepileptika og antipsykotika.

**Andre differentialdiagnoser**

Hypoglykæmi, kramper, respiratorisk distress syndrom og hypoxisk iskæmisk encefalopati (typisk forudgået af asfyksi, intrauterint eller ved fødslen). Relevante undersøgelser er UL cerebrum og gas-tal inkl. laktat og BS.

**Fødslen og indlæggelse af barnet til abstinensobservation****Præ-tilsyn, neonatologisk samtale før indlæggelse**

Ved forventeligt længere forløb på neonatalafdelingen anbefales præ-tilsyn med information om forventeligt forløb og visning af afdelingen.

**Hvem skal indlægges til abstinensobservation?**

Alle nyfødte, som inden for de sidste 2 uger før fødslen har været eksponerede for alkohol, rusmidler eller afhængighedsskabende medicin, skal abstinensobserveres på neonatalafdelingen (se Tabel 1). Ved tvivl kontaktes vagthavende neonatologisk bagvagt. Cannabiseksponerede nyfødte indlægges direkte på barselsgangen som alle andre nyfødte uden abstinensobservation, men skal ved symptomer (oftest sløvhed med spiseproblematik og muligt sondebehov) have pædiatrisk tilsyn.

Ved forventet dårligt barn skal der være en pædiater på stuen ved fødslen. Alle nyfødte med risiko for abstinensudvikling skal tilses af en pædiater og indlægges til abstinensobservation indenfor 4 timer efter fødslen.

**Rusmiddel- og tobaksanamnese**

Spørg ind til: mængde, frekvens og forbrugsmønster før og efter erkendt graviditet samt i tiden op til fødslen. Ved forløb i Familieambulatoriet er forbruget typisk afdækket. I nogle tilfælde opgiver kvinderne en større eksponering efter fødslen end tidligere angivet, hvorfor en ny optagelse af rusmiddelanamnese er meningsfuld.

NB: Forbrug af tobak, alkohol, rusmidler og afhængighedsskabende medicin under graviditeten er tabuiseret og underrapportering er en velkendt problematik. En "ikke-dømmende" og "ikke-stigmatiserende" tilgang anbefales.

### Opstart hypoglykæmi-regime

Alle børn som indlægges til abstinensobservation skal opstartes i lavrisiko hypoglykæmi-regime jf. DPS retningslinje om hypoglykæmi. Flere studier har vist en øget forekomst af hypoglykæmi blandt nyfødte med NAS på 8 - 23 % (23-26).

### Infektionsstatus

Status for hepatitis B-antigen, hepatitis C-antistof og HIV-antistof noteres i indlæggelsesjournalen. Er prøverne ikke taget i graviditeten, bestilles prøver på mor eller barnet.

### Urinscreening for rusmidler

Urinscreening er standard procedure. Er screeningssvar ældre end 2 uger fra før fødslen eller manglende, foretages screening på mor eller barn (vha. urinpose) umiddelbart efter fødslen. Positiv urinscreening sendes til konfirmatorisk test. Urinscreening identificerer kun nyligt forbrug. Tidsrammen for detektion afhænger af rusmidlets halveringstid.

### Naloxon

Ved respirationsinsufficiens på fødestuen anbefales maskeventilation og evt. intubation. I enkelte tilfælde kan der med forsigtighed og af neonatologisk speciallæge gives naloxone 0.01mg/kg. Obs. risiko for abstinenskrampe. Naloxon kan gives i.v. eller endotrachealt i samme dose. Til velperfunderede nyfødte kan naloxon gives i.m. eller s.c.. Gives efter etableret maskeventilation. Den nyfødtes respiration skal efter naloxonindgift observeres tæt, grundet risiko for relapse. Gentagen indgift kan være nødvendig. Naloxon er traditionelt kontraindiceret. For uddybning se appendiks 6. Naloxon.

**Forsigtighed: Brug af naloxon ved neonatal genoplivning hos prænatale opioid eksponerede børn kan udløse akut udvikling af abstinenskrampe.**

### Amning

Anbefalinger vedrørende amning afhænger af rus-/lægemidlet og dosen, se relevante links i app. 9. Råd om amning afventes til svar på urin-screening, såfremt allerede kendt eksponering ikke er kontraindiceret. Ønsker en mor at amme sit barn mod givet råd, kan dette ikke hindres. Amning mod givet råd er bekymrende og skal medføre en underretning iht. Servicelovens §153.

### Mor-barn-observation

Plejepersonalets mor-barn-observationer på barselsgangen og neonatalafsnittet kan ikke anvendes som juridisk dokumentation og en evt. erstatning for forældrekompetenceundersøgelse i kommunalt regi. Ved bekymring, foretages underretning jf. Servicelovens §153. Neonatalafdelingen kan udarbejde en skriftlig tilkendegivelse i form af en lægelig statuserklæring omhandlende familiens situation, barnets specielle behov og hvordan forældrene er i stand til at varetage disse.

## Abstinensobservation

Starttidspunktet, længden og alvorligheden af NAS afhænger af typen af rusmiddel, dets mønster, mængde, halveringstid, receptor-bindings-kapacitet, receptor-affinitet, placenta-transferens, stoffets farmakologiske egenskaber samt tidspunkt for maters sidst indtagne dosis.

### Abstinensscore

Der findes forskellige abstinensscoreingsskemaer, der alle er udviklet til at beskrive sværhedsgraden af symptomer (27-29) på baggrund af prænatal eksponering for opioider. Anvendeligheden til at vurdere abstinenser efter anden eksponering kan således være kompromiteret.

Finnegan-scoren anbefales (appendiks 1) (30). Finnegan-scoren er udviklet til nyfødte født til termin, i mangel af bedre anvendes scoren også til for tidligt fødte med visse forbehold, se appendiks 2.

Første score skal ske senest 4 timer efter fødslen. Herefter scores hver 3. eller 4. time, tilpasset måltidstiderne og altid efter et måltid. Har barnet en enkelt score på  $\geq 8$ , skal der efterfølgende scores hver 2. time i 24 timer efter sidste score på  $\geq 8$ . Når barnets score er  $< 8$  i 24 timer, scores igen hver 3. eller 4. time efter et måltid.

Se vejledning for observation af neonatale abstinenssymptomer, appendiks 2.

Observationsperiodens varighed ved et ikke-behandlingskrævende barn afhænger af den prænatale eksponering, se tabel 1. Udvikler barnet ikke behandlingskrævende abstinenser inden for observationsperioden, kan barnet udskrives, hvis dets tilstand i øvrigt tillader det.

Opstartes behandling, skal barnet scores i hele perioden samt to døgn efter seponering af medicin, ved eksponering for metadon eller buprenorfin dog tre døgn efter seponering.

**Tabel 1.** Oversigt over abstinensobservationens varighed og forventelige forløb afhængigt af prænatal eksponering. Ved tvivl kontakt neonatologisk bagvagt. Se tabel med referencer i appendiks 7.

Eksposering	Abstinensobservati ons varighed, dage	Typisk symptom debut, dage efter fødslen	Halveringstid, timer	Varighed ved behandling, dage	Sværhedsgrad
<b>Opioider</b>					
Buprenorphine	5	1 – 3	20 – 36	> 28	Moderat - alvorlig
Heroin	5	0 – 2	2 – 4	8 – 10	Mild - moderat
Kodein	5	0 – 1	2 – 4	7 – 21	Mild - moderat
Methadon	7	2 – 7	22 (15-60)	> 30	Moderat - alvorlig
Morfin	5	1 – 3	2 – 8	>10	
Oxycodon	5	0 – 2	3		
Tramadol	5	0 – 2	5 – 6		
<b>Non-opioider</b>					
Alkohol	3	0 – 1	4 – 5	5 – 7	Mild
Amfetamin	5	0 – 2	7 – 34	6	Mild
Barbiturater	14	1 – 14	53 – 118	> 30	Mild - alvorlig
Benzodiazepin	12	0 – 12	2 – 250	14 - 60	Mild - moderat
Kokain	5	0 – 3	0.5 – 2		Mild
Metamfetamin	5	0 – 1	9 - 24	7 – 10	

### Score og måltider tilpasses

Måltiderne tilpasses så vidt muligt scoringstidspunkterne for ikke at vække barnet unødigt. Scores hver 2. time, sættes måltider til x12 dgl., mens et mindre påvirket barn, der kan spise x 8 dgl., scores hver 3. time.

Alle børn skal scores ca. ½ time EFTER et måltid, da både sult og gylp kan give en misvisende høj score. Scorer barnet på gylp, gives måltider x12 dgl. og scores enten hver 2. eller 4. time

### Præmature børn

Særlige forhold gør sig gældende for abstinensscore af præmature:

- Søvn: Ingen søvn mellem måltiderne giver 3 point, mens søvn < 1 time mellem måltid giver 2 point.
- Mad: Et barn med sonde pga. præmaturitas skal ikke scores for dårlig spisning.
- Respirationsfrekvens: Anden årsag til høj respirationsfrekvens skal udelukkes.

### Drastigt fald eller stigning i abstinensscore

Et barn, som udviser et drastigt fald eller stigning i abstinensscore, skal mistænkes for CNS-depression sekundært til centraltvirkende stoffer eller anden sygdom. Tag  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , gas-tal, BS, infektionstal og laktat. Puls og respirationsfrekvens måles hver time, og temperatur hver 4. time, indtil tilstanden er stabiliseret. Evt. UL-cerebrum.

### Late-onset abstinenser

Der er fra en ældre kausistik beskrevet sen debut af NAS i 2.-4. leveuge, primært efter prænatal eksponering for metadon. Her var symptomer som irritabilitet og tremor dominerende, kramper forekom ligeledes. Late-onset abstinenser er associeret til føtal akkumulation og slow metabolizers (31).

## Behandling

Non-farmakologiske tiltag initieres ved indlæggelsen som præventive tiltag mod udvikling af NAS. Først når den non-farmakologiske behandling er adækvat, overvejes opstart i farmakologisk behandling ved manglende abstinenskontrol.

### Non-farmakologisk behandling

Formålet med non-farmakologisk behandling er at minimere stimuli fra omgivelserne (32) – se appendiks 8.

Det anbefales at:

- barnet får enestue,
- talen holdes lav,
- barnet skærmes for lys,
- barnet svøbes,
- der anvendes ”bønne-pude” ved uro.

### Farmakologisk behandling

#### Præparatvalg

Den farmakologiske behandling retter sig mod minimering af akutte abstinenssymptomer og opstartes ved høj Finnegan-score trods adækvat non-farmakologisk behandling. Traditionelt er præparatvalget enten specialfremstillet opiums- eller morfinmikstur og/eller fenemal afhængigt af det prænatale eksponerede rusmiddel/medikament. Som udgangspunkt opstartes altid i opium- eller morfin-behandling, fraset ved udelukkende eksponering for cannabis, bezodiazepiner, barbiturater, anti-epileptika eller alkohol, hvor der opstartes fenemal-behandling. Ved eksponering for blandingssmisbrug/-forbrug, hvori opiater indgår, opstartes i opiums- eller morfinmikstur. Såfremt abstinenserne ikke kan kontrolleres med opiums- eller morfinmikstur (tabel 2 eller tabel 3, trin 4,), suppleres behandlingen med fenemal (start på trin 1, tabel 4). Fenemal dæmper CNS-irritabilitet, men har ingen effekt på gastrointestinale symptomer.

Medicinadministration *må ikke* forskydes mere end 30 minutter i forhold til det ordinerede tidspunkt grundet risiko for gennembrudsabstinenser - det medfører højere score med muligt behov for øgning i medicin dosis og forlænget indlæggelsestid.

#### Opstart medicinsk behandling

Behandling opstartes, altid på trin 1 jf. tabel 2 eller 3, når:

- 3 på hinanden følgende scores er  $\geq 8$  i gennemsnit, eller
- 2 på hinanden følgende scores er  $\geq 12$  i gennemsnit, eller
- 1 score er  $\geq 17$

Ved udvikling af behandlingskrævende abstinenser er behov for kontrol BS, elektrolytter, CRP og UL af cerebrum en klinisk vurdering.

#### Optrapning af medicin uden påbegyndt nedtrapning

Medicinen øges trinvis, jf. tabel 2 eller 3, når:

- 3 på hinanden følgende scores er  $\geq 8$  i gennemsnit, eller
- 2 på hinanden følgende scores er  $\geq 12$  i gennemsnit, eller
- 1 score er  $\geq 17$

Ved høj score, jf. ovenfor, trods opium- eller morfin-behandling trin 4, suppleres med samtidig opstart af fenemal-behandling på trin 1. Fenemal øges trinvis ved høj score jf. ovenfor.

**Tabel 2.** Opium-doseringsskema ved prænatal eksponering for opioider.

Trin	Score	Opium: Oral opløsning 4 mg/ml
1	Startdosis	3,2 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
2	Øg til trin 2 hvis høj score på trin 1 dose	4,8 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
3	Øg til trin 3 hvis høj score på trin 2 dose	6,4 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
4	Øg til trin 4 hvis høj score på trin 3 dose	8,0 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.

I.v. dosering ordineres i mg morfin. OBS! mg opium og mg morfin svarer ikke til hinanden (1 mg opium = 0,1 mg morfin). Vigtigt ved overgang fra peroral opium til i.v. morfin og omvendt.

**Tabel 3.** Morfin-doseringsskema ved prænatal eksponering for opioider. Der er ikke ækvivalens mellem opium og morfin ved de høje trin (ikke en fejl).

Trin	Score	Morfin: Oral opløsning 0.4 mg/ml
1	Startdosis	0.32 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
2	Øg til trin 2 hvis høj score på trin 1 dose	0.36 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
3	Øg til trin 3 hvis høj score på trin 2 dose	0.40 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
4	Øg til trin 4 hvis høj score på trin 3 dose	0.44 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.
5	Øg til trin 5 hvis høj score på trin 4 dose	0.48 mg/kg/døgn fordelt på 6 doser p.o.

**Tabel 4.** Fenemal-doseringsskema ved prænatal eksponering for benzodiazepiner, barbiturater, alkohol og cannabis.

Trin	Score	Fenemal 10 mg/ml
1	Startdosis	Mætningsdosis 10 mg/kg/dosis p.o. eller i.v. (5 mg/kg p.o. eller i.v. kan gentages x 2 ved manglende effekt). Derefter 6 mg/kg/døgn p.o. fordelt på 2 doser
2	Øg til trin 2 hvis høj score på trin 1 dose	8 mg/kg/døgn p.o. fordelt på 2 doser
3	Øg til trin 3 hvis høj score på trin 3 dose	10 mg/kg/døgn p.o. fordelt på 2 doser
4	Øg til trin 4 hvis høj score på trin 3 dose	12 mg/kg/døgn p.o. fordelt på 2 doser

#### Nedtrapning og seponering af medicin

- Påbegynd nedtrapning, ved stabil score < 8 i 48 timer, med 10% reduktion af udgangsdosis. Behandles der med både opiums- eller morfinmikstur og fenemal, nedtrappes begge medikamenter samtidigt.
- Forsæt nedtrapning, ved stabil score < 8 i 24 timer, med 10% reduktion af aktuel dosis. I sidste del af udtrapningen kan der være behov for en 5% reduktion af aktuel udgangsdosis.
- Seponering:
  - Opium oral opløsning (4 mg/ml) trappes ned til 0,5 mg x 4, herefter 0,5 mg x 2 og da seponering.
  - Fenemal trappes ned til 0,5 mg x 2 og da seponering.
- Ved recidiv af abstinenssymptomer (høj score), øg da dosis til sidste dosering før nedtrapning i 24 timer.

Efter medicinseponering skal barnet abstinensscores i to døgn inden udskrivelse, dog i tre døgn ved prænatal eksponering for methadon eller buprenorphine.

#### Sat- og puls-mornitorering

Børn i abstinensbehandling monitoreres med min. saturationsovervågning pga. risiko for kramper, CNS-depression og medicin-overdosering.

#### Opkast efter p.o. morfin

- Stor opkast inden for 10 min: Giv en fuld ny dosis.
- Stor opkast inden for 10-30 min: Giv ½ dosis.
- Stor opkast efter 30 min: Giv ikke yderligere i denne omgang,

#### Abstinenskrampe-behandling

Abstinenskramper er den mest livstruende komplikation til NAS. Krampetilfælde af anden årsag end abstinenser skal udelukkes på vanlig vis jf. lokal neonatal krampe instruks.

- Opioid-abstinenser: Bolus morfin 0,1mg/kg i.v. eller p.o.. Øg dosis eller opstart behandling jf. tabel 2.
- Non-opioid-abstinenser behandles jf. lokal neonatal krampe instruks.

## Udskrivelse

Et barn, som er i trivsel og ikke udviser behandlingskrævende abstinenser efter observationsperioden, kan overflyttes til barselsgangen eller udskrives til hjemmet med information om at barnet kan være præget af let irritabilitet, hypertoni, søvnforstyrrelser og tremor i uger til måneder efter endt behandling, samt risiko for late-onset abstinenser ved eksponering for metadon.

OBS. ved prænatal eksponering for alkohol er barnet i risiko for at have medfødte alkoholskader, se DPS retningslinje om FASD (21). Inden udskrivelsen skal der foretages øjenundersøgelse (inklusive øjenbaggrund), udvidet hørescreening, UL-cerebrum, ekg og ekkokardiografi samt opfølgning ved Familieambulatoriet om muligt, neonatalafdelingen eller neuropædiater.

Det anbefales at børn prænatal eksponerede for øvrige rusmidler og afhængighedsskabende medikamenter følges i Familieambulatoriets opfølgningsprogram så vidt muligt.

### Underretning

Kommunen bør, fra neonatal afdelingen, være underrettet om barnets indlæggelse ved behandlingskrævende abstinenser som standardprocedure. Dette af hensyn til opmærksomhed på sekundære følgetilstande samt aktuelt behov for omsorg og støtte. Øvrig underretning som vanligt iht. Servicelovens §153. .

Et barn med NAS eller kendt prænatalt eksponering for alkohol, rusmidler eller afhængighedsskabende medicin er i en gruppe med øget risiko for truet trivsel, udvikling og helbred. Fostre og nyfødte betragtes som sårbare og udsatte i det omfang, forældrene er det (33). Har forældre et misbrug er det en alvorlig trussel for børns udvikling og trivsel - risikoen for vanrøgt og mishandling er øget (33). Barnets belastningsgrad stiger eksponentielt med antallet af risikofaktorer såsom; forældre med psykisk sygdom, nedsatte mentale ressourcer, vold i familien, meget tidligt forældreskab samt manglende beskæftigelse og uddannelse.

## Diagnosekoder

Nedenstående kodepraksis er gældende fra 01.01.2021 i forbindelse med:

- 1) Navneændring af DP96.1 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af moders stofafhængighed' til DP96.1 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering af afhængighedsskabende stoffer'.
- 2) Oprettelse af diagnosen DP04.0K 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering af anæstesi/analgetika'.

Tidligere har der ikke væ national kode konsensus.

### Abstinensobservation

A diagnose:

DZ037 'Obs. pga. mistanke om medfødt eller perinatal sygdom'.

+ Tillægsdiagnose:

DP96.1 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering afhængighedsskabende stoffer'  
**eller**

DP04.0K 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering af anæstesi/analgetika'

+ Tillægsdiagnose:

DZ071xx 'Prænatal eksposition for x lægemiddel eller rusmiddel'

### Abstinenser grundet prænatal eksponering

Diagnoserne anvendes, hvis et barn udviser behandlingskrævede abstinenser på baggrund af moders forbrug af rusmidler, alkohol eller lægemidler under graviditeten.

A diagnose:

DP96.1 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering afhængighedsskabende stoffer'  
**eller**

DP04.0K 'Abstinenssymptomer hos nyfødt forårsaget af prænatal eksponering af anæstesi/analgetika'



+ Tillægsdiagnose:

DZ071xx 'Prænatal eksposition for x lægemiddel eller rusmiddel'

### Abstinenser grundet postnatal eksponering for lægemidler ved behandling af barnet

Diagnosen anvendes ved behandlingskrævende abstinenser grundet behandling af barnet fx efter analgetisk behandling ved et kirurgisk forløb. Denne guideline omhandler ikke denne form for abstinensstilstand.

A diagnose: DP96.2 Abstinenser hos nyfødt ved terapeutisk brug af lægemiddel

### SKS-koder

DP041 Medicinsk behandling af moder med følger for nyfødt

DP042 Tobaksforbrug hos moder med følger for nyfødt

DP043 Alkoholforbrug hos moder med følger for nyfødt

DP044 stofmisbrug hos moder med følger for nyfødt

DZ071 Prænatal risikofaktor (pga. rusmiddelproblematik)

DZ071A Prænatal eksposition for alkohol

DZ071B Prænatal eksposition for anden psykoaktiv substans

DZ071B1 Prænatal eksposition for opioid

DZ071B1B Prænatal eksposition for buprenorfin

DZ071B1H Prænatal eksposition for heroin

DZ071B1M Prænatal eksposition for metadon

DZ071B1P Prænatal eksposition for andet opiat

DZ071B2 Prænatal eksposition for cannabis

DZ071B3 Prænatal eksposition for benzodiazepin

DZ071B4 Prænatal eksposition for barbiturat

DZ071B5 Prænatal eksposition for kokain

DZ071B6 Prænatal eksposition for amfetamin

DZ071B7 Prænatal eksposition for anden centralstim/psykoaktiv subst

DZ071B8 Prænatal eksposition for nikotin

DZ038M Obs pga. mistanke om prænatal rusmiddeleksposition

## Referencer

1. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 1998 June;101(6):1079-88.
2. Krista F Huybrechts, Brian T Bateman, Rishi J Desai et al. Risk of neonatal drug withdrawal after intrauterine co-exposure to opioids and psychotropic medication: cohort study. *BMJ* 2017; 358;j3326
3. Sanlorenzo LA, Stark AR, Patrick SW. Neonatal abstinence syndrome: an update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018; 30(2): 182-186.
4. Wachman EM, Hayes MJ, Sherva R, et al. Variations in opioid receptor genes in neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Oct 1. 155:253-9.
5. Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al. Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA*. 2013 May 1. 309(17):1821-7.
6. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014 August;134(2):e547-e561.
7. Rishi J Desai, Krista F Huybrechts, Sonya Hernandez-Diaz et al. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350:2102
8. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kosaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacological factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2): 230-237.

9. Sawagashira R, Narita H, Hashimoto N, Kurita T, Nakagawa S, Saitoh T, Kusumi I. Transient lesions of the splenium of the corpus callosum following rapid withdrawal of levetiracetam. *Epileptic Disorder* 2017;19(3): 379-382.
10. Carrasco M, Rao SC, Bearer CF, Sundararajan S. Neonatal gabapentin withdrawal syndrome. *Pediatric Neurology*. 2015, 53(5): 445-447.
11. Davies H, Gilbert R, Johnson K, et al. Neonatal drug withdrawal syndrome: cross-country comparison using hospital administrative data in England, the USA, Western Australia and Ontario, Canada. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F26-30
12. Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol* 2015;39:561-565
13. Yazdy MM, Desai RJ, Brogly SB. Prescription opioids in pregnancy and birth outcomes: a review of the literature. *J Pediatr Genet* 2015;4:56-70
14. Ministry of Social Affairs and the Interior and Ministry of Health. pregnant women with use and abuse of substances [in Danish]. Ministry of Social Affairs and the Interior, Ministry of Health; 2015 Sep 15.
15. Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr*. 1991 Jun. 118(6):933-7.
16. Liu AJ, Jones MP, Murray H, Cook CM, Nanan R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Jun. 50(3):253-8.
17. Kevin Dysart 1, Hui-Chen Hsieh, Karol Kaltenbach, Jay S Greenspan. Sequela of preterm versus term infants born to mothers on a methadone maintenance program: differential course of neonatal abstinence syndrome. *Perinat Med*. 2007;35(4):344-6. doi: 10.1515/JPM.2007.063.
18. [Guideline] Hudak ML, Tan RC; Committee on Drugs; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012 Feb. 129(2):e540-60.
19. Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughan HG, Jr. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatr*. (1977) 91:638-41. 10.1016/S0022-3476(77)80523-4.
20. Palla MR, Khan G, Haghighat ZM, Bada H. **EEG Findings in Infants With Neonatal Abstinence Syndrome Presenting With Clinical Seizures**. *Front Pediatr*. 2019 Mar 29;7:111. doi: 10.3389/fped.2019.00111. eCollection 2019.
21. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Dansk Pædiatrisk Selskab. Broccia, M., Rausgaard, NLK., Højberg, AS., Wehner, B., Eriksen, HL., Jørgensen, JV., Salamon, SH., Uldall, P.. 2017.
22. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tobak og Graviditet. 2019. Lokaliseret d. 08.11.20 på: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5c4e2bccb9144313efe56e90/1548626894117/Tobakguideline+final+21012019.pdf>
23. Lai A, Philpot P, Boucher J, Meyer A. An Outpatient Methadone Weaning Program by a Neonatal Intensive Care Unit for Neonatal Abstinence Syndrome. *Popul Health Manag*. 2017 Oct;20(5):397-401. doi: 10.1089/pop.2016.0192. Epub 2017 Apr 21.
24. Lazić Mitrović T, Miković Ž, Mandić V, Avramović LH, Čećec D, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome - Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Sep-Oct;143(9-10):573-7
25. Gutiérrez-Padilla JA, Padilla-Muñoz H, Gutiérrez-González H, Barrera-de León JC, Aguirre-Jáuregui OM, Martínez-Verónica R, Gutiérrez-González I, Avalos-Huizar LM. [Clinical course of children of mothers with addictions into a neonatal intensive care unit in western Mexico]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014 Jul;82(7):441-7. Spanish.
26. Thornton MD, Chen L, Langhan ML. Neonatal seizures: soothing a burning topic. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Oct;29(10):1107-10. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182a62fd6.
27. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. **Neonatal therapy: An update**. New York, NY: Excerpta Medica; 1986. 122-46.
28. Ostrea EM, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. **Pediatrics**. 1997 Jul. 100(1):79-83. [Medline]. [Full Text].
29. Lester BM, Tronick EZ. History and description of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. **Pediatrics**. 2004 Mar. 113(3 Pt 2):634-40. [Medline].
30. Finnegan LP. Neonatal abstinence. In: Nelson NM, ed. *Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine*. 2nd ed. Toronto, Ontario: BC Decker Inc; 1990
31. Kandall SR, Gartner LM. Late Presentation of Drug Withdrawal Symptoms in Newborns. *Am J Dis Child*. 1974;127(1):58-61. doi:10.1001/archpedi.1974.02110200060008

32. Gomez-Pomar E(1), Finnegan LP(2). The Epidemic of Neonatal Abstinence Syndrome, Historical References of Its' Origins, Assessment, and Management. *Front Pediatr*. 2018 Feb 22;6:33. doi: 10.3389/fped.2018.00033. eCollection 2018.
33. SFI. "Indsatser over for udsatte 0-3-årige og deres forældre" En systematisk forskningsoversigt. 2011.
34. Pierog S, Chandavasu O, Wexler I. Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome. *The journal of pediatrics*. April 1977. Vol.90(4), pp.630-3.
35. Beattie JO. Transplacental alcohol intoxication. *Alcohol Alcohol* 1986; **21**: 163–166.
36. Coles CD, Smith IE, Fernhoff PM, Falek A. Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. *The Journal of pediatrics*. September 1984. Vol.105(3), pp. 445-51.
37. Arria AM, Derauf C, Lagasse LL, et al. Meth- amphetamine and other substance use during pregnancy: preliminary estimates from the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) study. *Matern Child Health J* 2006;10: 293-302.
38. Nete L K Rausgaard, Inge O Ibsen, Jan S Jørgensen, Ronald F Lamont, Pernille Ravn: Prevalence of substance abuse in pregnancy among Danish women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2014,94;215-19.
39. Heller A, Bubula N, Freeney A, et al. Elevation of fetal dopamine following exposure to methamphetamine in utero. *Brain Res Dev Brain Res* 2001;130:139–42.
40. Stek AM, Baker RS, Fisher BK, et al. Fetal responses to maternal and fetal meth- amphetamine administration in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1592-8.
41. Stek AM, Fisher BK, Baker RS, et al. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:888–97. [PubMed: 8238145]
42. Ganapathy VV, Prasad PD, Ganapathy ME, et al. Drugs of abuse and placental transport. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;38: 99–110
43. Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE et al. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(3):219.e1-7.
44. Shah R, Diaz SD, Arria A et al. Prenatal Methamphetamine Exposure and Short-Term Maternal and Infant Medical Outcomes. *Am J Perinatol*. 2012; 29(5):391-400.
45. LaGasse LL, Woules T, Newman E et al. Prenatal methamphetamine exposure and neonatal neurobehavioral outcome in the USA and New Zealand. *Neurotoxicol Teratol*. 2011; 33(1): 166-75.
46. Smith LM, LaGasse LL, Derauf C et al. Motor and cognitive outcomes through three years of age in children exposed to prenatal methamphetamine. *Neurotoxicol Teratol*. 2011; 33(1):176-84
47. Zuppa AA, Carducci C, Scorrano A, Antichi E, Catenazzi P, Piras A, et al. Infants born to mothers under phenobarbital treatment: correlation between serum levels and clinical features of neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1);53-6.
48. Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, et al. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J.Pediatric* 1972; 80:190.
49. Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord In Epilepsy J Videotape*. 2011; 13(4):349-65.
50. Sleyer WA, Marshall RE. Barbiturate withdrawal syndrome in passively addicted infants. *JAMA*. 1972; 221(2):185
51. Blumenthal I, Lindsay S. Neonatal barbiturate withdrawal. *Postgrad Med J*. 1977; 53(167): 157-8.
52. Convertino I, Sansone AC, Marino A, Galiulo, Mantarro S, Antonioli L, Fornai M, Blandizzi C, Tuccori M. Neonatal adaptation issues after maternal exposure to prescription drugs: Withdrawal syndromes and residual pharmacological effect. *Drug Saf* 2016; 39: 903-924.
53. Jalling B, Boreus LO, Kallberg N, Arguël S. Disappearance from the newborn of circulating prenatally administered phenobarbital.
54. Wilkner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Kallen B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203-10
55. Qbal MM, Sohan T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infants. *Psychiatr Serv* 2002;53,1:3949.
56. Kallen B, Reis M. Neonatal complication after maternal concomitant use of SSRI and other central nervous system active drugs during the second or third trimester of pregnancy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012;32(5):608-614.
57. Saurel-Cubizolles MJ, Prunet C, Blondel B. Cannabis use during pregnancy in France in 2010. *BJOG*. 2014 Jul;121(8):971-7.
58. Tennes K, Avitable N, Blackard C, Boyles C, Hassoun B, Holmes L, Kreye M. Marijuana: prenatal and postnatal exposure in the human. *NIDA Res Monogr*. 1985;59:48-60

59. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):761-78. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.025.
60. Hill M, Reed K. Pregnancy, breast-feeding, and marijuana: a review article. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Oct;68(10):710-8. [http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
61. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Apr 5;6(4):e009986
62. Dotters-Katz SK1, Smid MC2, Manuck TA1, Metz TD3,4. Risk of neonatal and childhood morbidity among preterm infants exposed to marijuana. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec 6:1-19.
63. Woods JR. Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 846:1Y11.
64. Gitz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporter are related to self administration of cocaine. *Science* 1987; 237:1219 – 23.
65. Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure– activity study. *Life Sci* 1990; 46:635 – 45.
66. Meyer J, Shearman LP, Collins M, Maguire RL. Cocaine binding sites in fetal rat brain: implications for prenatal cocaine action. *Psychopharmacology* 1993; 112:445 – 51.
67. Azar Aghamohammadi, Mandana Zafari. Crack abuse during pregnancy: maternal, fetal and neonatal complication. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29:5, 795-797.
68. Kilbride HW, Castor CA, Fuger KL. School-age outcome of children with prenatal cocaine exposure following early case management. *J Dev Behav Pediatr.* 2006; 27(3): 181-7
69. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics* 2000;106:E33.
70. Richardson GA, De Genna NM, Goldschmidt L, Larkby C, Donovan JE. Prenatal cocaine exposure: Direct and indirect associations with 21-year-old offspring substance use and behavior problems. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Feb 1;195:121-131).
71. Bolea-Alamanac, B. M., Green, A., Verma, G., Maxwell, P., & Davies, S. J. C. (2014). Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), 96–101. <https://doi.org/10.1111/bcp.12138>
72. Liska SR. In utero exposure to Black Bull chewing tobacco and neonatal nicotine withdrawal: a review of the literature. *Neonatal Netw.* 2014 Jan-Feb;33(1):5-10. doi: 10.1891/0730-0832.33.1.5. Review. PubMed PMID: 24413030.
73. Behnke M, Smith VC; Committee on Substance Abuse; Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics.* 2013 Mar;131(3):e1009-24. doi: 10.1542/peds.2012-3931. Epub 2013 Feb 25. Review. PubMed PMID: 23439891.
74. Godding V, Bonnier C, Fiasse L, Michel M, Longueville E, Lebecque P, Robert A, Galanti L. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res.* 2004 Apr;55(4):645-51. Epub 2004 Jan 22. PubMed PMID: 14739371.
75. Wagner CL, Katikaneni LD, Cox TH, Ryan RM. The impact of prenatal drug exposure on the neonate. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998 Mar;25(1):169-94. Review. PubMed PMID: 9547766.
76. Mansi G, Raimondi F, Pichini S, Capasso L, Sarno M, Zuccaro P, Pacifici R, Garcia-Algar O, Romano A, Paludetto R. Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatr Res.* 2007 Feb;61(2):257-61. PubMed PMID: 17237732.
77. Espy KA, Fang H, Johnson C, Stopp C, Wiebe SA. Prenatal tobacco exposure: developmental outcomes in the neonatal period. *Dev Psychol.* 2011 Jan;47(1):153-6. doi: 10.1037/a0020724. PubMed PMID: 21038943; PubMed Central PMCID: PMC3057676.
78. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1318-23. PubMed PMID: 12777547.
79. Wong S, Ordean A, Kahan M; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE; FAMILY PHYSICIANS ADVISORY COMMITTEE; MEDICO-LEGAL COMMITTEE; AD HOC REVIEWERS; SPECIAL CONTRIBUTORS. Substance use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Apr;33(4):367-384. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34855-1. PubMed PMID: 21501542.
80. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 711: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017 Aug;130(2):e81-e94. doi: 10.1097/AOG.0000000000002235. PubMed PMID: 28742676.
81. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addict Sci Clin Pract.* 2014 Sep 9;9(1):19. doi: 10.1186/1940-0640-9-19. Review. PubMed PMID: 25199822; PubMed Central PMCID: PMC4166410.

82. Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014 Oct 1;180(7):673-86. doi: 10.1093/aje/kwu190. Epub 2014 Aug 22. Review. PubMed PMID: 25150272.
83. Kaltenbach K, Holbrook AM, Coyle MG, Heil SH, Salisbury AL, Stine SM, Martin PR, Jones HE. Predicting treatment for neonatal abstinence syndrome in infants born to women maintained on opioid agonist medication. *Addiction.* 2012 Nov;107 Suppl 1:45-52. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04038.x. PubMed PMID: 23106926; PubMed Central PMCID: PMC4268864.
84. Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, Jones HE, Lin H, Graf-Rohrmeister K, Fischer G. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. *Addiction.* 2012 Nov;107 Suppl 1:63-73. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04040.x. PubMed PMID: 23106928; PubMed Central PMCID: PMC4337995.
85. Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, Arria AM, Stine SM, Martin PR, Jones HE. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates. *Addiction.* 2012 Nov;107 Suppl 1:53-62. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04039.x. PubMed PMID: 23106927; PubMed Central PMCID: PMC4165073.
86. Metz V, Jagsch R, Ebner N, Würzl J, Pribasniq A, Aschauer C, Fischer G. Impact of treatment approach on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-maintained women. *Hum Psychopharmacol.* 2011 Aug;26(6):412-21. doi: 10.1002/hup.1224. Epub 2011 Aug 8. PubMed PMID: 21823171; PubMed Central PMCID: PMC5494260.
87. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;67(10):1053-9. doi: 10.1007/s00228-011-1049-9. Epub 2011 May 3. PubMed PMID: 21538146.
88. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med.* 2010 Dec 9;363(24):2320-31. doi: 10.1056/NEJMoa1005359. PubMed PMID: 21142534; PubMed Central PMCID: PMC3073631.
89. Kaltenbach K, O'Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, Coyle MG, Fischer G, Martin PR, Stine S, Jones HE. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: Early childhood developmental outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Apr 1;185:40-49. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.11.030. Epub 2018 Feb 1. PubMed PMID: 29413437; PubMed Central PMCID: PMC5906792.
90. Rausgaard, N. L. K., Ibsen, I. O., Jørgensen, J. S., Lamont, R. F. & Ravn, P. Management and monitoring of opioid use in pregnancy. *Jan. 2020, I : Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 99, 1, s. 7-15.
91. Jones HE, Dengler E, Garrison A, O'Grady KE, Seashore C, Horton E, Andringa K, Jansson LM, Thorp J. Neonatal outcomes and their relationship to maternal buprenorphine dose during pregnancy. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jan 1;134:414-417. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.11.006. Epub 2013 Nov 16. PubMed PMID: 24290979; PubMed Central PMCID: PMC4117648.
92. Jones HE, Heil SH, Tuten M, Chisolm MS, Foster JM, O'Grady KE, Kaltenbach K. Cigarette smoking in opioid-dependent pregnant women: neonatal and maternal outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Aug 1;131(3):271-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.11.019. Epub 2012 Dec 29. PubMed PMID: 23279924; PubMed Central PMCID: PMC3694998.
93. Kreitinger C, Gutierrez H, Hamidovic A, Schmitt C, Sarangarm P, Rayburn WF, Leeman L, Bakhireva LN. The effect of prenatal alcohol co-exposure on neonatal abstinence syndrome in infants born to mothers in opioid maintenance treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(5):783-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1018168. Epub 2015 Mar 23. PubMed PMID: 25758627; PubMed Central PMCID: PMC4679632.
94. Unger A, Jagsch R, Bäwert A, Winklbaaur B, Rohrmeister K, Martin PR, Coyle M, Fischer G. Are male neonates more vulnerable to neonatal abstinence syndrome than female neonates? *Gend Med.* 2011 Dec;8(6):355-64. doi: 10.1016/j.genm.2011.10.001. Epub 2011 Nov 15. PubMed PMID: 22088886; PubMed Central PMCID: PMC3241965.
95. Mactier H, McLaughlin P, Gillis C, Osselton MD. Variations in Infant CYP2B6 Genotype Associated with the Need for Pharmacological Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome in Infants of Methadone-Maintained Opioid-Dependent Mothers. *Am J Perinatol.* 2017 Jul;34(9):918-921. doi: 10.1055/s-0037-1600917. Epub 2017 Mar 20. PubMed PMID: 28320034.
96. Dabek MT, Poeschl J, Englert S, Ruef P. Treatment of neonatal abstinence syndrome in preterm and term infants. *Klin Padiatr.* 2013 Sep;225(5):252-6. doi: 10.1055/s-0033-1349096. Epub 2013 Jul 18. PubMed PMID: 23868701.

97. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:949-54.
98. Martens T, Damkier P, Videbech P. Risici ved brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere til gravide. *Ugeskr Læger.* 2019; 181
99. Sanz EJ, de-las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
100. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e309-20.
101. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and infant outcomes. *Paediatrics and Child Health.* 2011 nov., Vol 16 (9):562.
102. Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi. Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning - kliniske retningslinjer. 2014; :27.10, [http://dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/anvendelse\\_af\\_psykofarmaka\\_okt\\_2014.pdf](http://dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/anvendelse_af_psykofarmaka_okt_2014.pdf) (Lokaliseret 08.11.20)
103. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E et al Prenatal Exposure to SSRIs and SNRIs and Risk for Persistent Pulmonary Hypertension of The Newborn: A Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis *Am J Obstet Gynecol* 2018 Aug.
104. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guideline (CG192). London National Institute for Health and Care Excellence, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations#principles-of-care-in-pregnancy-and-the-postnatal-period-2> (Lokaliseret 10.11.20)
105. Thomas E, Peacock PJ, Bates SE. Variation in the management of SSRI-exposed babies across England. *BMJ Paediatr Open.* 2017 Aug 11;1(1):e000060.
106. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo W. Selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn: An updated Meta-analysis. *Journal of Women's Health.* 2020 marts. Vol. 28, NO.3.
107. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH et al Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015 sep.. Vol.132, pp. 1-28.
108. Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, Marro P, Oliveira EL, Harvey-Wilkes K, Czynski A, Engelhardt B, D'Apolito K, Bogen D, Lester B. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(8):741.
109. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Greenberg RG, Benjamin DK, Smith PB, Clark RH. Morphine vs Methadone Treatment for Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr.* 2018;203:185. Epub 2018 Sep 14.
110. Young ME, Hager SJ, Spurlock D Jr. Retrospective chart review comparing morphine and methadone in neonates treated for neonatal abstinence syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Dec 1. 72 (23 suppl 3):S162-7.
111. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a prospective randomized clinical trial. *J Perinatol.* 2015 Apr. 35 (4):278-83.
112. Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, Akinbi HT. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr.* 2016;170:39. Epub 2015 Dec 15.
113. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2341. Epub 2017 May 4.
114. Mucke S, Nagel M, Siedentopf J, Buhner C, Huseman D. Neonatal abstinence syndrome: twelve years of experience at a regional referral center. *Klin Padiatr.* 2017 Jan. 229(1):32-9.
115. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, et al. Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol.* 2017 Oct 19.
116. Disher T, Gullickson C, Singh B, Cameron C, Boulos L, Beaubien L, Campbell-Yeo M. Pharmacological Treatments for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):234.
117. Mazurier E, Cambonie G, Barbotte E, Grare A, Pinzani V, Picaud JC. Comparison of chlorpromazine versus morphine hydrochloride for treatment of neonatal abstinence syndrome. *Acta Paediatr.* 2008 Oct. 97(10):1358-61.
118. Agathe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, Lewis TR, Yaster M, Gauda

- EB. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123(5):e849. Epub 2009 Apr 27
119. Gibbs J, Newson T, Williams J, Davidson DC (1989) Naloxone hazard in infant of opioid abuser. *Lancet*. **2**:159–160.
120. Maas U, Kattner E, Weingart-Jesse B, Schafer A, Obladen M (1990) Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. *J Perinat Med*. **18**:111–118.
121. Thirimon Moe-Byrne, Jennifer Valeska Elli Brown, William McGuire. Naloxone for opioid-exposed newborn infants. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 12 October 2018*.
122. Ebner, N. Rohmeister, K et al review. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women *Drug & Alcohol Dependency*. 2007. March **16**,87(2-3) 131-8.
123. Se Pro.medicin.dk under det pågældende præparat. Tilgængelig hos: <https://pro.medicin.dk>.
124. Bell GL, Lau K. Perinatal and neonatal issues of substance abuse. *Pediatr Clin North Am*. 1995 Apr; **42**(2): 261-281.
125. Se Drugbank under det pågældende stof eller rusmiddel. Tilgængeligt hos: <https://go.drugbank.com>
126. Thaithumyanon P<sup>1</sup>, Limpongsanurak S, Praisuwan P, Punnahitanon S. Perinatal effects of amphetamine and heroin use during pregnancy on the mother and *infant*. *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov; **88**(11):1506-13.
127. Edwards L(1), Brown LF. Nonpharmacologic Management of Neonatal Abstinence Syndrome: An Integrative Review. *Neonatal Netw*. 2016; **35**(5):305-13. doi: 10.1891/0730-0832.35.5.305.
128. Raffaelli G(1), Cavallaro G(1), Allegaert K(2), Wildschut ED(3), Fumagalli M(1), Agosti M(4), Tibboel D(3), Mosca F(1). Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy*. 2017 Jul; **37**(7):814-823. doi: 10.1002/phar.1954. Epub 2017 Jul 2.
129. Wu D(1), Carre C(2). The Impact of Breastfeeding on Health Outcomes for Infants Diagnosed with Neonatal Abstinence Syndrome: A Review. *Cureus*. 2018 Jul 28; **10**(7):e3061. doi: 10.7759/cureus.3061.
130. Grossman M(1), Seashore C(2), Holmes AV(3). Neonatal Abstinence Syndrome Management: A Review of Recent Evidence. *Rev Recent Clin Trials*. 2017; **12**(4):226-232. doi: 10.2174/1574887112666170816144818.
131. Wachman EM(1)(2), Schiff DM(3), Silverstein M(1)(2). Neonatal Abstinence Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Apr 3; **319**(13):1362-1374. doi: 10.1001/jama.2018.2640.
132. Boucher AM(1). Nonopioid Management of Neonatal Abstinence Syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2017 Apr; **17**(2):84-90. doi: 10.1097/ANC.0000000000000371.
133. DB(2), Volpe Holmes A(1)(2)(3). Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018 Apr 1; **172**(4):345-351. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5195.

## Interessekonflikter

Ingen

## Appendiks

Appendiks.....	16
1. Finnegan abstinensscore .....	17
2. Vejledning for observation af neonatale abstinenser.....	18
3. Rus- og lægemiddelbeskrivelse – prænatal eksponering .....	18
Alkohol.....	19
Amfetamin og metamfetamin.....	19
Barbiturater .....	19
Benzodiazepiner.....	19
Cannabis .....	20
Kokain .....	20
Methylphenidat.....	20
Nikotin.....	20
Opioider .....	21
SSRI .....	21
4. Præparatbeskrivelse – NAS behandling .....	22
Methadone.....	22
Buprenorphine .....	22
Chlorpromazine.....	22
Clonidine .....	22
5. Forekomst af NAS .....	22
6. Naloxon .....	23
7. Abstinensobservationsvarighed.....	23
8. Non-farmakologisk behandling.....	24
9. Amning, links .....	24
10. Algoritmer.....	25



## 1. Finnegan abstinensscore

Finnegan abstinensscore	
CPR nr.	Dato
Navn	Klokkeslæt
Scoringsinterval hver ___ time	Abstinensmedicin: Nej <input type="checkbox"/> Ja _____
CNS forstyrrelse	
Gråd	0 2 = Højt skingert skrig (< 5 min / svær at trøste) 3 = Vedvarende skrig (> 5 min / kan ikke trøstes)
Søvn efter måltid	0 1 = Sover < 3 timer efter måltid 2 = Sover < 2 timer efter måltid 3 = Sover < 1 timer efter måltid
Moro-refleks	0 2 = Hyperaktiv Moro-refleks 3 = Betydelig hyperaktiv Moro-refleks
Tremor	0 1 = Mild tremor, <u>efter</u> forudgående forstyrrelse 2 = Betydelig tremor, <u>efter</u> forudgående forstyrrelse 3 = Mild tremor, <u>uden</u> forudgående forstyrrelse 4 = Betydelig tremor, <u>uden</u> forudgående forstyrrelse
Øget muskeltonus	0 2 = Øget muskeltonus
Myoklone trækninger	0 3 = Myoklone trækninger (ryk i ekstremiteter) 5 = Kramper (universelle)
Motorisk uro	0 1 = Motorisk uro
CNS subtotal	
Autonome funktions forstyrrelser	
Svedende	0 1 = Svedende
Hyppig gaben	0 1 = Hyppig gaben (> 3-4 gange)
Marmorering (farveskift)	0 1 = Marmorering
Tilstoppet næse	0 1 = Tilstoppet næse
Nysen	0 1 = Nysen (> 3-4 gange)
Temperatur (målt)	
Temperatur score	0 = Temperatur < 37,2 1 = Temperatur 37,2 – 38,2 2 = Temperatur > 38,2
Respirations frekvens (talt)	
Respirations frekvens (score)	0 = Ingen af nedenstående 1 = RF > 60/min 2 = RF > 60/min og indtrækninger
Autonom funktion, subtotal	
Mave-tarm forstyrrelser	
Intens sutten på hænder	0 1 = Intens sutten på hænder

Dårlig til at spise	0 2 = Dårlig til at spise
Gylpen	0 2 = Gylpen
Eksplorative opkastninger	0 3 = Eksplorative opkastninger
Afføringer	0 2 = Løse afføringer 3 = Vandtynde afføringer
Dårlig trivsel eller dehydrering	0 2 = Dårlig trivsel (> 10 % vægttab fra FV) eller dehydrering
Mave-tarm, subtotal	
<b>Abstinens totalscore</b>	_____ $\geq 17$ kontakt læge
<b>Gennemsnitsscore af de 3 seneste abstinensscoringer</b>	_____ $\geq 8$ kontakt læge
<b>Gennemsnitsscore af de 2 seneste abstinensscoringer</b>	_____ $\geq 12$ kontakt læge

## 2. Vejledning for observation af neonatale abstinenser

VEJLEDNING FOR OBSERVATION AF NEONATALE ABSTINENSSYMPTOMER  
 BEMÆRK FØLGENDE PUNKTER, NÅR SCORINGSSKEMAET ANVENDES

- Inkluder alle de symptomer, som fremkommer i hele scoringsintervallet og ikke kun på et enkelt tidspunkt.
- Væk barnet for at undersøge reflekser og specifik adfærd. Barnet må aldrig scores under søvn, undtagen under ekstreme forhold, f.eks. når barnet har været ude af stand til at sove i en meget lang periode, dvs. mere end 12 til 18 timer. Hvis barnet græder, skal det beroliges, før dets muskeltonus, respirationsfrekvens og Mororefleks undersøges.
- Tæl respirationsfrekvensen i et fuldt minut.
- Scor barnet, hvis der er forlænget gråd (også selv om kvaliteten af gråden ikke er skinger).
- Temperatur: den første tages rektalt, herefter i aksil og kun rektalt ved feber eller tvivl.
- Hvis barnet sveder på grund af for meget tøj eller tildækning, skal det ikke have point for dette. (Dvs. temp. skal falde når barnet afdækkes).
- Brug følgende symboler (+ -) for at gøre opmærksom på start, øgning eller mindskelse af eller afbrydelse af medicinsk behandling i tidsintervallerne og noter det nederst på scoringsskemaet.
- Når behandling er påbegyndt (dvs. +), anfør da samtidig med hvilken slags medicin.
- Barnet scores senest 4 timer efter fødslen og herefter hver 4. time. Såfremt barnet har en enkelt score på  $\geq 8$ , skal der efterfølgende scores hver 2. time i min. 24 timer efter sidste score på  $\geq 8$ . Når barnets score er  $< 8$  i 24 timer, kan intervallerne for scoring nedsættes til hver 4. time i de efterfølgende døgn. Såfremt barnet ikke bliver behandlingskrævende, skal der i alt scores i min. 5 døgn.
- Børnene scores 30 min efter et måltid
- SÆRLIGT for PRÆMATURE:
  - 3 point: sover slet ikke efter måltid
  - 2 point: sover  $< 1$  time efter måltid
  - 1 point: sover  $< 2$  timer efter måltid
- Hvis barnet har sonde pga. GA skal det IKKE scores for at være dårlig til at spise
- Når barnets respiration vurderes, tag da hensyn til evt. RDS mm..

## 3. Rus- og lægemiddelbeskrivelse – prænatal eksponering

Nedenfor er en ikke udtømmende beskrivelse af rus- og lægemidler som kan give anledning til neonatale abstinenser og seponeringssymptomer.

## Alkohol

Neonatale alkoholabstinenser ses sjældent i klinikken. Litteraturen er sparsom på området og består overvejende af ældre kasuistik-beskrivelser. En case-serie med seks nyfødte, der alle havde dysmorfe træk forenelige med Føtal alkoholsyndrom, hvis mødre lugtede af alkohol under fødslen, udviklede abstinenser inden for første levedøgn (34). Følgende symptomer blev registreret: irritabilitet, tremor, hypertoni, høj respirations frekvens, kramper, opistotonus, øget sensitivitet overfor lyd, abdominal distension og opkast (34). Et lignende klinisk billed blev fundet hos en nyfødt med serum-ethanol på 200 mg/dL (35), dog med symptomdebut i andet levedøgn (35). Et studie, som sammenlignede nyfødte uden dysmorfe træk, som dels var eksponerede for 21 genstande ugentligt, dels var alkoholeksponerede frem til 2. trimester og dels en ikke-alkoholeksponerede gruppe, fandt kun abstinenser ved alkoholeksponering frem til fødslen. Symptomerne var tremor, uro, nystagmus, søvnløshed, hypertoni, hyperrefleksi, smasken, utrøstelighed og nedsat sutteevne (36).

Prænatal alkoholeksponering kan medføre Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) – et spektrum af neurologisk skade, karakteristiske ansigtstræk, hæmmet vækst samt kognitive- og adfærdsmæssige vanskeligheder, se DPS FASD retningslinje (21).

## Amfetamin og metamfetamin

Amfetamin og dets derivater er nogle af de mest udbredte centralstimulerende rusmidler og brugen øges fortsat globalt. Et amerikansk studie fra 2006 estimerede, at 5% af alle gravide kvinder havde taget methamfetamin (37). Et dansk studie blandt 608 gravide kvinder til nakkefold-skanning, fandt at 1 testede positiv for metamfetamin og 2 testede positiv for amfetamin ved screening med urin-stix (38), ingen af prøverne blev konfirmeret positive ved spektroskopi. Amfetamin øger den synaptiske koncentration af neurotransmitterne noradrenalin og dopamin ved både at hæmme genoptag og øge udskillelsen (39). Amfetamin giver vasokonstriktion medførende nedsat uteroplacentalt blodflow, øget vaskulær modstand og føtal hypoksi (40,41). Amfetamin og især amfetaminderivater har lange halveringstider (10-12 timer) og kan krydse placenta, hvilket øger risikoen for føtal takykardi og hypertension, som kan føre til føtale organskader (40-42).

En metaanalyse fra 2011 viste, at amfetaminindtag under graviditeten øger risikoen for præterm fødsel, lav fødselsvægt og SGA – de fleste inkluderede studier korrigerede dog ikke for mulige konfoundere (som rygning, socioøkonomisk status eller anden afhængighedsproblematik) og eksponering for amfetamin var ofte selvrapporert (43). Et andet studie viste, at prænatal amfetamineksponerede nyfødte havde dårligere sutteevne og mindre hovedomfang (44). Deres mødre var samtidig mere tilbøjelige til at indtage tobak, alkohol eller cannabis under graviditeten, hvilket kan have selvstændig indflydelse på udfaldene (44).

Et multicenterstudie fra USA og New Zealand viste øget risiko for udvikling af NAS og tendens til sløvhed, hypotoni og dårligere bevægelsesmønster blandt prænatal amfetamineksponerede børn efter justering for potentiale konfoundere (bl.a. blandingsmisbrug og socioøkonomisk status) (45).

Et studie fra USA fandt let nedsat finmotorik ved 1-årsalderen blandt prænatal amfetamineksponerede børn, sammenhængen var dog ikke længere gældende ved 3-årsalderen (46). Studiet fandt ingen kognitiv udviklingsforskel mellem eksponerede og ikke-eksponerede børn (46).

## Barbiturater

Barbiturat-relaterede abstinenser er velbeskrevet hos voksne (47), men kun sporadisk beskrevet hos neonatale i få og små studier fra 1970'erne (47-52). Barbiturater har været anvendt gennem mange år til forskellige lidelser under graviditeten, herunder epilepsi (48,53).

Barbiturater medfører hurtigt afhængighed og udvikling af abstinenser ved seponering (48, 50-52). Forekomsten af abstinenser hos neonatale er ukendt (47). Abstinenserne udvikles fra 30 min – til 14 dage efter fødslen (48). Den relative lange periode fra seponering til udvikling af abstinenser skyldes den øgede akkumulation i vævet hos fostret, nedsat konjugeringsevne hos nyfødte samt umodne nyrer med nedsat glomerulær og tubulær funktion (47-49). Abstinenserne kan inddeles i et akut (48) stadie: irritabilitet, skrigeture, søvnproblemer, sitren/tremor, hikke, gylpetendens og grimassen, og et subakut stadie (50-52): spiseproblemer, søvnforstyrrelser og øget sensitivitet over for lyde. Kramper er beskrevet i et enkelt studie (50).

## Benzodiazepiner

Abstinenser efter prænatal eksponering for benzodiazepin ligner abstinenser efter eksponering for opioider og kan opstå efter dage til uger. Kramper er beskrevet som led i NAS (54).

Årsagen til det relativt lange delay fra seponering til udviklingen af abstinenser skyldes at benzodiazepiner binder stærkt til føtale proteiner, akkumuleres i fostrets fedtvæv og en begrænset nedbrydning i neonatalperioden. Ratio føto/maternel koncentrationen er 1,2-2 (55).

Derudover er der for benzodiazepinerne beskrevet Floppy Infants Syndrome (FIS), en toksisk effekt, der opstår i løbet af få timer og varer op til et par uger (54). FIS-symptomerne består af hypotoni, passivitet, sløvhed, nedsat sutteevne, lave apgar scores, hypotermi, åpnø og hyperbilirubinæmi.

Risikoen for udvikling af abstinenser øges ved samtidig medicinering af SSRI, andre CNS-aktive præparater i 2. og 3. trimester (56) samt af opioider (2).

## Cannabis

Cannabis er et udbredt rusmiddel. Andelen af cannabisforbrug blandt gravide er estimeret til 3-34 % (57,58). I et dansk pilotstudie blandt gravide kvinder fandt man ved nakkefoldsscanningen at 0.5 % havde en positiv konfirmatorisk urin test for cannabis (38).

Prænatal eksponering for cannabis øger risikoen for lav fødselsvægt og indlæggelse i neonatal perioden. Der er ikke fundet association for parametrene: længere indlæggelsesperiode, gulsot, genoplivning, RDS, perinatal mortalitet, misdannelser, behov for blodtransfusion eller intubation, hypoglykæmi og sepsis (59-61).

Flere studier tyder på at cannabis kan skade barnets neurologiske udvikling. Der er beskrevet hyperaktivitet og nedsat kognitiv funktion. To kohorte studier blandt skolebørn, eksponerede for >5 joints/uge prænatalt og via modermælk, fandt nedsat visoperception og opmærksomhedsforstyrrelser (60). Et studie blandt præmature (GA <35 uger), eksponerede for cannabis, fandt ingen øget morbiditet i 2-års alderen (62).

## Kokain

Kokain og dets derivater er i dyremodeller vist at kunne passere placenta og således nå fostret med potentielt skadelige virkninger på fostrets centralnervesystem (63). Kokain binder til dopamin-, noradrenalin- og serotonin-transportere og øger derved den synaptiske koncentration af disse rusmidler, hvilket også er vist at være gældende hos fostre udsat for kokaineksponering i rotteforsøg (64-66). Et iransk studie viste, at kokainforbrug under graviditeten øger risikoen for præterm fødsel og lav fødselsvægt samt øger risikoen for en række obstetriske komplikationer som præeklampsi og abruptio placentae (67). Forklaringen menes at være den hypertensive effekt af kokain sammen med en øget uterin kontraktilitet forårsaget af de høje noradrenalin-koncentrationer udløst af kokainindtaget. Forfatterne peger dog også på, at den placentale vasokonstriktion og det deraf følgende nedsatte blodflow i placenta, med nedsat ilt og næring til fostret, kan være en medvirkende årsag til lavere fødselsvægt og IUGR. De kokaineksponerede børn i studiet havde ikke lavere APGAR-score efter fem minutter end børn uden intrauterin kokaineksponering (67). De havde i studiet ekskluderet kvinder med blandingsmisbrug og have matchet cases og kontroller ift. uddannelse og indkomst (85% af de deltagende kvinder havde lav indkomst). Et lille amerikansk case-kontrolstudie (68) undersøgte børnene i den tidlige skolealder (syv år gamle), men tog ikke højde for samtidig anden afhængighedsproblematik (andet end alkohol og tobak). Studiet fandt ingen signifikant forskel, når de sammenlignede eksponerede med ikke-eksponerede børn, når de kiggede på vægt, højde, hovedomfang og IQ. Andre studier har dog fundet nedsat hovedomfang også efter korrektion for gestationsalder og fødselsvægt (69). Et nyere amerikansk studie fra 2019 fandt, at prænatal kokain eksponering ligeledes kan have betydning ind i voksenalderen. Studiet fandt en signifikant association mellem prænatal kokain eksponering og senere adfærdsproblemer og hash-misbrug i ung voksenalder (21-år gamle) (70).

## Methylphenidat (Ritalin, Concerta, Medikinet)

Methylphenidat er et central stimulerende lægemiddel, et derivat af amfetamin som anvendes til behandling af Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD).

Der findes kun få, mindre studier, der langt fra er repræsentative for den populationen af voksne ADHD-patienter, der får methylphenidate som monoterapi under graviditeten. De fleste studier beskriver, at de gravide også er i behandling med mulige teratogene lægemidler eller har rusmiddel forbrug. Der er således behov for flere studier.

Konklusivt er methylephenidat ikke i sig selv en risikofaktor, det er derimod selve lidelsen ADHD. Det er derfor anbefalet, at moderen forbliver i sin medicinske behandling under graviditeten (71).

## Nikotin

Aktiv og passiv tobaks-/nikotineksponeering under graviditeten øger risikoen for en række obstetriske og neonatale komplikationer heriblandt præ- og postnatal død, misdannelser, for tidlig fødsel og væksthæmning (22).

Nikotin passerer let over placenta til fosteret (72), hvor nikotin opkoncentreres til et højere niveau end i maternal serum (73, 74). Mekanismen, hvormed nikotin påvirker fosteret, er uvist. Det antages, at faktorer som nedsat uterint og

placentalt blodflow - og deraf hypoxi og nedsat tilførsel af næringsstoffer - samt påvirkning af neurotransmittersystemet og hjernens udvikling spiller en rolle (73, 75, 76).

Der mangler studier, som belyser eventuelle sammenhænge mellem prænatal tobaks-/nikotineksponering og neonatale abstinenser. Samtidig efterspørges specifikke metoder til vurdering af abstinenser efter tobaks-/nikotineksponering (72). Ved hjælp af Finnegan's score har et studie fundet sammenhæng mellem høj serum-kotinin-niveau og højere abstinensscores (74). Studiet fandt også lavere neurologiske scores blandt nyfødte eksponerede for rygning i graviditeten ift. ikke-eksponerede (74).

I manglen på studier af risiko for neonatale abstinenser fremhæves fund fra andre studier på neonatal neuroadfærd. Et studie har fundet prænatal eksponering for nikotin associeret med ændret neonatal adfærd såsom irritabilitet, opmærksomhed og respons på hørestimuli (76). Et andet studie fandt nedsat opmærksomhed og orientering ved auditive og visuelle stimuli og mindre aftagende dysregulative responser på stress-stimuli blandt prænatalt nikotin-eksponerede sammenlignet med ikke-eksponerede (77). Et tredje studie fandt højere kotinin-værdier i den nyfødtes urin (som udtryk for prænatal eksponering) relateret til højere stress/abstinens-score – højere CNS-stress, excitabilitet og flere visuelle problemer (78).

Konklusivt tyder fundene på en neurotoksisk effekt af prænatal eksponering for tobak. Om dette er ensbetydende med abstinenser er endnu uvist grundet manglende data.

### **Opioider** (morfin, fentanyl, heroin, metadon)

Eksponering for opioider i graviditeten kan give symptomer forenelige med abstinenser eller akut toxicitet (18).

Neonatale abstinenser efter eksponering for opioider under graviditeten kan ikke forudses. De afhænger af opioidtypen og metabolisering hos mor og barn (18). Symptomerne opstår inden for 1-3 døgn efter fødslen (18,79,80).

Der er fundet bedre neonatale udfald efter behandling med substitutionspræparatet, metadon, under graviditeten ift. fortsat illegalt opioid-forbrug, herunder højere fødselsvægt, mindre risiko for intrauterin væksthæmning (IUGR), føtalt stress, præterm fødsel, perinatale komplikationer og neonatal død (81-83), dog med undtagelse af udfaldet NAS (82). Mange studier har derfor undersøgt, om et alternativ til metadon, buprenorfin, kan nedsætte risikoen for NAS. Det tyder på, at forbrug af buprenorfin under graviditeten er ligeværdig og måske superiort til metadon ift. umiddelbare neonatale udfald (82,84-88). På længere sigt vurderes buprenorfin og metadon ligeværdige ift. undersøgte udfald for barnet (89). Det er inkonklusivt, hvorvidt der er en dosis-respons-sammenhæng mellem buprenorfin og sværhedsgraden af NAS (90,91).

Der mangler evidens på området, men det lader til, at NAS afhænger af flere faktorer, herunder gestationsalder, fødselsvægt, forløsningsmetode, varighed af eksponering under graviditeten, konkomitant eksponering for andre rusmidler/medikamina/rygning og moderens vægt (2,8,18,80,83,92). Et studie har dog ikke fundet tegn på, at konkomitant eksponering for alkohol skulle påvirke graden af NAS (93). Det lader heller ikke til, at barnets køn påvirker graden af NAS (94), men der er tegn på, at en genomisk variation i CYP2B6 kan forklare sværhedsgraden af NAS (95).

Et studie har fundet, at præterme børn havde brug for mindre farmakologisk behandling af NAS sammenlignet med fuldbårne nyfødte (96). Dette kan forklares af umodenhed af det centrale nervesystem.

### **SSRI**

Seponeringssymptomer opstår blandt ca. 15–20% SSRI-eksponerede nyfødte (97,98). Symptomer som slaphed, irritabilitet, tremor, hypotoni, søvn forstyrrelser, hypoglykæmi, abnorm gråd, respiratorisk distress og kramper (99, 100) kan opstå indenfor 1-2 levedøgn (101). Varigheden er typisk 2- 6 dage. Symptomer er ofte milde og selvlimiterende, hvorfor andre patologiske tilstande skal udelukkes.

SSRI eksponering i 2. og 3. trimester øger risikoen for persisterende pulmonal hypertension til 2.9/1.000 1.8/1.000 i baggrundspopulationen (102,103). For yderlig information se ”Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning – kliniske retningslinjer, 2014” (102). Der er ingen international konsensus om postnatal pleje, observation og behandling. NAS NICE guideline opfordrer til individuel neonatal vurdering (104). The Canadian Paediatric Society anbefaler 48 timers observation af alle nyfødte, som har været SSRI-eksponerede i 3. trimester, uden specificering af regi (101). En engelsk national undersøgelse blandt neonatalafdelinger fandt heterogenicitet i praksis (70 % respons rate): 19 % indlagde til 48 timers neonatal observation og 33 % anvendte farmakologisk behandling, hyppigst med brug af Oramorph (105). Et hollandsk review anbefaler phenobarbital, såfremt farmakologisk intervention er nødvendig.

**Anbefaling:** Nyfødte med symptomer efter prænatal SSRI-eksponering kræver generelt ikke behandling (101,102,107) og skal ikke abstinensobserveres. Risikoen for PPHN ved lav dosis SSRI vurderes lille (106). Ved højdosis SSRI-eksponering ( $\geq 150\text{mg/dgl}$ ) i kombination med  $\geq 1$  psykofarmaka i 2. og 3. trimester bør fødslen foregå på sygehus med regionsfunktion i neonatologi. For alle SSRI-eksponerede nyfødte anbefales indlæggelse på barselsangenen i 48 timer

efter fødslen og POX-screening inden udskrivelsen. Ambulante fødsler frarådes (107). Forældre skal informeres om symptomer på ophør af SSRI-eksponering.

#### 4. Præparatbeskrivelse – NAS behandling

I Danmark er morfin/opium og fenemal førstevalgspræparater til behandling af abstinenser ( ligesom internationale guidelines). Nedenfor fremgår alternative førstevalgs- og supplerende præparater ved manglende abstinenskontrol.

##### Førstevalgs præparat

###### **Methadone**

Flere studier har vist at methadon reducerer varigheden af behandling og antal indlæggelsesdage sammenlignet med morfin (108-111). Større multicenter-studier er foreslået.

###### **Buprenorphine**

Fordele ved buprenorfin er, at stoffet ikke medfører en lige så stor respiratorisk depressionseffekt som morfin og ikke har metadons kardielle bivirkninger. Komparative studier mellem buprenorfin, morfin og metadon har vist, at buprenorfin er associeret til en kortere behandlingstid end de to andre præparater (112-115). Et single-center studie blandt 63 nyfødte med NAS, randomiserede til enten behandling med buprenorfin eller morfin og ved manglende abstinenskontrol tillæg af fenemal (ligeligt fordelt ml. grupper) fandt, at buprenorfingruppen havde en kortere median behandlingsvarighed (15 vs. 28 dage) og median indlæggelsestid (21 vs. 33 dage) (113). Et systemisk review og meta-analyse (N=1072) konkluderede, at buprenorfin er den mest optimale behandling, men at større multicenter studier kræves (116).

###### **Chlorpromazine**

Et studie fandt, at chlorpromazine reducerede behandlingsvarigheden ift. morfin (117). Større prospektive RCT'er er foreslået.

##### Tillægspræparat

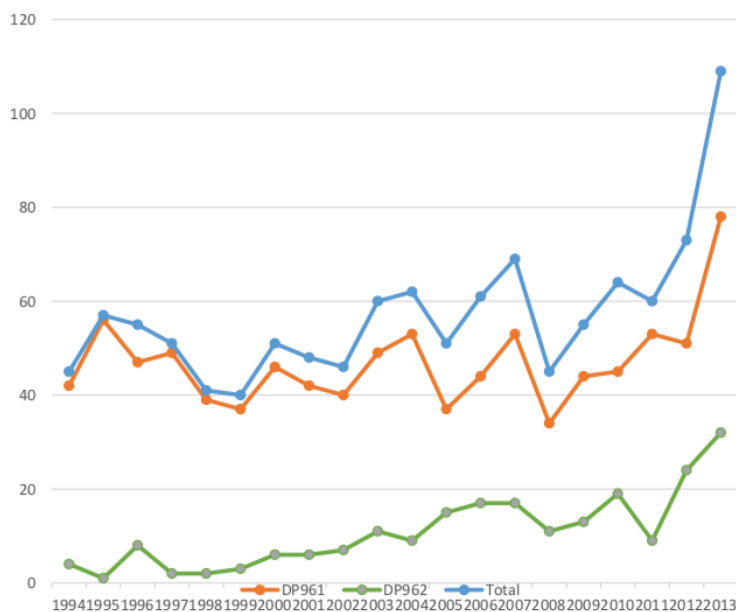
###### **Clonidine**

Tillæg af clonidin har vist reduktion i behandlingsvarigheden ift. placebo (11 vs. 15 dage) ved NAS på baggrund af metadon- eller heroineksponering (118). Startdosis er 0,75 mkg/kg p.o. hver 3. time, stigende til 1 mkg/kg hver 3. time om nødvendigt.

#### 5. Forekomst af NAS

**Figur 1A** Incidens af nyfødte med diagnoserne *P96.1 Abstinenssymptomer hos nyfødt f.a. moders stofafhængighed* og *P96.2 Abstinenser hos nyfødt ved terapeutisk brug af lægemiddel*. Kilde Landspatientregisteret. (14)

Antal nyfødte med en af diagnoserne DP961 og DP962



## 6. Naloxon

Naloxone anses som kontraindiceret ved neonatal genoplivning og en samtidig kendt prænatal opioideksponering. Kontraindikationen skyldes en kasuistik fra 1989 om naloxon-inducerede abstinenskramper (119). Kramperne opstod 2 minutter efter indgift af 0,2 mg narcanti im i et intuberet barn, som prænaltalt var eksponeret for 60 mg methadone 8 timer før forløsning ved sectio på mistanke om føtalt distress. Kramperne responderede ikke på diazepam, paraldehyd eller phenobarbital, men på bolus-morfin 0,1mg/kg.

Et tysk studie anbefaler en lille dose narcanti (0,01mg/kg) ved neonatal genoplivning og kendt prænatal opioideksponering (120).

Et systemisk review (Cochrane) finder evidensen inkonklusiv, og finder både fordele og ulemper, ved brug af narcanti i den neonatale genoplivning efter analgetika-behandling til mor under fødslen (121).

## 7. Abstinensobservationsvarighed

Tabel 1

Oversigt over abstinensobservationens varighed og forventelige forløb afhængigt af prænatal eksponering med referencer.

Eksponering	Abstinensobservations varighed, dage	Typisk symptom debut, dage efter fødslen	Halveringstid, timer	Varighed ved behandling, dage	Sværhedsgrad
<b>Opioider</b>					
<b>Buprenorphine</b>	5 <sup>18</sup>	1 – 3 <sup>6,122</sup>	20 – 36 <sup>123,125</sup>	> 28 <sup>6</sup>	Moderat - alvorlig
<b>Heroin</b>	5 <sup>18</sup>	0 – 2 <sup>6,124</sup>	0.1 – 0.25 <sup>125</sup>	8 – 10 <sup>6</sup>	Mild - moderat
<b>Kodein</b>	5	0 - 1	2 – 4 <sup>123</sup>	7 – 21	Mild - moderat
<b>Methadon</b>	7 <sup>18</sup>	2 – 7 <sup>6,122,124</sup>	22 (15-60) <sup>123</sup>	> 30 <sup>6</sup>	Moderat - alvorlig
<b>Morfin</b>	5	1-3 <sup>12</sup>	1.5 – 7	>10 <sup>122</sup>	
<b>Oxycodon</b>	5	0 – 2	3 - 6		
<b>Tramadol</b>	3 <sup>18</sup>	0 - 2	5 – 6 <sup>123</sup>		

Non-opioider					
Alkohol	3	0 - 1	4 - 5	5 - 7	Mild
Amfetamin	5	0 - 2 <sup>126</sup>	7 - 34 <sup>126</sup>	6	Mild
Barbiturater	14	1- 14	53 - 118	> 30	Mild - alvorlig
Benzodiazepin	12	0 - 12	2 - 250	14 - 60	Mild - moderat
Kokain	5	0 - 3	0.5 - 2		Mild
Metamfetamin	5	0 - 1 <sup>6</sup>	6 - 24	7 - 10 <sup>6</sup>	

## 8. Non-farmakologisk behandling

I litteraturen er følgende non-farmakologiske behandlingsformer yderligt belyst:

· Amning er fundet korreleret med kortere forløb med NAS-symptomer/kortere indlæggelsesperiode, lavere incidens af NAS, lavere peak NAS-scores, nedsat behov for farmakologisk behandling/kortere behandlingstid, færre med NAS-score over 12 og senere fremtræden af NAS-symptomer (127-130). Disse resultater skal ses i lyset af effekten af hud-mod-hud i forbindelse med amning (127). Overordnet konkluderes det, at amning bør anbefales til nyfødte med NAS (127-129, 131), såfremt der ikke er kontraindikationer herimod (128)

· Rooming-in betyder, at den nyfødte og moren er så meget sammen som muligt. Rooming-in er associeret med et fald i graden af NAS-symptomer, mindre behov for farmakologisk behandling, kortere behandlingsperiode, større chance for amning og kortere indlæggelsesperiode (32,127,130-133). Det konkluderes overordnet, at rooming-in bør anbefales til nyfødte med NAS (32,127,131,133), selvom der mangler evidens på området (131).

· Akupressur involverer tryk af 5-10 sekunders varighed på specifikke trigger points på kroppen (involverer ikke nåle). Akupressur iværksættes, ved debut af NAS-symptomer. Akupressur kan nedsætte behovet for farmakologisk behandling og give bedre kvalitet af søvnen (127). Akupressur er derudover korreleret med bedre ernæring af barnet, mere afslappethed og eventuelt kortere behandlingstid (127). Flere studier på området mangler.

· Blandt specialsenge er der undersøgt ikke-rokkende vandsenge og rokkende senge. Ikke-rokkende vandsenge kan nedsætte behovet for farmakologisk behandling og graden af NAS, og der er tegn på, at de nyfødte falder lettere i søvn og bevæger sig mindre i vandsengene (127). Omvendt er rokkende senge fundet korreleret med øgede NAS-scores og øgede søvnforstyrrelser i forhold til standard vugger (127). Der mangler flere studier på dette område.

## 9. Amning, links

- Drugs and Lactation Database har tilhørende LactMed app.
- Svensk søgemaskine: <https://janusmed.sll.se/#/home/amning>
- Institut for Rationel Farmakoterapi. Lægemedler og amning. 2019.
- Sundhedsstyrelsen. Amning – en håndbog for sundhedspersonale. 2018.
- The Academy of Breastfeeding Medicine: Guideline for Breastfeeding and Substance use <https://abm.memberclicks.net/assets/DOCUMENTS/PROTOCOLS/21-drug-dependency-protocol-english.pdf>

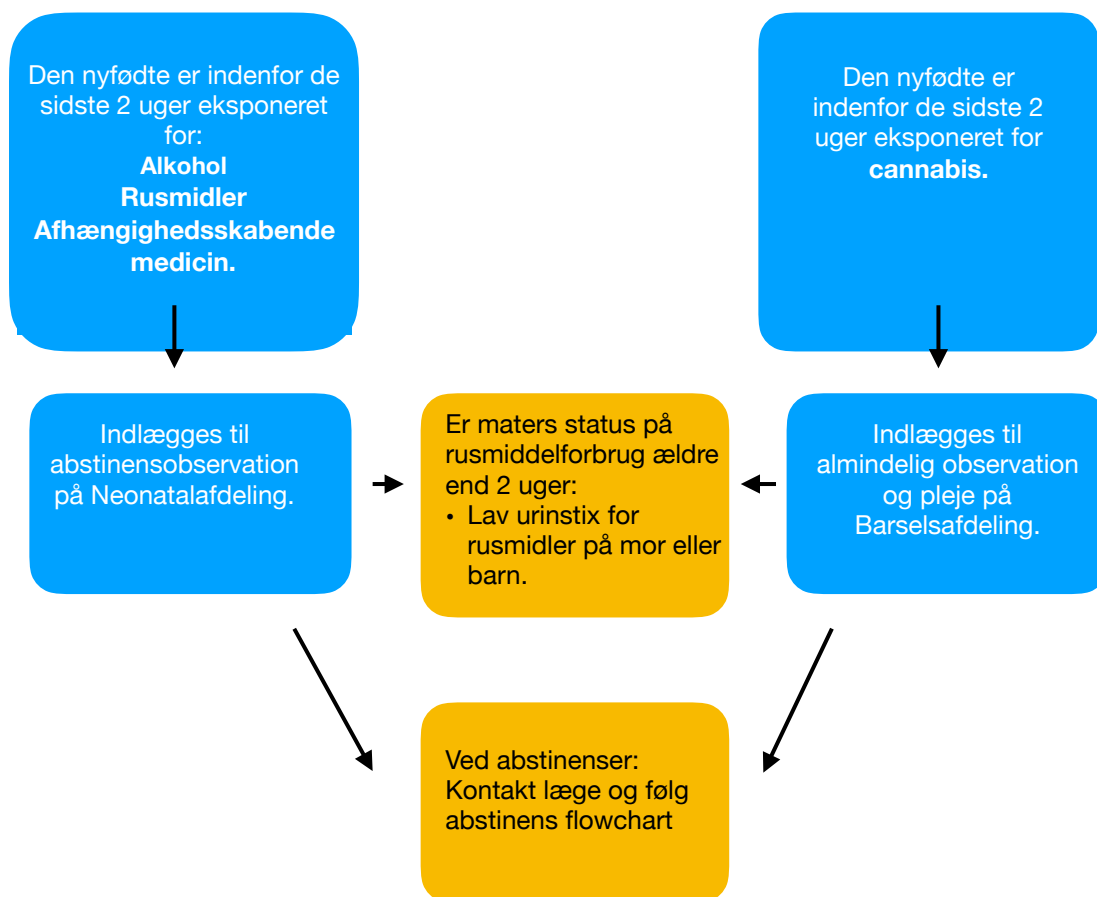




## 10. Algoritmer

# NAS

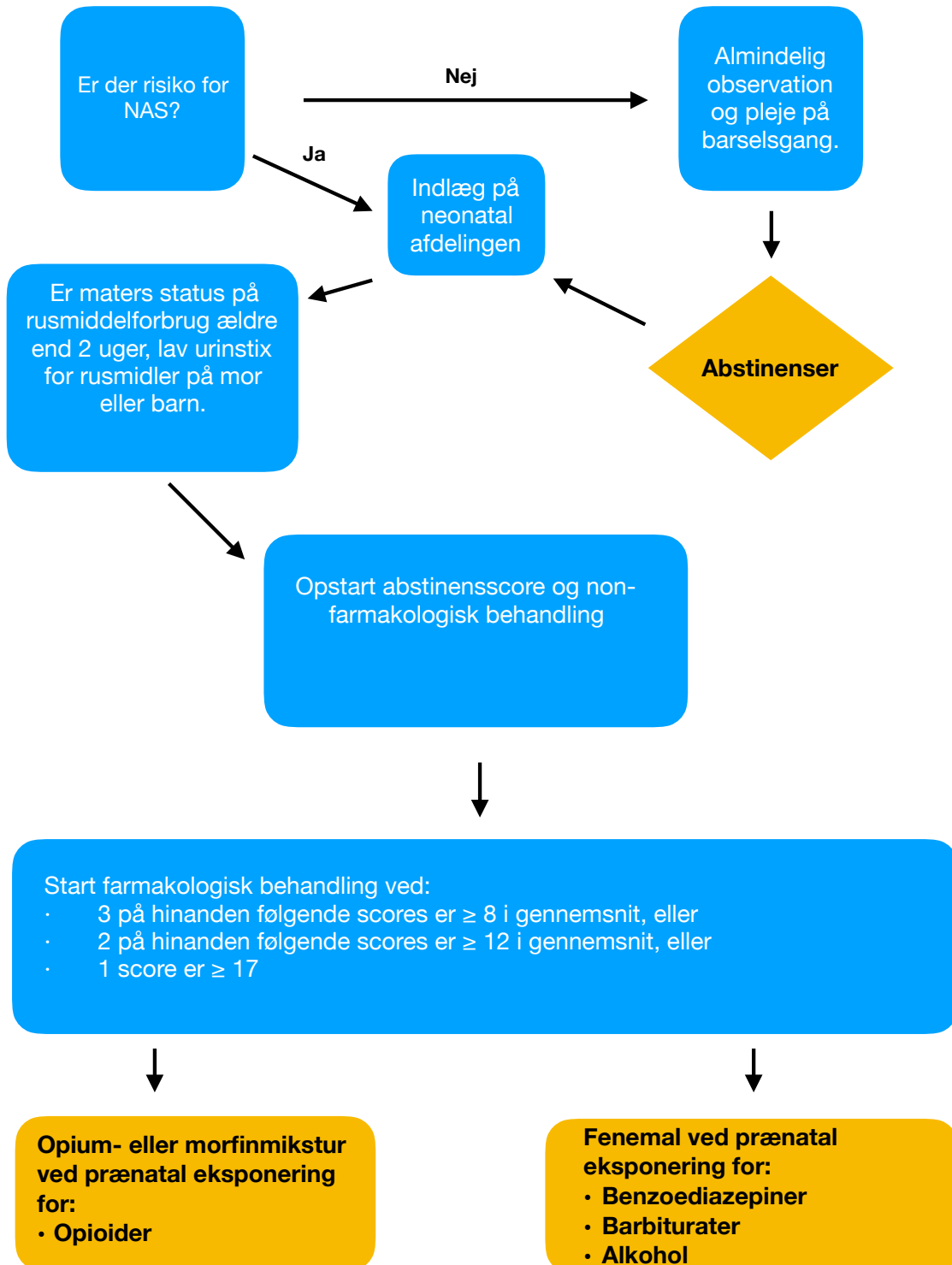
## Algoritme for abstinensobservation





## NAS

### Algoritme for modtagelse af barn til abstinensobservation

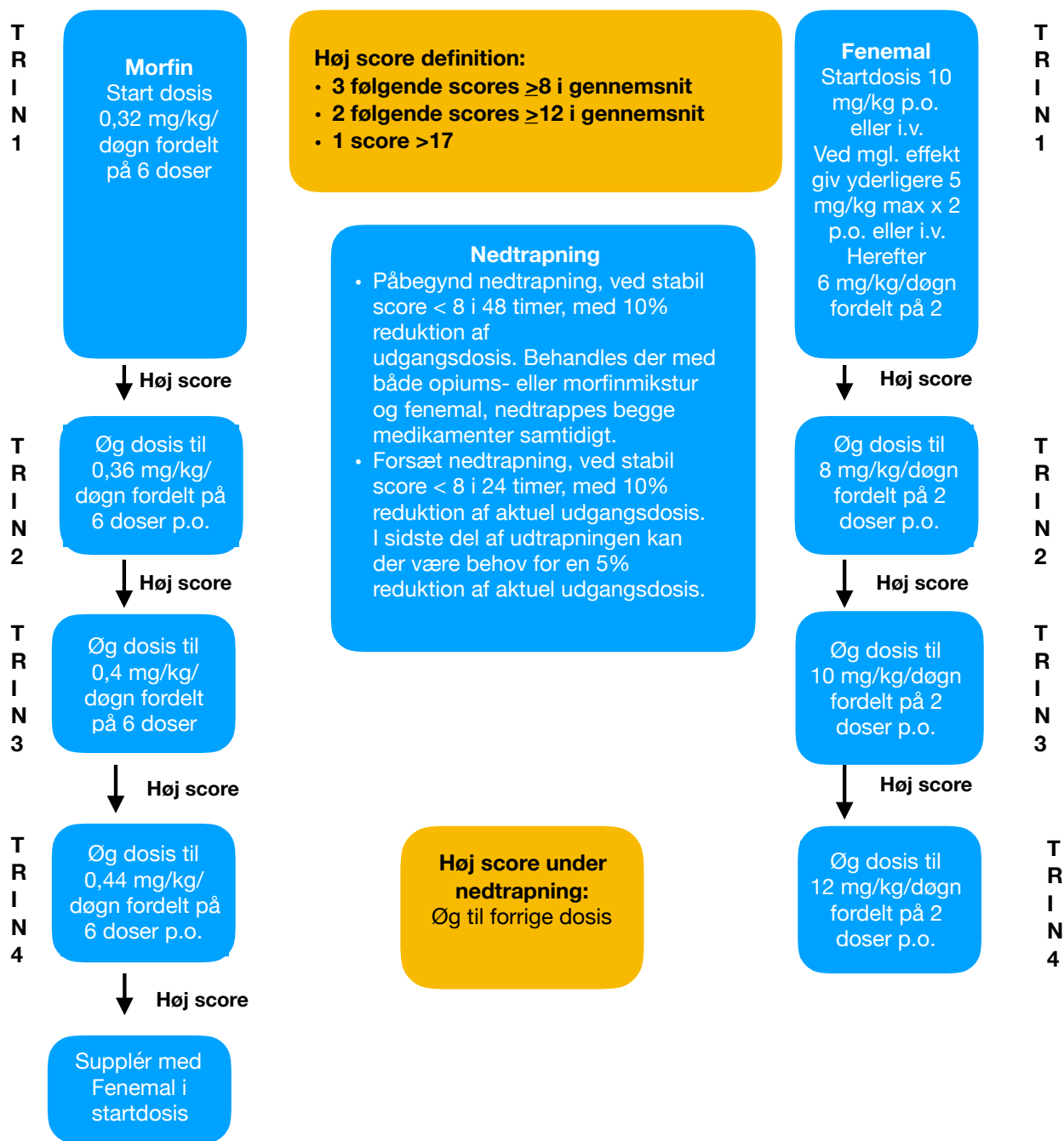




# NAS

## Algoritme for farmakologisk behandling

Morfin version.

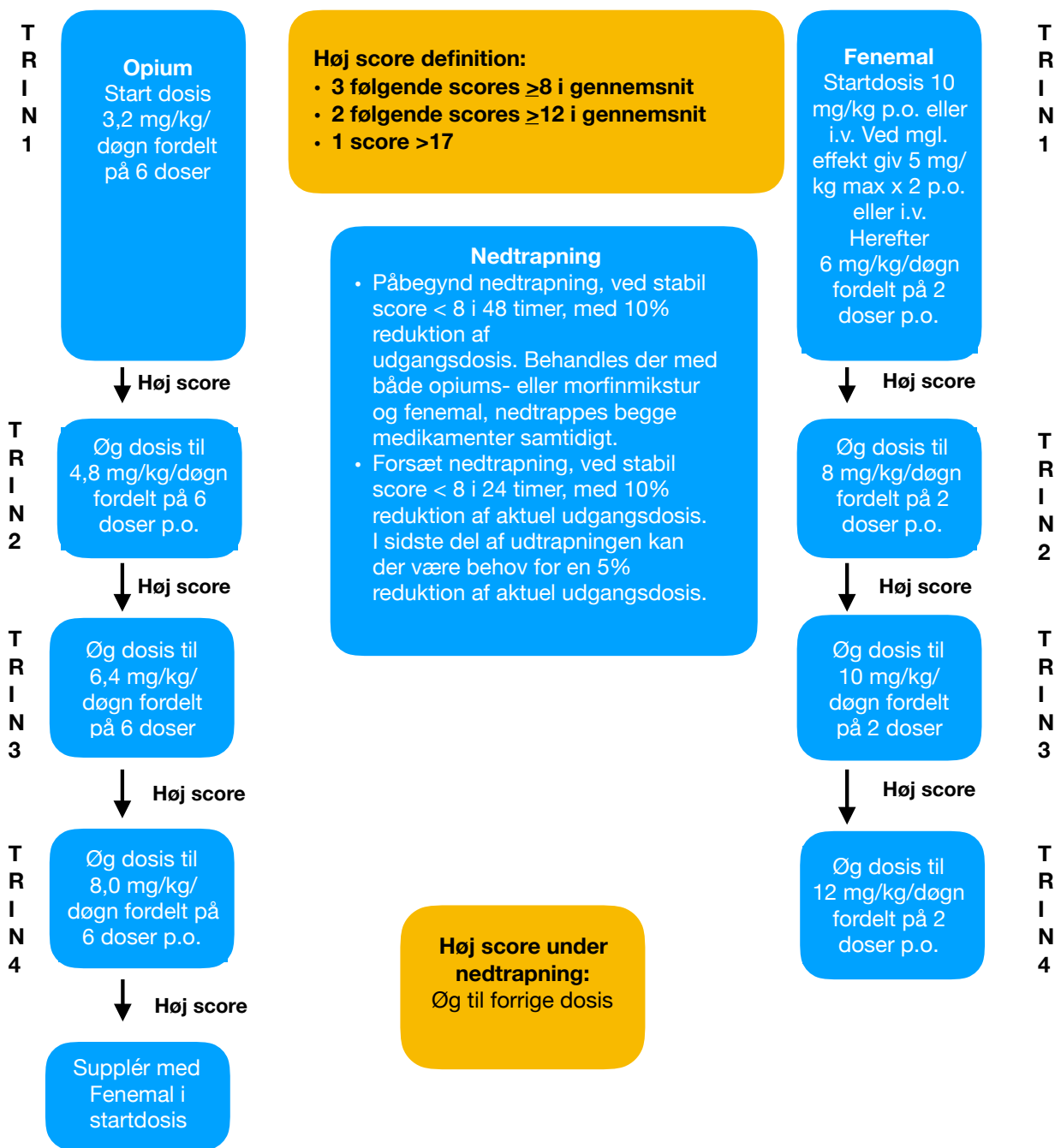




# NAS

## Algoritme for farmakologisk behandling

Opium version.



# NAS

## Algoritme for farmakologisk behandling

Fenemal version.

