

ZWANGERSCHAP EN DRUGS

Beleid bij de pasgeborene

K. SMETS^{1, 2}

Inleiding

In veel landen van de Europese Unie is er de laatste tien jaar een stijging van het problematisch druggebruik waargenomen, zo ook in België (1). Het eerste contact met drugs grijpt meestal plaats tijdens de adolescentie, vooral tussen 15 en 19 jaar. Cannabis is de meest gebruikte drug: 10,8% van de bevolking tussen 15 en 64 jaar oud heeft ooit cannabis gebruikt (tegenover bv. 2% voor ecstasy en amfetaminen) (2).

België staat samen met Italië bekend als aanvoerlijn van cannabisbladeren, waarvan het grootste deel afkomstig is uit Nederland. België is ook, na Nederland, één van de belangrijkste locaties voor de productie van ecstasy, amfetaminen en aanverwante producten. Hoewel het jaarverslag van het Europees Waarnemingscentrum en het rapport van het Scientific Institute of Public Health Unit of Epidemiology de Belgische drugproblematiek gedetailleerd beschrijven en plaatsen in zijn Europese context, vindt men in geen van beide documenten enige informatie over gebruik door zwangeren, nationaal noch internationaal (1, 2).

De literatuur over humaan druggebruik tijdens de zwangerschap beperkt zich tot rapporten van gevallen of korte reeksen. Dierexperimenteel onderzoek spitst zich vooral toe op teratogeniciteit en toxische effecten op korte en lange termijn. Het is dus heel moeilijk om „evidence-based” richtlijnen te geven voor het beleid bij een pasgeborene van een druggebruikende

Samenvatting

Druggebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot rechtstreekse toxische of teratogene effecten op de foetus of tot abstinentiesverschijnselen bij de pasgeborene. De optimale aanpak van deze kinderen blijft onduidelijk door gebrek aan methodologisch goed uitgevoerde klinische studies. Voor sommige drugs zijn heel weinig gegevens beschikbaar over hun effect tijdens de zwangerschap; dierproeven richten zich vooral op de teratogeniciteit en zijn niet altijd extrapol eerbaar naar de mens.

Het neonataal abstinentiesyndroom kan de moeder-kindbinding ernstig verstoren. Onnodig scheiden van moeder en kind moet dus vermeden worden. De beslissing tot medicamenteuze behandeling moet genomen worden op basis van de ernst van de ontwenningverschijnselen.

Borstvoeding creëert een speciale psychologische band tussen moeder en kind. Daar echter de meeste drugs terug te vinden zijn in moedermelk, kan de moeder haar kind op die manier blootstellen aan drugs. Gelukkig vormen niet alle drugs een probleem voor de zogende baby, zodat in sommige gevallen matернаal druggebruik verenigbaar is met borstvoeding.

Het toenemend gebruik van drugs door zwangeren of vrouwen tijdens de vruchtbare periode en de vrij schaarse literatuur over dit onderwerp benadrukken de blijvende noodzaak tot het blijven verzamelen en bekendmaken van gegevens uit persoonlijke observaties.

Dit artikel geeft richtlijnen voor het beleid bij pasgeborenen na intra-uteriene blootstelling aan drugs (tabel 2).

¹ Dienst Intensieve Neonatologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

² Correspondentieadres: prof. dr. K. Smets, Dienst Intensieve Neonatologie, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: koenraad.smets@UGent.be

moeder. De hier voorgestelde beleidslijnen zijn gebaseerd op literatuur en eigen ervaringen. Enkel de drugs in de enge zin worden behandeld; alcohol en nicotine dus niet. Ook medicatie, genomen in de marge van de drugverslaving, wordt buiten beschouwing gelaten. Het neonataal abstinentiesyndroom (NAS) wordt

niet telkens opnieuw beschreven: de symptomen staan opgesomd in de Finnegan-score (tabel 1). Een combinatie van neurovegetatieve, cardiorespiratoire en gastro-intestinale symptomen is heel suggestief voor een abstinentiesyndroom. Een indeling volgens het gebruikte product wordt gehanteerd, waarbij systematisch de volgende

TABEL 1
De Finnegan-score

Systeem	Symptomen	Score	V		L		N		Commentaar
Centraal zenuwstelsel	Frequent schrille schrei	2							
	Continue schrille schrei	3							
	Slaapduur na voeding < 1 u.	3							
	Slaapduur na voeding < 2 u.	2							
	Slaapduur na voeding < 3 u.	1							
	Milde (uitgelokte) tremor	1							
	Matige/ernstige (uitgelokte) tremor	2							
	Milde tremor in rust	3							
	Matige/ernstige tremor in rust	4							
	Verhoogde spiertonus	2							
	Schaafletsels	1							
	Schokkende trekkingen	3							
	Veralgemeende stuipen	5							
Metabool Vaso-motorisch Respiratoir	Zweten	1							
	Koorts (37,5–38,4)	1							
	Koorts (>38,4)	2							
	Frequent geeuwen (>3-4 x/interval)	1							
	Verstopte neus	1							
	Niezen (> 3-4 x/etmaal)	1							
	Neusvleugelen	2							
	Ademhalingsritme >60/min. met retractie	2							
Gastro-intestinaal	Overdreven zuigen	1							
	Slecht zuigen	2							
	Regurgiteren	2							
	Projectielbraken	3							
	Ongebonden ontlasting	2							
Waterige ontlasting	3								
TOTALE SCORE									
<i>Gemiddelde laatste 3 scores</i>									
De Finnegan-score wordt per 4 uur opgemaakt, telkens na een voedingsmoment. Behandeling is aangewezen wanneer het gemiddelde van 3 opeenvolgende scores > 8 is. De behandeling wordt afgebouwd wanneer het gemiddelde van 3 opeenvolgende scores < 9 is gedurende 48 uur. (Aangepast volgens ref. 3) (V = vroege dienst, L = late dienst, N = nachtdienst)									

TABEL 2

Richtlijnen voor het beleid bij een pasgeborene van een druggebruikende moeder.

Blootstelling	Observatie	NAS R/	Onderzoeken	Borstvoeding
<i>Cannabis/hasj/marihuana</i>	1 week	Fenobarbital	Polysomnografie	Ja
<i>Cocaïne</i>	4 dagen	Neurotoxisch: fenobarbital	APO placenta; echografie hersenen + abdomen; oftalmologisch onderzoek; EEG; polysomnografie; centrum ontwikkelings- stoornissen (bij microcefalie)	Neen
<i>Ecstasy</i>	Geen	Zeer zelden en licht: fenobarbital	Herhaalde blootstelling: echocardiografie; radiografie totaal skelet	Ja
<i>Gammahydroxyboter- zuur (vloeibare ecstasy)</i>	Geen gegevens	Geen gegevens	Geen gegevens	Geen gegevens
<i>Heroïne e.a. opiaten</i>	1 week	Morfine	Polysomnografie	Neen
<i>Lysergeenzuur- diëthylamide (LSD)</i>	Geen	Geen	Radiografie skelet; oftalmologisch onderzoek	Neen
<i>Methadon</i>	1 week	Morfine	Geen	Ja
<i>Paramethoxy- metamfetamine (PMA)</i>	Geen gegevens	Geen gegevens	Geen gegevens	Geen gegevens
(NAS: neonataal abstinentiesyndroom)				

vragen worden behandeld: moet de baby geobserveerd worden en hoelang? Welke klinische problemen zijn te verwachten en hoe worden die het beste behandeld? Welke aanvullende onderzoeken zijn zinvol? Mag borstvoeding gegeven worden, en wat zijn de te verwachten gevolgen op langere termijn? Tabel 2 vat de richtlijnen samen.

Cannabis/hasj/marihuana

Na antenatale blootstelling aan cannabis en aanverwante producten is observatie van de pasgeborene gedurende één week aangewezen. Het NAS kan tot 30 dagen duren: beven, vlug opschrikken, slaapstoornissen (minder rustige slaap), hoge schrei, overdreven zuigreflex (4). Op basis van de Finnegan-score zal men behan-

delen met fenobarbital. Bij veelvuldig gebruik (= minstens eenmaal per week) van cannabis tijdens de zwangerschap is er een licht verhoogd risico van wiegendood: het is nuttig in dat geval een polysomnografie uit te voeren (5). Borstvoeding is toegelaten: tetrahydrocannabinol wordt uitgescheiden, geabsorbeerd en gemetaboliseerd, meestal echter zonder effect op het kind. Sufheid wordt wel vermeld (6).

Experimenten met langdurige blootstelling van ratten (dagelijks, maar lage tot matige dosis) tijdens de zwangerschap leiden tot geheugenstoornissen en motorische hyperactiviteit die verdwijnen op volwassen leeftijd (7). Ook bij de mens worden op lange termijn geheugenstoornissen en hyperactiviteit, aandachtstekort en impulsiviteit vermeld (7, 8). Een associatie met het ontwikkelen van niet-lymfatische leukemie werd eveneens beschreven (9).

Cocaïne

Dierexperimentele gegevens over antenatale blootstelling aan cocaïne ondersteunen een vasculaire disruptie als onderliggend mechanisme voor het teratogeen effect (10). Verder vond men een verhoogd voorkomen van cryptorchidie, hydronefrose, skeletafwijkingen (extra ribben, misvormd sternum, gespleten xifoïd), exencefalie, oogmalformaties (anoftalmie, misvormde of ontbrekende lens), vertraagde schedelverbening (10, 11).

Ook bij de mens zijn meerdere problemen beschreven (12, 13). Prematuriteit en intra-uteriene groeiachterstand komen vaker voor. De preterm geboren baby's lijken wel minder nood aan beademing en surfactant te hebben (14). Microcefalie, cystische hersenletsels, hersenbloeding, herseninfarct en encefalokèle zijn centraal-nerveuze gevolgen van vasculaire accidenten (10). Tortueuze dilatatie van de irisvaten, die na enkele maanden tijd verdwijnt zonder residuele visusstoornissen, werd beschreven. Lidmaatreductie, darmatresie en -infarct zijn eveneens uitingen van vasculaire disruptie (10). Er is echter geen samenhangend patroon van afwijkingen. Het teratogeen effect is niet significant gestegen indien het cumulatief gebruik beperkt bleef (0,2-2 mg/kg) tot 10 g tijdens het eerste trimester (10).

De pasgeborene kan abnormaal gedrag vertonen: tremoren, prikkelbaarheid, abnormaal slaappatroon, slecht drinken (soms langdurig sondevoeding nodig), braken, diarree, koorts, niezen, hoge schrei, extreme zuigreflex, tachypneu, hypertonie, zelden convulsies (10-12). Hierbij gaat het om een direct neuro-excitatorisch effect en minder om abstinentie. Het beeld is meestal minder erg dan een NAS na narcotica. De symptomen beginnen meestal op dag 1-2, soms pas op dag 3, en bereiken hun maximum na 2 à 3 dagen. Daarom is het belangrijk intra-uterien aan cocaïne blootgestelde pasgeborenen onder klinisch toezicht te houden gedurende de eerste 4 levensdagen. Behandeling wordt uitgevoerd met fenobarbital (geen morfine: cocaïne is geen narcoticum).

Na blootstelling aan cocaïne is er ook meer kans op necrotiserende enterocolitis (Bell stadium \geq II), die zelfs laattijdig (na meer dan 2 weken) kan beginnen (15). Ook verlaging van het hartdebiet werd vastgesteld (15).

Het is nuttig een pathologisch-anatomisch onderzoek van de placenta te laten uitvoeren voor het opsporen van infarcten, die de „vasculaire disruptie“-hypothese ondersteunen (10).

Echografie van de hersenen en het abdomen, evenals een oftalmologisch onderzoek zijn aangewezen. Elektro-encefalografie (EEG) kan transiënte (toch soms tot 12 maanden aanhoudende) EEG-veranderingen met een irritatief karakter vertonen (11). Wegens de mogelijk verhoogde kans op wiegendood wordt best een polysomnografie uitgevoerd (16). Opvolging via een centrum voor ontwikkelingsstoornissen in geval van microcefalie is eveneens nuttig.

Borstvoeding wordt afgeraden. Acute intoxicatie met braken, diarree, prikkelbaarheid en hypertensie is beschreven (17).

Over de gevolgen op lange termijn is maar weinig informatie beschikbaar. De kinderen met microcefalie vertonen geen inhaalgroei van hun hoofdometrek op 2 jaar, wat gecorreleerd is met ontwikkelingsachterstand.

Methyleendioxymethylamfetamine (ecstasy)

Hoewel in sommige jongerengroepen het ecstasygebruik sinds de jaren negentig duidelijk blijft toenemen, is de literatuur over de gevolgen van gebruik tijdens de zwangerschap zeer schaars (1, 18). Er zijn geen redenen tot observatie van de pasgeborene. Eenmalige blootstelling zonder maternale toxiciteit verhoogt de kans op malformatie niet (19). Bij herhaalde blootstelling vindt men meer cardiovasculaire afwijkingen (ventrikelseptumdefect en/of atriumseptumdefect) en musculoskeletale afwijkingen (klompvoeten) (20). Er is geen neurotoxisch effect gekend (wel bij de moeder: verschil in metabolisme?) (21). NAS is zeldzaam (2 à 3%) en weinig uitgesproken; indien nodig kan het behandeld worden met fenobarbital. Na herhaalde blootstellingen kan het nuttig zijn een cardiologisch consult en een radiografie van het skelet aan te vragen.

Borstvoeding is toegelaten: voorlopig zijn er te weinig argumenten om ze te verbieden. De gevolgen op lange termijn van antenatale blootstelling aan ecstasy zijn niet gekend.

Gammahydroxyboterzuur (vloeibare ecstasy)

Omtrent het gebruik van „vloeibare ecstasy“ tijdens zwangerschap en bij borstvoeding zijn geen gegevens beschikbaar. Er werden geen teratogene effecten gezien na injectie in bevruchte kippeneieren (22).

Heroïne en andere opioïde middelen

Na antenatale blootstelling aan opiaten is observatie gedurende één week aangewezen. Grote voorzichtigheid met het gebruik van naloxon in de verloskamer is geboden bij een neurologisch-respiratoir onderdrukte neonatus na chronische antenatale blootstelling aan opioïde middelen: dit kan een ernstig NAS uitlokken, met therapieresistente convulsies, die dan best behandeld worden met morfine.

Er is geen verhoogde kans op congenitale afwijkingen, maar tot 80% vertoont een NAS (23). Dit begint meestal binnen de eerste levensweek, zelden nog na 7 à 14 dagen. Behandelen gebeurt best met morfine.

De kans op wiegendood is 4 tot 5 maal verhoogd: een polysomnografie is aangewezen. Borstvoeding wordt afgeraden: opiaten komen in grote hoeveelheden in moedermelk terecht en kunnen centrale en respiratoire depressie geven (6). Bij het bruusk stoppen van borstvoeding kunnen bovendien ontweningsverschijnselen optreden. De gevolgen op lange termijn van blootstelling aan heroïne worden wellicht vooral bepaald door socio-economische factoren.

Lysergeenzuurdiëthylamide (LSD)

Over LSD en zwangerschap zijn er geen gegevens om observatie van de pasgeborene aan te raden. Men beschrijft wel malformaties van extremiteiten, aanlegstoornissen van de ogen, dysplasie van het skelet (spina bifida), zelfs na een beperkt gebruik in het eerste trimester (24-26). Daarom zijn radiografisch onderzoek van het skelet en oftalmologisch onderzoek nuttig.

Borstvoeding wordt afgeraden: gegevens ontbreken, maar LSD heeft een laag moleculair gewicht en zal dus wellicht overgaan in de moedermelk. Het heeft bovendien sterke effecten bij extreem lage concentraties. Gevolgen op lange termijn zijn niet gekend.

Methadon

Baby's van moeders die methadon namen tijdens de zwangerschap, dienen gedurende minstens één week geobserveerd te worden i.v.m. NAS. Dit begint meestal binnen de eerste 72 levensuren, maar soms treden de symptomen

pas na 4 weken op (27). Men is het er niet over eens of de ernst van het NAS gecorreleerd is met de maternale dosis (28, 29). Hyperfagie (> 190 tot 290 ml/kg/dag) is een uiting van hogere metabole behoeften tijdens NAS en gaat niet gepaard met snellere gewichtstoename of gastro-intestinale bezwaren (30). Voor de behandeling is morfine eerste keus (27, 31). Fenobarbital bestrijdt de gastro-intestinale symptomen niet. Gastro-intestinale symptomen (braken en/of diarree gepaard met dehydratie en slechte gewichtsevolutie) zonder andere symptomen zijn een indicatie tot behandeling, ongeacht de Finnegan-score. De behandelingsduur varieert van 1 tot 3 weken. Simultane blootstelling aan benzodiazepinen kan een heropflakking van het NAS geven na 7-14 dagen en verlengt gevoelig de behandelingsduur (28, 32). Toevoeging van fenobarbital kan dan wel nodig zijn.

Aanvullende onderzoeken bij de neonatus zijn niet nodig. Borstvoeding is toegelaten, ook bij hogere dosissen methadon (> 40 mg/dag) (29). De hoeveelheid aldus door de neonatus ingenomen methadon zal echter niet volstaan om het NAS te voorkomen. De gevolgen op lange termijn worden wellicht eveneens bepaald door socio-economische factoren.

Paramethoxymetamfetamine (PMA)

Over het gebruik tijdens de zwangerschap van PMA, een synthetische drug die veel krachtiger is dan ecstasy, is nog geen informatie beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur of op het internet. Het blijft dus belangrijk om casuïstische ervaringen met deze en andere producten te rapporteren om een beter beeld te kunnen krijgen van de teratogene of toxische invloeden van dergelijke producten.

Besluit

Na druggebruik tijdens de zwangerschap verdient het in de meeste gevallen aanbeveling de baby gedurende enkele dagen onder klinisch toezicht te houden. Dit kan gewoonlijk gebeuren op de materniteit, zonder moeder en kind van meet af aan te moeten scheiden. Soms kan ook borstvoeding toegestaan worden, wat de moeder-kindbinding eveneens ten goede komt.

Een neonataal abstinentiesyndroom na antenatale blootstelling aan opioïde middelen wordt behandeld met morfine; in de andere gevallen blijft fenobarbital een verantwoorde eerste keuze.

Abstract

Drugs and pregnancy: management of the neonate

Substance abuse in pregnancy may result in direct toxic or teratogenic effects on the fetus or on the neonate after drug withdrawal. Optimal management remains unclear as clinical trial evidence is insufficient. There are few data on the effects of drug exposure in human pregnancy; animal studies with respect to the potential teratogenicity of various drugs are more numerous.

This article presents current information on the management of neonates with a history of intrauterine drug exposure.

Neonatal abstinence syndrome has implications for mother-infant bonding and may produce a major disruption of the mother-infant attachment. Unnecessary separation of mother and infant should be avoided. The decision to use drug therapy must be individualized and based on the severity of withdrawal signs.

Breastfeeding creates a special psychologic bond between infant and mother. However, as most drugs are detectable in breast milk, the nursing mother can serve as a source of infant exposure to drugs. Fortunately, not all drugs pose a significant problem to a nursing infant, making maternal substance abuse compatible with breastfeeding for some drugs.

The extended use of drugs by both pregnant women and women of childbearing age as well as the relatively sparse literature emphasize the continuing need for the collection and dissemination of data from personal observations.

LITERATUUR

1. Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving. Jaarverslag over de stand van de drugsproblematiek in de Europese Unie en Noorwegen. Lissabon: EWDD, 2003: 9-39.
2. Belgian National Report on Drugs 2003. Brussels: Scientific Institute of Public Health Unit of Epidemiology, 2003: 12; www.iph.fgov.be/epidemiologie/binn/binn03.pdf
3. FINNEGAN LP. Neonatal abstinence. In: Nelson NM, ed. Current therapy in neonatal-perinatal medicine. Toronto, Ontario: BC Decker, Inc, 1985: 262-270.
4. FRIED PA, SMITH AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 1-11.
5. SCRAGG RK, MITCHELL EA, FORD RP, TAYLOR BJ, STEWART AW. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 57-60.
6. KACEW S. Adverse effects of drugs and chemicals in breast milk on the nursing infant. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 213-221.
7. MEREU G, FÀ M, FERRARO L, et al. Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4915-4920.
8. GOLDSCHMIDT L, DAY NL, RICHARDSON GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 325-336.
9. BHATIA S, NEGLIA JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 91-93.
10. HOYME HE, JONES KL, DIXON SD, et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85: 743-747.
11. DOERING PL, DAVIDSON CL, LAFAUCE L, WILLIAMS CA. Effects of cocaine on the human fetus: a review of clinical studies. *DICP* 1989; 23: 639-645.
12. ROLAND EH, VOLPE JJ. Effect of maternal cocaine use on the fetus and newborn: review of the literature. *Pediatr Neurosci* 1989; 15: 88-94.
13. CHASNOFF IJ, GRIFFITH DR, FREIER C, MURRAY J. Cocaine/polydrug use in pregnancy: two year follow-up. *Pediatrics* 1992; 89: 284-289.
14. HAND IL, NOBLE L, McVEIGH TJ, KIM M, YOON JJ. The effects of intrauterine cocaine exposure on the respiratory status of the very low birth weight infant. *J Perinatol* 2001; 21: 372-375.
15. CZYRKO C, DEL PIN CA, O'NEILL JA Jr, PECKHAM GJ, ROSS AJ 3rd. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 414-421.
16. DURAND DJ, ESPINOZA AM, NICKERSON BG. Association between prenatal cocaine exposure and sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1990; 117: 909-911.
17. FARRAR HC, KEARNS GL. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. *J Pediatr* 1989; 115: 665-675.
18. SMETS K. Ecstasygebruik tijdens de zwangerschap: risico's voor moeder en kind. *Tijdschr Belgische Kinderarts* 2001; 3: 203-205.
19. McELHATTON PR, BATEMAN DN, EVANS C, PUGHE KR, WORSLEY AJ. Does prenatal exposure to ecstasy cause congenital malformations? A prospective follow-up of 92 pregnancies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 184.

20. McELHATTON PR, BATEMAN DN, EVANS C, PUGHE KR, THOMAS SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; *354*: 1441-1442.
21. COLADO MI, O'SHEA E, GRANADOS R, MISRA A, MURRAY TK, GREEN AR. A study of the neurotoxic effect of MDMA („ecstasy“) on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br J Pharmacol* 1997; *121*: 827-833.
22. CAVENDER FL, SOWINSKI EJ. Glycols. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 4th ed., vol. 2, part F. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994: 4645-4719.
23. LITTLE BB, SNELL LM, KLEIN VR, GILSTRAP LC, KNOLL KA, BRECKENRIDGE JD. Maternal and fetal effects of heroin addiction during pregnancy. *J Reprod Med* 1990; *35*: 159-162.
24. VON MANDACH U, RABNER MM, WISSER J, HUCH A. LSD- und Cannabis-Konsum während der frühen Schwangerschaft mit gutem perinatalen Ausgang. Fallbericht und Literaturübersicht. *Gynak Geburtshilfliche Rundsch* 1999; *39*: 125-129.
25. MARGOLIS S, MARTIN L. Anophthalmia in an infant of parents using LSD. *Ann Ophthalmol* 1980; *12*: 1378-1381.
26. CHAN CC, FISHMAN M, EGBERT PR. Multiple ocular anomalies associated with maternal LSD ingestion. *Arch Ophthalmol* 1978; *96*: 282-284.
27. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 1998; *101*: 1079-1088.
28. BERGHELLA V, LIM PJ, HILL MK, CHERPES J, CHENNAT J, KALTENBACH K. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; *189*: 312-317.
29. BEGG EJ, MALPAS TJ, HACKETT LP, ILETT KF. Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br J Clin Pharmacol* 2001; *52*: 681-685.
30. MARTINEZ A, KASTNER B, TAEUSCH HW. Hyperphagia in neonates withdrawing from methadone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; *80*: F178-F182.
31. JACKSON L, TING A, MCKAY S, GALEA P, SKEOCH C. A randomised controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; *89*: F300-F304.
32. SUTTON LR, HINDERLITER SA. Diazepam abuse in pregnant women on methadone maintenance. Implications for the neonate. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; *29*: 108-111.