

Substitutiebehandeling bij zwangere, opioïdafhankelijke vrouwen

Kernboodschap

- In een observationele studie bij zwangere vrouwen die afhankelijk zijn van sterkwerkende opioïden geeft een substitutiebehandeling met buprenorfine minder kans op neonatale ongewenste effecten dan een substitutiebehandeling met methadon¹.

Waarom is deze studie belangrijk?

- In de context van “opioïdafhankelijkheid” worden opioïden gebruikt zonder een legitieme medische reden, en - als er een medische aandoening is die een dergelijke behandeling vereist - worden ze gebruikt in doses die veel hoger zijn dan de hoeveelheid die nodig is om de pijn te verlichten. Personen met opioïdafhankelijkheid kopen hun opioïden meestal op de illegale markt, maar soms ook via de arts door het veinzen of overdrijven van somatische problemen of door verschillende artsen te bezoeken om zo aan voorschriften te komen (*medical shopping*)². Als herhaald stoppen met opioïden mislukt, kan de aandoening in sommige gevallen geïnterpreteerd worden als chronische opioïdafhankelijkheid die een substitutiebehandeling rechtvaardigt³.
- Substitutiebehandeling bestaat erin het gebruik van sterkwerkende opioïden (morfine, heroïne,...) te vervangen door gecontroleerd gebruik van methadon of buprenorfine. Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden te verminderen (zie 10.5.3. Middelen bij opioïdafhankelijkheid). Bij zwangere vrouwen die opioïdafhankelijk zijn, wordt substitutiebehandeling sterk aanbevolen⁴⁻⁷. Substitutiebehandeling gaat inderdaad gepaard met een betere prenatale begeleiding, en een lager risico op vroeggeboorte en overdosis, dan wanneer er geen substitutiebehandeling is (zie Folia december 2006)^{1,8}.
- Een substitutiebehandeling bij de moeder kan echter, net zoals de opioïdafhankelijkheid, onttrekkingsverschijnselen veroorzaken bij de pasgeborene, het “neonataal abstinentiesyndroom” (zie Folia december 2006).
- De ‘Mother’-studie, een RCT die in 2010 gepubliceerd is, toonde een grotere perinatale veiligheid bij substitutiebehandeling met buprenorfine dan bij substitutiebehandeling met methadon (zie “+ meer info”)⁹. De ‘Mother’-studie had echter enkele belangrijke beperkingen, en meer gegevens waren nodig om tot een duidelijke conclusie te komen over de superioriteit van buprenorfine. De studie die hier wordt besproken [NEJM, 2022]¹ levert bijkomende gegevens.



De MOTHER-studie (*Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research*) is een RCT die uitgevoerd is bij 175 zwangere opioïdafhankelijke vrouwen. Het effect van substitutiebehandeling met buprenorfine op het optreden van neonataal abstinentiesyndroom werd vergeleken met het effect van substitutiebehandeling met methadon. De kinderen die in utero blootgesteld waren aan buprenorfine kregen minder morfine om de symptomen van dat syndroom te behandelen dan de kinderen die in utero blootgesteld waren aan methadon. Ze moesten ook minder lang behandeld worden en minder lang in het ziekenhuis blijven dan bij toediening van methadon. Beperkingen van deze studie zijn evenwel het kleine aantal proefpersonen, alsook de hoge studie-uitval die groter was in de groep die buprenorfine had gekregen.

Opzet van de studie

- Het betreft een retrospectieve cohortstudie die tussen 2000 en 2018 uitgevoerd is op basis van gegevens van Medicaid (openbare zorgverzekering in de VS). De steekproef omvatte opioïdafhankelijke zwangere vrouwen.
- Het doel van deze studie was het risico op negatieve neonatale en maternale uitkomsten bij een substitutiebehandeling met buprenorfine te vergelijken met het risico bij een substitutiebehandeling met methadon.

- De eindpunten bij de pasgeborene waren neonataal abstinentiesyndroom, vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht. De eindpunten bij de moeder waren keizersnede en ernstige maternale complicaties (mogelijk fatale aandoeningen die veroorzaakt of verergerd worden door de zwangerschap) (zie “+ meer info”).
- De eindpunten werden geanalyseerd bij vrouwen die waren blootgesteld aan opioïden en bij wie de substitutiebehandeling was gestart aan het begin van de zwangerschap (tot week 19 van de zwangerschap) of in de tweede helft van de zwangerschap (vanaf de 20e week van de zwangerschap tot de dag voor de bevalling).
- Er werd gecorrigeerd voor tal van versturende factoren (*confounding factors*), zoals de ernst van de afhankelijkheid, comorbiditeiten, de psychische toestand enzovoort.



- Ernstige maternale complicaties waren de ernstige complicaties die binnen de 30 dagen na de bevalling optraden. Ze omvatten acuut hartfalen / acuut leverfalen / acuut nierfalen, myocardinfarct, acute ademnood, diffuse intravasale coagulatie, coma, delirium, cerebrovasculaire stoornissen, longembool, longoedeem, sepsis, shock en astma.
- Bij de kinderen die tijdens de 30 dagen voor de bevalling in utero blootgesteld waren aan een substitutiebehandeling, werd nagegaan of ze een neonataal abstinentiesyndroom vertoonden. De grens voor vroeggeboorte werd op 36 weken gelegd.

Resultaten in het kort

- Het risico op neonataal abstinentiesyndroom was lager bij de kinderen wiens moeder buprenorfine had gekregen dan bij de kinderen wiens moeder methadon had gekregen: 52% versus 69% (relatief risico 0,73; 95% BI van 0,71 tot 0,75).
- In vergelijking met methadon veroorzaakte buprenorfine minder vaak vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht (zie “+ meer info”).
- Er was geen verschil tussen methadon en buprenorfine wat betreft het risico op ernstige maternale complicaties en de noodzaak van een keizersnede (zie “+ meer info”).
- Van de 2 548 372 levend geboren kinderen waren er 10 704 in het begin van de zwangerschap blootgesteld aan buprenorfine en 4 387 aan methadon. In de tweede helft van de zwangerschap waren er 11 272 blootgesteld aan buprenorfine, en 5 056 aan methadon. De blootstelling aan buprenorfine of methadon was ongeveer even groot in het begin van de zwangerschap als in de tweede helft van de zwangerschap: 85% van de vrouwen die aan het begin van zwangerschap buprenorfine namen en 89% van de vrouwen die aan het begin van de zwangerschap methadon namen, namen hetzelfde middel op het einde van de zwangerschap, wat wijst op een goede therapietrouw.
- Subgroepanalyse bij vrouwen met een gedocumenteerde opioïdafhangelijkheid (vrouwen die een diagnostische code voor opioïdafhangelijkheid kregen tussen 90 dagen voor de laatste menstruatie en de dag voor de bevalling: 85% in de buprenorfinegroep en 98% in de methadongroep) toonde vergelijkbare resultaten: neonataal abstinentiesyndroom trad op bij 54,3% van de kinderen wiens moeder buprenorfine hadden gekregen versus 70,1% van de kinderen wiens moeder methadon had gekregen.



- In vergelijking met methadon veroorzaakte een substitutiebehandeling met buprenorfine minder vaak ongewenste effecten bij de pasgeborene:
 - vroeggeboorte: 14% versus 25%; met een relatief risico van 0,58 (95% BI van 0,53 tot 0,62) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,57 (95% BI van 0,53 tot 0,62) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap;
 - *small-for-gestational age babies*: 12% à 13% versus 15%; met een relatief risico van 0,72 (95% BI van 0,66 tot 0,80) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,75 (95% BI van 0,69 tot 0,82) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap;
 - laag geboortegewicht: 8% versus 14%; met een relatief risico van 0,56 (95% BI van 0,50 tot 0,63) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,56 (95% BI van 0,50 tot 0,62) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap.
- Voor het risico op ernstige maternale complicaties was er geen verschil tussen methadon en buprenorfine:
 - keizersnede: 33%; met een relatief risico van 1,02 (95% BI van 0,97 tot 1,08) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 1,03 (95% BI van 0,97 tot 1,09) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap;
 - ernstige maternale complicaties: 3,5%; met een relatief risico van 0,91 (95% BI van 0,97 tot 1,13) wanneer opgestart in het begin van de zwangerschap, en een relatief risico van 0,93 (95% BI van 0,97 tot 1,14) wanneer opgestart in de tweede helft van de zwangerschap.

Bespreking en conclusie

- Deze observationele studie stelt vast dat bij zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, substitutiebehandeling met buprenorfine een minder groot risico geeft op neonatale ongewenste effecten zoals neonataal abstinentiesyndroom, vroeggeboorte, *small-for-gestational age babies* en laag geboortegewicht, dan een substitutiebehandeling met methadon.
- Sterke punten van deze studie zijn de grootte van de steekproef en de aandacht voor versturende factoren (*confounding factors*).
- Een beperking van de studie is dat de dosis methadon in 1 inname per dag werd toegediend, wat niet optimaal is op basis van de farmacokinetische eigenschappen. Methadon wordt bij zwangere vrouwen sneller gemetaboliseerd, en zou daarom in meerdere innames per dag moeten toegediend worden. De toediening van de dosis in 1 inname kan de resultaten hebben beïnvloed¹⁰.
- Een andere beperking is dat opioïdafhankelijkheid niet voor alle geïnccludeerde patiënten gedocumenteerd was, en dat gold zowel voor de vrouwen die buprenorfine kregen als voor de vrouwen die methadon kregen.
- Op basis van onze bronnen (Lareb, LeCrat, Briggs) gaat methadon gepaard met een laag risico op congenitale afwijkingen en veroorzaakt het bij pasgeborenen vooral een laag geboortegewicht en een neonataal abstinentiesyndroom. Met buprenorfine zijn de symptomen van dat syndroom minder ernstig. Volgens de Amerikaanse richtlijnen kunnen zowel methadon als buprenorfine overwogen worden als substitutiebehandeling⁵.
- Buprenorfine als pijnstiller (Temgesic® of Transtec®) is tien tot honderd keer lager gedoseerd dan buprenorfine gebruikt als substitutiebehandeling (Buvidal® of Subutex®).
- De richtlijnen benadrukken het nut van een multidisciplinaire aanpak en van cognitieve gedragstherapie bij een substitutiebehandeling¹¹.
- Een substitutiebehandeling mag alleen worden gestart door een gespecialiseerde arts (meestal een psychiater) of een huisarts met voldoende kennis en opleiding in dit domein.

Bronnen

1 Suarez EA, Huybrechts KF, Straub L, et al. Buprenorphine versus Methadone for Opioid Use Disorder in Pregnancy, *N Engl J Med* 2022; 387: 2033-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2203318

2 DSM- IV p313, https://adere-paris.fr/PDF/DSM-IV_manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf

- 3 Ebpracticenet. Een patiënt met een drugsverslaving in de eerste lijn. Via https://acc-ebpnet.ausysolutions.nl/ebsources/1000?check_logged_in=1
- 4 Committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Obstet Gynecol 2017; 130(2): e81-e94.
- 5 ACOG Committee on Obstetric Practice; American Society of Addiction Medicine. ACOG committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. 2012 (<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy>).
- 6 Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. J Subst Abuse Treat 2008; 35: 245-59.
- 7 Krans EE, Kim JY, Chen Q, et al. Outcomes associated with the use of medications for opioid use disorder during pregnancy. Addiction 2021; 116: 3504-14.
- 8 Krans EE. Neonatal Outcomes after Use of Buprenorphine during Pregnancy. Editorial. N Engl J Med 2022; 387: 2085-6. DOI: 10.1056/NEJMe2212967
- 9 Jones HE, Kaltenbach K, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. 2010; 363: 2320-233. DOI: 10.1056/NEJMoa1005359
- 10 McCarthy JJ. Buprenorphine versus Methadone in Pregnancy, N Engl J Med 2023; 388: 957-958 DOI: 10.1056/NEJMc2300439
- 11 Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. Minerva 2018; 17: 3-7 <https://www.minerva-ebp.be/NL/Article/2152>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.