

Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden

Referentie

Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met afhankelijkheid van hoofdzakelijk opioïden het effect van buprenorfine op de intensiteit van de ontwenningssverschijnselen, de duur en de voltooiing van de behandeling, en de ongewenste effecten versus het effect van geleidelijk afgebouwde doses methadon, van alfa-2-adrenerge agonisten (clonidine, lofexidine), symptomatische geneesmiddelen, verschillende toedieningsschema's van buprenorfine, of placebo?

Achtergrond

Heroïne-afhankelijkheid leidt tot vroegtijdige sterfte, overdracht van HIV-virus en hepatitis C, en economische kosten op het vlak van medische zorg, verlies aan productiviteit, criminaliteit en sociaal welzijn (1). Voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid kan een substitutiebehandeling met methadon of buprenorfine ingesteld worden. Deze substitutiefase vermindert maar elimineert niet de ontwenningssverschijnselen en de zucht naar opioïden (craving) als gevolg van de ontwenning (2). In de maanden na de initiële ontwenningperiode kan craving periodiek heroptreden. Een veel bredere aanpak dan alleen geneesmiddelen is dus aangewezen. Het hier besproken zorgvuldig uitgevoerde systematische overzicht van de recente literatuur onderzoekt het relatieve nut van buprenorfine versus andere medicamenteuze opties voor de initiële ontwenning van opioïdenafhankelijkheid.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Issue 11, 2016), MEDLINE (1946 tot begin december 2016), EMBASE (tot 22 december 2016), PsycINFO (1806 tot half december 2016), Web of Science (tot 22 december 2016); websites die lopende studies registreren (bijvoorbeeld ClinicalTrials.gov); abstracts van congressen
- referentielijsten van alle relevante studies om bijkomende studies op te sporen
- contact met onderzoekers voor informatie over niet-gepubliceerde of onvolledige studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's over het effect van buprenorfine (alle toedieningsvormen) voor het verlichten van tekenen en symptomen bij opioïdenontwenning versus geleidelijk afgebouwde doses methadon (N=6), alfa-2-adrenerge agonisten (clonidine of lofexidine; N=14), symptomatische geneesmiddelen (bijvoorbeeld benzodiazepines, anti-emetica, antispasmodica, niet-opioïde analgetica) of placebo en verschillende toedieningsschema's van buprenorfine (N=7)

- informatie moest beschikbaar zijn over het soort geneesmiddel en de dosis, over patiëntkenmerken, tekenen en symptomen van de ontwenningverschijnselen, ongewenste effecten en voltooiingsgraad van de behandeling
- exclusie van studies die buprenorfine (partiële agonist) combineerden met een opioïdantagonist (bijvoorbeeld naloxon)
- inclusie van 27 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 3 048 deelnemers die hoofdzakelijk van opioïden afhankelijk zijn en hiervoor een ontwenningsskuur ondergaan
- de meeste studies vonden plaats in het ziekenhuis
- karakteristieken van de deelnemers: gemiddelde leeftijd van 25 tot 40 jaar in 21 studies; hoofdzakelijk mannen; in 17 studies ondergingen de meeste of soms alle deelnemers een ontwenning van heroïne (met of zonder methadon); afhankelijkheid van andere middelen varieerde sterk naargelang de studie en was soms een exclusiecriteria.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - intensiteit van de ontwenningverschijnselen (piekscores en gemiddelde scores van de ontwenningverschijnselen gedurende de ontwenningperiode)
 - duur van de behandeling
 - aard en incidentie van ongewenste effecten: indien mogelijk onderscheid tussen klinisch relevante tekenen enerzijds en symptomen van ontwenning en ongewenste effecten eigen aan de geneesmiddelenbehandeling anderzijds (bijvoorbeeld hypotensie, droge mond)
 - voltooiing van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: aantal deelnemers dat na het beëindigen van de ontwenningsskuur nog een verdere behandeling volgt
- resultaten uitgedrukt in **relatieve risico's (RR)** voor dichotome variabelen, in **gemiddeld verschil** voor continue variabelen met dezelfde meetmethodes in de studies en in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** voor continue variabelen met verschillende meetmethodes in de studies
- een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,2 wijst op een gering effect, 0,5 op een matig effect en 0,8 op een groot effect.

Resultaten

- buprenorfine versus geleidelijk afgebouwde doses methadon

Intensiteit van ontwenningverschijnselen gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)	Ongewenste effecten	Gemiddelde duur van de behandeling gemiddeld verschil (95% BI)	Voltooiing van de ontwenningsskuur RR (95% BI)
geen meta-analyse mogelijk	geen meta-analyse mogelijk	1,30 dagen (-8,11 tot +10,72 dagen)	1,04 (0,91 tot 1,20)

- buprenorfine versus clonidine of lofexidine

Gemiddelde ontwenningsscore gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)*	Duur van de behandeling gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)**	Voltooiing van de behandeling RR (95% BI)	Behandelingsstop wegens ongewenste effecten RR (95% BI)
-0,43 (-0,58 tot -0,28)	0,92 (0,57 tot 1,27)	1,59 (1,23 tot 2,06) NNT van 4 (3 tot 6)	0,20 (0,04 tot 1,15)

* Ernst van de ontwenning: minder met buprenorfine

** Duur van de behandeling: langer met buprenorfine

- geen verschil in incidentie van ongewenste effecten
- vergelijking van verschillende reductieschema's van de dosis buprenorfine: onvoldoende bewijskracht of uiteenlopende resultaten naargelang de gebruikte uitkomstmaten; geen besluiten mogelijk.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat buprenorfine effectiever is dan clonidine en lofexidine voor de aanpak van opioïdenontwenning op het vlak van ernst van de ontwenning, duur van de ontwenningbehandeling en kans op voltooiing van de behandeling. Buprenorfine en methadon lijken even effectief te zijn, maar de gegevens zijn beperkt. Het is mogelijk dat de ontwenningpatronen verschillend zijn voor de 2 geneesmiddelen en dat ontwenningverschijnselen sneller verdwijnen met buprenorfine.

Op basis van de huidige beschikbare evidentie is het niet mogelijk om besluiten te formuleren over de relatieve werkzaamheid van verschillende schema's om de dosis buprenorfine te verminderen. De uiteenlopende resultaten van de studies in deze systematische review suggereren dat meerdere factoren de respons op een afbouwschema kunnen beïnvloeden. Het al dan niet voorzien van een overgang naar verdere hervolpreventie met naltrexon in het initiële ontwenningplan is een factor die de respons zou kunnen beïnvloeden. Buprenorfine als hulp bij de overgang naar een behandeling met naltrexon is inderdaad een aspect dat verder onderzoek verdient.

De meeste deelnemers in de studies van deze systematische review zijn mannen. Geen enkele studie rapporteert resultaten in functie van het geslacht, zodat het niet mogelijk is om eventuele verschillen tussen mannen en vrouwen te onderzoeken. Om voor iedere persoon de meest geschikte interventie te kunnen kiezen, zou het relevant zijn om in verder onderzoek geslacht op te nemen als een factor die de respons op een ontwenningbehandeling kan beïnvloeden.

Financiering van de studie

Drug and Alcohol Services South Australia; Commonwealth Department of Health and Ageing (Australië).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten uitgebreid naar gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies (*zie samenvatting*). De extractie van de gegevens gebeurde door 1 auteur maar bij twijfel werden de andere auteurs geraadpleegd. De auteurs evalueerden de risico's van bias in de geïncludeerde studies op basis van de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration (3): randomiseringsmethode, concealment of allocation (geheimhouding van de toewijzing), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias. Volgens de auteurs is er in 12

studies een sterk verhoogd risico van bias voor minstens 1 van de 7 domeinen. Ze evalueerden ook de methodologische kwaliteit van de studies (**interne en externe validiteit**) volgens de GRADE-score.

Interpretatie van de resultaten

In de geraadpleegde literatuur is er geen duidelijk verschil vastgesteld tussen buprenorfine en methadon voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid. Het is echter mogelijk dat het patroon van de ontwenningverschijnselen tussen beide behandelingen verschillend is. In sommige studies trad de piek van ontwenningverschijnselen vroeger op in de buprenorfinegroep (dag 10) dan in de methadongroep (dag 15) en in de buprenorfinegroep waren de gemiddelde scores van de ontwenningverschijnselen lager in de laatste fase van de behandeling. Reboundverschijnselen na de ontwenningbehandeling zouden ook minder frequent optreden met buprenorfine. Deze bevindingen moeten nog bevestigd worden.

Buprenorfine is effectiever dan clonidine (13 gepubliceerde studies) en lofexidine (niet beschikbaar in België, 1 studie) voor de verbetering van de gemiddelde ontwenningsscores. Het niveau van bewijskracht is laag tot matig. Op zich is de langere behandelingsduur met buprenorfine geen probleem omdat de medicamenteuze ontwenning gepaard moet gaan met een meer globale aanpak en theoretisch gezien kan deze gemakkelijker opgestart worden als de medicamenteuze behandeling langer duurt. Dat moet echter nog bevestigd worden in onderzoek. Er is geen verschil vastgesteld in ongewenste effecten (evenwichtsstoornissen, droge mond en slaperigheid met clonidine versus hoofdpijn met buprenorfine) maar wel meer behandelingsstop wegens ongewenste effecten met clonidine. De methodologische kwaliteit van deze gegevens is echter te beperkt om definitieve besluiten te kunnen trekken. Het is wel aangetoond dat de deelnemers in de buprenorfinegroep frequenter de behandeling voltooiën (matig niveau van bewijskracht). Rekening houdend met al deze elementen lijkt het beter om buprenorfine te verkiezen boven clonidine.

Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar over de aanpak van ontwenning na een periode van substitutie met buprenorfine of methadon. Ook de behandeling na detoxificatie is zelden geëvalueerd. Bij de studies die dit onderzochten zijn er 4 die aantonen dat de deelnemers met buprenorfine als ontwenningbehandeling zich meer engageerden voor een nabehandeling dan deelnemers in de clonidine- of lofexidinegroep. In 1 studie is er geen verschil vastgesteld.

Over de optimale dosis en dosisreductie kunnen we geen besluiten formuleren. De uiteenlopende resultaten hiervoor hebben te maken met een verschillende studiecontext, heterogene resultaten en het al dan niet opnemen van naltrexon in het initiële behandelingsplan als onderhoudsbehandeling voor de preventie van herval.

Resultaten in perspectief

De auteurs van deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration vergelijken het nut van buprenorfine met andere middelen voor de medicamenteuze aanpak van opioïdenafhankelijkheid. De publicatie kadert in een reeks systematische reviews van de Cochrane Collaboration over de aanpak van opioïdenafhankelijkheid. Verschillende van deze reviews staan op naam van dezelfde auteursgroep als die van de hier besproken meta-analyse.

- Voor de werkzaamheid van alfa-2-adrenerge agonisten (26 RCT's met 1 728 deelnemers) is aangetoond dat deze geneesmiddelen effectiever zijn dan placebo voor de vermindering van de ernst van de ontwenningverschijnselen (RR van 0,32 met 95% BI van 0,18 tot 0,57) en op het vlak van voltooiing van de behandeling (RR van 1,95 met 95% BI van 1,34 tot 2,84 (matig niveau van bewijskracht)) (4). Er is geen significant verschil vastgesteld in werkzaamheid tussen alfa-2-adrenerge agonisten en een geleidelijke afbouw van de dosis methadon (behalve minder ongewenste effecten met methadon), maar deze evaluatie is beperkt tot een periode van 10 dagen.
- Over het effect van opioïdantagonisten met minimale sedatie (naltrexon of naloxon) in combinatie met alfa-2-adrenerge agonisten versus monotherapie met alfa-2-adrenerge agonisten besluit de Cochrane Collaboration dat deze aanpak 'haalbaar' is, maar dat het niet duidelijk is of deze aanpak de duur van de ontwenning vermindert of de overgang naar een behandeling met naltrexon vergemakkelijkt (5).

- Voor het effect van opioïdantagonisten met een aanzienlijk sedatief effect (of anesthesie) is geen meerwaarde aangetoond van deze behandelingen boven lichte sedatie en de risico's zijn potentieel aanzienlijk (6).
- Een geleidelijk afgebouwde dosis methadon is effectiever gebleken dan placebo, maar heeft geen meerwaarde boven andere behandelingen (alfa-2-adrenerge agonisten, opioïdantagonisten, anxiolytica) (7). Door de verschillen in studieprotocol zijn de gegevens van deze studies echter moeilijk te vergelijken.
- Voor het effect van de combinatie van psychosociale en farmacologische behandelingen versus een farmacologische behandeling in monotherapie (methadon en buprenorfine) besluit de Cochrane Collaboration dat de combinatiebehandeling het aantal deelnemers dat de behandeling stopt, vermindert (RR van 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,85), het gebruik van opioïden gedurende de behandeling vermindert (RR van 0,82 met 95% BI van 0,71 tot 0,93) en het gebruik van opioïden tijdens de follow-up vermindert (RR van 0,66 met 95% BI van 0,53 tot 0,82) (8). Het niveau van bewijskracht is echter gering door de vele methodologische beperkingen.
- Over het effect van een farmacologische ontwenningbehandeling bij adolescenten met opioïdafhankelijkheid werden slechts 2 studies gevonden met samen 190 deelnemers (9). Een meta-analyse was niet mogelijk, evenmin als besluiten formuleren.

Besluit van Minerva

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat buprenorfine nuttig kan zijn bij de behandeling van opioïdenafhankelijkheid. Het effect van buprenorfine is waarschijnlijk hetzelfde als het effect van een geleidelijk afgebouwde dosis methadon (geen bewijs van verschil), maar groter dan het effect van clonidine.

Voor de praktijk

De aanbeveling van de SSMG over geneesmiddelenafhankelijkheid spreekt zich niet uit over de farmacologische behandeling van opioïdafhankelijkheid, maar benadrukt het belang van een multidisciplinaire aanpak en een cognitieve gedragstherapeutische benadering bij personen die opioïden gebruiken om het stopzetten te stimuleren (gering niveau van bewijskracht) (10).

De richtlijn van de ASAM (American Society of Addiction Medicine, 2015) over het gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van opioïdenafhankelijkheid vermeldt dat een ontwenning met geneesmiddelen de voorkeur geniet boven het plots stoppen met opioïden, dat de behandeling van ontwenningverschijnselen met methadon moet plaatsvinden tijdens een opname in het ziekenhuis, dat buprenorfine nuttig kan zijn in het kader van een psychosociale behandeling, dat de ontwenning zeer langzaam dient te gebeuren (verschillende maanden) en dat clonidine aanbevolen is op basis van consensus (11). De hulpverleners die deze behandelingen op zich nemen, moeten deskundig zijn op het vlak van de aanpak van geneesmiddelenafhankelijkheid.

De hier besproken systematische review toont aan dat er voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid waarschijnlijk geen verschil is tussen buprenorfine en een geleidelijk afgebouwde dosis methadon, dat buprenorfine waarschijnlijk effectiever is dan clonidine en dat er geen aanwijzingen zijn om buprenorfine te combineren met clonidine.

Referenties zie website