

Het nut van opiaatagonisten bij opioïdverslaving?

Referentie

Santo TJ, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:979-93. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0976

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met betrekking tot dit onderwerp

Klinische vraag

In welke mate beïnvloedt substitutie met opiaatagonisten de algemene en specifieke mortaliteit bij patiënten met een opioïdverslaving?

Achtergrond

In een eerdere bespreking van Minerva besloten we dat een gedragsmatige interventie bij mannen en vrouwen met een verslaving aan opioïden geassocieerd is met een betere pijnbeheersing, vooral qua pijntolerantie bij mannen en qua pijnintensiteit bij vrouwen, echter zonder merkbare verbetering in het gebruik van verslavende middelen (1,2). Ook besloten we uit een systematische review van goede methodologische kwaliteit dat buprenorfine nuttig kan zijn bij de behandeling van een opioïdverslaving en dat het effect niet verschilt met dat van een geleidelijk afgebouwde dosis methadon (3,4). Methadon en buprenorfine worden beschouwd als essentiële medicatie bij de aanpak van opioïdverslaving (5). Ze leiden tot een daling van de sterfte door overdosis, alsook tot een daling van de globale mortaliteit (6). Het verband tussen het gebruik van opiaatagonisten en het risico van overlijden door andere oorzaken is echter nog onduidelijk (7). Ook is niet duidelijk wanneer deze substitutie best gegeven wordt tijdens het ontwenningproces.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase, MEDLINE, PsycINFO tot 18 februari 2020
- experten en onderzoekers van lopende studies
- auteurs van studies geïncludeerd in een eerdere systematische review (6)
- systematische (Cochrane) reviews
- registers van klinische studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 15 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die de mortaliteit vergeleken tussen patiënten in behandeling met opiaatagonisten (buprenorfine in 7 studies) en patiënten zonder opiaatagonisten of met een alternatieve behandeling (detoxificatie in 5 studies)
- 36 observationele studies met rapportage van zowel mortaliteits- als individuele gegevens voor een tijdsperiode met en zonder substitutie met opiaatagonisten (methadon in 28 studies en buprenorfine in 8 studies)
- exclusiecriteria: reviews, editoriaalen, studieprotocollen, case-control studies, cross-sectionele studies, case reports, case series, kwalitatief onderzoek, deelnemers zonder opioïdafhankelijkheid, andere behandeling dan substitutie met methadon of buprenorfine, geen gegevens over mortaliteit tijdens follow-up, onvoldoende gegevens om de mortaliteit tijdens en buiten de behandelingsperiode te bepalen.

Bestudeerde populatie

- 3 852 patiënten (uit RCT's) en 749 634 patiënten (uit cohortstudies), meestal ambulante behandeld, een minderheid in gesloten instellingen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: verschil in totale en specifieke mortaliteit tussen wel en geen substitutie met opiaatagonisten
- analyse met **random effects model**.

Resultaten

- *uit gerandomiseerd onderzoek*
 - geen statistisch significant verschil in globale mortaliteit tussen substitutie met opiaatagonisten versus controle (N=15 RCT's; 12 van de 15 studies hadden een studieduur van 6 tot 9 maanden en in 8 van de 15 studies was er >20% studie-uitval)
- *uit cohortonderzoek*
 - 50% lagere globale mortaliteit tijdens versus buiten een periode van substitutie met opiaatagonisten (RR 0,47 met 95% BI van 0,42 tot 0,53); deze associatie was consistent voor verschillende subgroepen (naargelang geslacht, leeftijd, geografische herkomst, HIV- en hepatitis C-status, wel of geen intraveneuze toediening van opioïden) en was onafhankelijk van de gebruikte opiaatagonist (RR 0,47 met 95% BI 0,41 tot 0,54 onder methadon en RR 0,34 met 95% BI van 0,26 tot 0,45 onder buprenorfine)
 - in vergelijking met de periode zonder substitutie met opiaatagonisten was er tijdens de behandeling een lagere mortaliteit door verwonding en vergiftiging (RR 0,34 met 95% BI van 0,27 tot 0,42), zelfmoord (RR 0,48 met 95% BI van 0,37 tot 0,61), kanker (RR 0,72 met 95% BI van 0,54 tot 0,98), alcohol-gerelateerd (RR 0,59 met 95% BI van 0,49 tot 0,72) en cardiovasculair-gerelateerd (RR 0,69 met 95% BI van 0,60 tot 0,79), maar was er wel een hogere mortaliteit door virale hepatitis (RR 1,35 met 95% BI van 1,15 tot 1,60)
 - men zag een hogere mortaliteit tijdens de eerste 4 weken in vergelijking met de totale periode van substitutie met opiaatagonisten (RR 1,92 met 95% BI van 1,10 tot 3,35); tijdens de eerste vier weken na de periode van substitutie met opiaatagonisten was er in vergelijking met de periode zonder behandeling een sterk verhoogd risico van mortaliteit (RR 6,01 met 95% BI van 4,32 tot 8,36)
 - substitutie met opiaatagonisten was geassocieerd met een lager risico van mortaliteit tijdens internering (RR 0,06 met 95% BI van 0,01 tot 0,46) en na internering (RR 0,09 met 95% BI van 0,02 tot 0,56).

Besluit van de auteurs

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat substitutie met opiaatagonisten gepaard gaat met een lagere mortaliteit. Nochtans blijven de toegang tot deze therapie en de tussenkomst van de ziekteverzekering beperkt. Het meer beschikbaar maken van deze behandelingsoptie zou kunnen leiden tot globaal belangrijke voordelen op bevolkingsniveau.

Financiering van de studie

Deze studie werd financieel mogelijk gemaakt via onderzoeksbeurzen van de Australian National Drug and Alcohol Research Centre en de University of New South Wales Sydney.

Belangenconflicten van de auteurs

Een aantal auteurs ontving onderzoekstoelagen en persoonlijke vergoedingen van farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze degelijk uitgevoerde systematische review en meta-analyse includeert een groot aantal studies en patiënten, maar er is onvoldoende informatie over de medische voorgeschiedenis van de patiënten, de toepassingsmodaliteiten van de interventie en de opsporing van **confounders**. Mogelijk beïnvloedde comorbiditeit van de patiënten in sterke mate het risico van overlijden en speelde deze confounder ook een rol bij het volhouden van de behandeling. Afhankelijk van het type comorbiditeit bestaan hierover in de literatuur tegenstrijdige gegevens. Negentien cohortstudies corrigeerden voor comorbiditeit en dit leverde geen verschil op in het risico van mortaliteit tijdens versus buiten de periode van substitutie met opiaatagonisten. De 12 RCT's hadden een hoog risico van bias, vooral omwille van de hoge studie-uitval (tot 20%). In de meeste cohortstudies werd niet gespecificeerd waarom patiënten de substitutietherapie stopten (omwille van studie-uitval of omdat de behandeling volgens plan beëindigd was). Sensitiviteitsanalyses die onder andere rekening hielden met studie-uitval konden echter geen verandering in de belangrijkste resultaten aantonen.

Interpretatie van de resultaten

In tegenstelling tot de observationele studies werd met de RCT's geen winst van opiaatagonisten op vlak van mortaliteit vastgesteld. Waarschijnlijk is dat volledig te wijten aan een tekort aan **power**. In de observationele studies stelde men immers een sterke winst vast van maar liefst 50% op vlak van mortaliteit tijdens gebruik van opiaatagonisten. Bovendien bleef deze winst behouden na correctie voor confounders. Mogelijks is de associatie tussen opiaatsubstitutie en mortaliteit zelfs nog onderschat omdat de analyse zich beperkte tot gegevens over patiënten die een behandeling met opiaatagonisten volgden of hadden gevolgd. Patiënten met een opioïdverslaving zonder enige vorm van behandeling werden buiten beschouwing gelaten. Voor sommige doodsoorzaken was de power in cohortonderzoeken echter wel beperkt, vooral wanneer men de associatie wou onderzoeken tussen een periode met en zonder behandeling. Het aantal specifieke studies was tevens te laag om een behandeling met opiaatagonisten tijdens of na internering correct in te schatten.

De veelheid aan studies en hun geografische spreiding geeft een beeld van de wereldwijde omvang van het probleem. De doodsoorzaken waren verscheiden: zelfmoord, intentionele of niet intentionele overdosis, verwondingen, leveraandoeningen, verkeersongevallen, alcoholintoxicatie, kanker, cardiovasculaire en respiratoire aandoeningen, HIV en andere infecties. De meeste studies vonden plaats in de ambulante sector, wat extrapolatie van de resultaten mogelijk maakt. De interventie was wel beperkt tot buprenorfine en methadon.

De resultaten werken aanmoedigend. Uit recente literatuur 'plukten' we nog enkele publicaties die bijkomende informatie aanleveren voor het referentiekader waarin kan gewerkt worden. Samsø Jofra et al. (2022) vonden geen verschil in volhouden van de therapie, levenskwaliteit, welgevoelen en tevredenheid over de behandeling tussen interim behandeling en standaard behandeling. Deze bevindingen pleiten voor het zo snel mogelijk instellen van een therapie. Er moet terdege rekening gehouden worden met de risicovolle situatie van de hier besproken studiebevolking (8). Vold et al. (2022) vonden dat 41% van de patiënten die een therapie volgden met opiaatagonisten in Noorwegen al één of meerdere zelfmoordpogingen hadden ondernomen. Er was geen verschil tussen mannen en vrouwen. Educatieniveau, toedienen van drugs via injectie, gebruik van alcohol of aard van de drug (amfetamine, benzodiazepines, cannabis, cocaïne, opioïden) hadden evenmin invloed (9). Marchand et al. (2022) deden kwalitatief onderzoek teneinde behandeling van verslaafde jongeren te optimaliseren. Een eerste aandachtspunt blijft het vinden van en verbonden blijven met centra. De administratieve weg ernaartoe moet zo eenvoudig mogelijk gehouden worden. Korte wachttijden en -lijsten en duidelijke informatie dragen bij tot de toegankelijkheid. Een tweede aandachtspunt betreft het onthaal van jongeren in de zorgomgeving. Respect en empathie vanwege de zorgverleners zijn van kapitaal belang. Een derde aandachtspunt is de individuele benadering van de patiënten met het oog op een therapie die rekening houdt met persoonlijke veiligheid, sociale noden en gezondheidsbehoeften (10).

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Ebpracticenet stelt als initieel doel de drugsgewoonte van de patiënt te stabiliseren om zo de vicieuze cirkel tussen de toenemende behoefte aan drugs en de daaropvolgende overdoses te voorkomen, en om te voorkomen dat ontwenningssverschijnselen, zoals convulsies of delirium ontstaan (11). De stabiliserende dosis mag normaliter niet hoger zijn dan de maximaal aanbevolen dosis, zelfs bij patiënten die een voorgeschiedenis van middelenmisbruik met soms zeer hoge doses hebben. De noodzaak aan hogere doses is een indicatie voor doorverwijzing naar een geschikte ontwenningsskliniek. Medicatie om ontwenning en de bijbehorende symptomen onder controle te houden, worden ofwel onder toezicht afgeleverd bij een instelling voor gezondheidszorg ofwel afgeleverd door een apotheek in het kader van een speciale overeenkomst. De vorderingen van de patiënt worden voldoende vaak gecontroleerd. Er moet altijd een elektronisch voorschrift opgemaakt worden indien beschikbaar.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van 15 RCT's en 36 cohortstudies toont aan dat patiënten met een opioïdverslaving een lager risico hebben op globale mortaliteit en mortaliteit door specifieke oorzaken (zoals ongevallen en zelfmoord) wanneer ze in behandeling zijn met buprenorfine of methadon. Meer onderzoek is nodig over de invloed van bepaalde patiëntkarakteristieken (zoals comorbiditeit) en de zorgcontext (zoals een professionele multidisciplinaire aanpak) op deze gunstige resultaten.

Referenties

1. Sculier J.P. Is er een kleine rol weggelegd voor psychosociale behandeling in de aanpak van chronische pijn bij een opioïdverslaving? *Minerva Duiding* 15/06/2021.
2. Ilgen MA, Coughlin LN, Bohnert AS, et al. Efficacy of a psychosocial pain management intervention for men and women with substance use disorders and chronic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1225-34. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2369
3. Chevalier P. Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. *Minerva* 2018;17(1):3-7.
4. 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
5. World Health Organization. WHO Model list of essential medicines - 22nd List, 2021. Accessed July 4, 2022. Url: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
6. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550. DOI: 10.1136/bmj.j1550
7. Santo TJ, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:979-993. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0976
8. Samsó Jofra L, Puig T, Solà I, Trujols J. Interim opioid agonist treatment for opioid addiction: a systematic review. *Harm Reduct J* 2022; 19:7. DOI: 10.1186/s12954-022-00592-x
9. Vold JH, Løberg E-M, Aas CF, et al. Prevalence and correlates of suicide attempts in high-risk populations: a cross-sectional study among patients receiving opioid agonist therapy in Norway. *BMC Psychiatry* 2022;22:181. DOI: [10.1186/s12888-022-03829-y](https://doi.org/10.1186/s12888-022-03829-y)
10. Marchand K, Fogarty O, Pellatt KM, et al. "We need to build a better bridge": findings from a multi-site qualitative analysis of opportunities for improving opioid treatment services for youth. *Harm Reduct J* 2022;19:37. DOI: 10.1186/s12954-022-00623-7
11. Een patiënt met een drugsverslaving in de eerste lijn. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 08/09/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2019.