

Diplomarbeit

Opioide in der Schwangerschaft

eingereicht von

Ann-Kristin Isolde Katharina Wille

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Anästhesie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und

Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

Graz, 10. November 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.11.2015

Ann-Kristin Isolde Katharina Wille eh.

Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche und gibt eine Übersicht über die Opioidtherapie bei schwangeren Frauen in Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Auf der einen Seite beinhaltet dieses Thema den Opioidabusus, auf der anderen Seite die analgetische Therapie mit Opioiden. Die meisten Ergebnisse stammen aus der Datenbank Pubmed. Als weitere Quellen dienten die Datenbank „UpToDate“, medizinische Fachbücher sowie einschlägige Internetseiten.

Frauen, die während ihrer Schwangerschaft opioidabhängig sind, ist eine Substitutionstherapie zu empfehlen. Neben Methadon, welches lange Zeit als Goldstandard in dieser Therapie galt, kann auch Buprenorphin als Substitutionsmittel in der Schwangerschaft verwendet werden. Ob eine Buprenorphin-Naloxon-Kombinationstherapie und retardierte Morphine gleichermaßen für Schwangere zu empfehlen sind, muss noch genauer untersucht werden. Bei allen genannten Substitutionsmitteln ist jedoch ein hohes Risiko für ein neonatales Abstinenzsyndrom gegeben. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ist durch sie aber nicht zu verzeichnen. Alternativ zur Substitution ist eine Entzugstherapie in der Schwangerschaft zwar möglich, indes nur in Ausnahmefällen zu empfehlen.

Bei einigen analgetischen Opioiden wurde eine Assoziation zu einer erhöhten Fehlbildungsrate oder anderen negativen Effekten auf die Schwangerschaft festgestellt. Buprenorphin und Morphin zeigen in der Substitutionstherapie von Schwangeren keine Assoziation zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko. Man geht daher davon aus, dass diese auch sichere Analgetika für Schwangere darstellen. Insgesamt liegt dennoch für kein Opioid genügend positive Evidenz vor, um es als unbedenkliches Analgetikum in der Schwangerschaft zu bezeichnen. Ein erhöhtes Risiko für ein neonatales Abstinenzsyndrom ist bei allen Opioiden gegeben, vor allem bei chronischer oder geburtsnaher Einnahme. Risikofaktoren wie Alkohol-, Nikotin- und Psychopharmakakonsum oder Opioidabusus erhöhen das Risiko für ein neonatales Abstinenzsyndrom drastisch. Bei analgetischer Therapie opioidabhängiger Schwangeren ist aus diesem Grund die adäquate Dosisbestimmung eine besondere Herausforderung. Möglicherweise ist die

Buprenorphin-Naloxon-Kombination ein geeignetes Analgetikum für dieses Kollektiv.

Opioidtherapie bei schwangeren Frauen ist mit einem Risiko für negative Auswirkungen auf ihre Schwangerschaft verbunden. Je nach Substanz und Therapieart variieren Schweregrad und Risiko für diese Nebenwirkungen. Die Einschätzung der Teratogenität der Opiode und deren sichere Anwendung in der Schwangerschaft differiert teilweise sehr stark. Um eindeutige Therapieempfehlungen für den Kliniker abgeben zu können, sind nicht genügend Evidenzen vorhanden, weitere systematische Studien sind nötig.

Abstract

This paper is based on a literature research and provides an overview of opioid therapy for pregnant woman in view of its impacts on the pregnancy. On the one hand this issue includes opioid abuse, on the other hand analgesic treatment with opioids. Most of the results are from the database "PubMed". The database "UpToDate", medical books and pertinent web pages served as further sources.

Women who abuse opioids during their pregnancy are suggested a replacement therapy. In addition to methadone, which has been regarded the gold standard in this therapy for a long time period, buprenorphine can be used as a substitution substance during pregnancy. Further research is needed whether a buprenorphine-naloxone combination therapy and slow-released morphine can be equally recommended for pregnant women. However, for all mentioned substitution substances a high risk of a neonatal abstinence syndrome is given. An increased risk of malformations is not recorded. Withdrawal during pregnancy, as an alternative to substitution therapy, is a possible option but only advocated in exceptional cases.

For some analgesic opioids an association with an increased rate of congenital malformations or other negative effects on the pregnancy was found. Buprenorphine and morphine in substitution therapy for pregnant women show no association with an increased risk of malformations. It is therefore assumed that these substances also represent safe analgesics for pregnant women. Nevertheless, there is not enough positive evidence for any opioid to designate it an uncritical analgesic during pregnancy. An increased risk of neonatal abstinence syndrome is given for all opioids, particularly for chronic intake or intake shortly before delivery. Risk factors such as consumption of alcohol, nicotine and psychoactive drugs or opioid abuse raise the risk of a neonatal abstinence syndrome dramatically. In analgesic therapy of opioid-dependent pregnant woman it is thus a particular challenge to determine the adequate dose. Possibly the buprenorphine-naloxone combination is a suitable analgesic for this group.

Opioid therapy in pregnant women is linked to the risk of negative effects on their pregnancy. Depending on the substance and on the form of therapy, severity and risk of these side effects vary. The assessment of the teratogenicity of opioids and

their safe use in pregnancy partially differs significantly. In order to provide explicit treatment recommendations for clinicians there is not sufficient evidence. Thus further systematic studies are needed.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	1
Zusammenfassung	2
Abstract	4
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Epidemiologische Aspekte	9
1.2 Auswirkungen von Opioiden auf den Fetus	10
2 Methoden	13
3 Therapie der Opioidabhängigkeit	14
3.1 Substitutionstherapie	14
3.1.1 Methadon	15
3.1.2 Buprenorphin	18
3.1.3 Retardierte Morphine	23
3.2 Entzugstherapie	25
4 Analgetische Therapie mit Opioiden	30
4.1 Analgetische Substanzen	31
4.2 Chronische analgetische Therapie	37
4.3 Akute analgetische Therapie	39
4.3.1 Perioperative Therapie	40
4.4 Analgetische Therapie bei Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft	41
5 Diskussion	44
5.1 Opiode sind in ihren Wirkungen und Auswirkungen unterschiedlich	44
5.2 Therapiewahl: Auswirkungen auf Mutter und Kind	45
5.2.1 NAS-Risikofaktoren	46
5.3 Sinnhaftigkeit und Bedingungen einer Entzugstherapie	47

5.4 Divergenz in der Einschätzung der Teratogenität	48
5.5 Die Rolle der ganzheitlichen Therapie	50
5.6 Ausblick: Empfehlungen, Probleme, Anregungen.....	51
5.6.1 Problematik des Mischkonsums	53
5.7 Evidenzen	54
5.8 Schwache Empfehlungen für Kliniker	54
6 Limitationen.....	56
7 Konklusion.....	57
8 Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

MMT = Methadonsubstitutionstherapie (engl.: methadone maintenance therapy)

BMT = Buprenorphinsubstitutionstherapie (engl.: buprenorphine maintenance therapy)

NAS = Neonatales Abstinenzsyndrom (engl.: neonatal abstinence syndrome)

BNKT = Buprenorphin-Naloxon-Kombinationstherapie

MAW = Methadonunterstützter Entzug (engl.: methadone assisted withdrawal)

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Aspekte

Opioide sind sehr potente Medikamente der Analgesie und spielen auch eine große Rolle in der Suchtmedizin. Sowohl legal als auch illegal ist Opioidkonsum sehr häufig. Laut der UNODC-Statistik („United Nations Office on Drugs and Crime“) des „World Drug Reports 2014“ betrug die Prävalenz des Opioidkonsums (unter Einschluss von verschriebenen Opioiden und von Opiaten) im Jahr 2012 in der deutschen Allgemeinbevölkerung 0,40%. Die Prävalenz bei den deutschen Frauen war mit 0,30% etwas niedriger. Für Österreich wird für 2011 eine Prävalenz von 0,53% in der Normalbevölkerung angegeben (UNODC 2015). Im Jahr 2012 befanden sich in Österreich 16.892 Personen in Substitutionsbehandlung (Eppich 2014).

Zahlen zu Opioidkonsum in der Schwangerschaft ermittelten zwei amerikanische Studien: 21,6%¹ (Desai et al. 2014) respektive 14,4%² (Bateman et al. 2014) der amerikanischen schwangeren Frauen bekamen zumindest einmal während ihrer Schwangerschaft ein analgetisches Opioid verschrieben³.

Eine kanadische Studie berichtet, dass der Missbrauch von Betäubungsmitteln in den letzten Jahren drastisch zunahm. Während im Jahr 2010 17% (Kelly et al. 2011) der schwangeren Frauen illegale Betäubungsmittel einnahmen, so stieg dieser Wert im Jahr 2013 auf 28% (Kelly et al. 2014)⁴. Einen ähnlichen Trend konnte eine amerikanische Studie beobachten: Von 1998 bis 2009 nahm die Prävalenz der Frauen, die während ihrer Schwangerschaft chronisch Betäubungsmittel einnahmen, signifikant zu (Kellogg et al. 2011).

¹ Die Frauen waren versichert im US-amerikanischen Medicaid - Gesundheitsprogramm für Bedürftige

² Die Frauen waren versichert in US-amerikanischen kommerziellen Krankenversicherungen

³ Die Prävalenz in der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung betrug im Jahr 2013 5,39% (UNODC), ist also etwa zehnfach höher als in Deutschland oder Österreich.

⁴ Die Prävalenz in der kanadischen Allgemeinbevölkerung betrug im Jahr 2010 0,3%, im Jahr 2012 1,00% (UNODC).

An diesen Zahlen kann man sehen, dass insgesamt sehr viele Frauen während ihrer Schwangerschaft Opioide einnehmen und dass die Tendenz des Opioidkonsums in der Schwangerschaft sogar steigend ist.

Interessant ist zudem die Beobachtung zweier kanadischer Studien, dass eine chronische analgetische Opioidtherapie ein wesentliches Risiko für eine Abhängigkeit darstellt (Turner et al. 2015, Ordean et al. 2013). Viele der Frauen, die vor ihrer Schwangerschaft eine analgetische Opioidtherapie erhalten haben wechseln im Laufe der Schwangerschaft zu Methadontherapie, welche in Kanada fast ausschließlich für die Substitutionstherapie eingesetzt wird (Turner et al. 2015).

1.2 Auswirkungen von Opioiden auf den Fetus

Ob ein Medikament Auswirkungen auf den Fetus hat ist abhängig von der Dynamik dreier pharmakologischer Kompartimente: Mutter, Plazenta und Fetus. Entscheidend sind vor allem die Transport- und Metabolisierungsfunktionen der Plazenta. So diffundieren lipophile Stoffe leichter als hydrophile. Bei der Metabolisierung durch die Plazenta kann eine Substanz entweder aktiviert oder deaktiviert werden. Abhängig davon hat sie dann einen Effekt auf den Fetus. Kleine Verbindungen unter 600 Dalton passieren die Plazenta ungehindert (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003).

Die chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Opioide unterscheiden sich (Mutschler et al. 2012) und lassen unterschiedliche Wirkprofile erwarten. So bestimmt die chemische Struktur eines Opioids unter anderem die Eiweißbindung im Blut. Vergleicht man beispielsweise Fentanyl und Morphin miteinander, so ist der proteingebundene Anteil bei Fentanyl mit über 80% etwa doppelt so hoch wie bei Morphin. Nur der ungebundene Anteil bestimmt die Fettlöslichkeit, die analgetische Wirkung und die Nebenwirkungen der Substanz. Sufentanil und Fentanyl mit einem Fettlöslichkeitskoeffizienten von 1778 beziehungsweise 813 sind wesentlich lipophiler als Morphin. Dessen Fettlöslichkeitskoeffizient beträgt nur 1,4. Die Wechselwirkungen mit der Plazenta sind demnach sehr unterschiedlich bei den einzelnen Opioiden (Tonner, Hein 2011). Heroin, ein halbsynthetisches Opioid auf Basis von Morphin, kann die Plazenta passieren und bewirkt bei Abhängigkeit der Mutter ein sechsfach erhöhtes Risiko

für Schwangerschaftskomplikationen. Dazu gehören unter anderem niedriges Geburtsgewicht, Sepsis, Blutungen im dritten Trimester, erhöhte Mortalität im Puerperium, fetaler Stress und Mekoniumaspiration. Neonatale Komplikationen beinhalten Entzugssymptome, postnatale Wachstumsdefizienz, Mikrozephalus, neurologische Störungen, erhöhte Neugeborenensterblichkeit sowie ein 74-fach erhöhtes Risiko für plötzlichen Kindstod (Minozzi et al. 2013). Besonders hoch bei Opioidaufnahme in der Schwangerschaft ist das Risiko für ein neonatales Abstinenzsyndrom (NAS) (Brogly et al. 2014).

Neugeborene, die in utero Opioiden ausgesetzt waren, entwickeln zu 40-80% eine Entzugssymptomatik, die einen verlängerten Klinikaufenthalt und eine medikamentöse Therapie bedingt (Brogly et al. 2014). Anders herum hat eine kanadische Studie herausgefunden, dass Neugeborene, die ein NAS aufweisen, zu 70% in utero Opioiden ausgesetzt waren und nur zu 30% anderen psychotropen Substanzen. Zudem nimmt die Inzidenz von NAS zu. In Ontario hat sie sich innerhalb der letzten 20 Jahre sogar verfünzfach: von 0,28‰ im Jahr 1992 auf 4,29‰ im Jahr 2011 (Turner et al. 2015).

Das NAS ist charakterisiert durch eine erhöhte Erregbarkeit des Zentralnervensystems und Dysfunktionen des autonomen Nervensystems. Es muss meist medikamentös therapiert werden und zieht einen verlängerten Klinikaufenthalt nach sich (Jones et al. 2010). Die Symptome sind vielfältig: Tremor und Krämpfe, verstärktes Schwitzen und Dehydrierung, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Diarrhoe oder auch Obstipation und erhöhte Reizbarkeit sind charakteristisch. Dazu können Fieber, exzessives Weinen und Schlafprobleme auftreten (Lainwala et al. 2005). Je nach Opioid und Dosis kann das NAS schon am Tag der Geburt oder auch erst bis zu zehn Tage postpartal auftreten. Bei Heroineinnahme der Mutter entwickelt das Neugeborene schon innerhalb der ersten 24 Stunden Symptome, bei Methadon in etwa nach 48 Stunden. Wiederum später treten die Entzugssymptome zum Beispiel bei Buprenorphin auf (Winklbaier et al. 2008).

Obwohl Opioiden häufig als nicht-teratogen anerkannt werden (Welle-Strand et al. 2015), zeigen neuere Studien, dass sehr wohl teratogene Wirkungen zu befürchten sind (Broussard et al. 2011, Yazdy et al. 2013, Hamilton et al. 2010, Cook et al. 2004, Welle-Strand et al. 2015). Bei Therapieentscheidung für Opioiden in der

Schwangerschaft sollten diese Ergebnisse miteinbezogen werden (Broussard et al. 2011).

Die Häufigkeit der Opioidaufnahme in der Schwangerschaft, zum einen im Rahmen der Schmerztherapie, zum anderen bei Substitutions- oder Entzugstherapie mit deren möglichen Auswirkungen stellen ein gravierendes Problem dar. Auch die Zunahme des NAS ist für das Gesundheitswesen von Belang (Brogly et al. 2014).

Diese Arbeit soll einen Überblick darüber geben welche Therapieformen mit Opioiden es in der Schwangerschaft gibt und welche möglicherweise zu bevorzugen oder zu vermeiden sind. Der Fokus liegt darauf Unterschiede bei den Substanzen in Hinblick auf ihre Effekte auf die Mutter und ihr ungeborenes Kind zu finden. Ergebnisse internationaler Studien zu den einzelnen Therapien und Substanzen werden herangezogen um eine möglichst fundierte Darstellung der Opioidtherapien mit ihren Wirkungen in der Schwangerschaft abzugeben.

2 Methoden

Es wurde eine Literaturrecherche zur Informationssammlung über Opioide in der Schwangerschaft durchgeführt. Dabei wurden je nach Unterthema verschiedene Suchbegriffe verwendet. Wichtig war die Kombination der Begriffe „Schwangerschaft“ und „Opioidabusus“ oder „Schwangerschaft“, „Analgesie“ und „Opioide“. Die Suche erfolgte größtenteils auf Englisch. Die meisten Quellen stammen aus der Datenbank „Pubmed“. Es wurden auch die medizinische Datenbank „UpToDate“ sowie medizinische Fachbücher verwendet. Die Literaturverzeichnisse von Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen dienten als Hilfe weitere verwertbare Quellen aufzufinden. Zusätzliche Quellen waren informative Internetseiten von medizinischen oder staatlichen Organisationen.

3 Therapie der Opioidabhängigkeit

3.1 Substitutionstherapie

Bei der Behandlung von Opioidabhängigkeit unterscheidet man Entzugs- und Substitutionstherapie. Während beim Entzug das primäre Ziel eine Abstinenz ist, so steht bei der Substitution die Risikoreduktion im Vordergrund. Hierbei geht es um soziale Reintegration, Senkung der Mortalitätsrate, der Beschaffungskriminalität sowie des Risikos einer Infektion (v.a. Hepatitis und HIV) und Intoxikation (Graefe, Lutz & Bönisch 2011). Die Komplikationen, die mit einer Opioidabhängigkeit einhergehen, ergeben sich oft aus der Lebensweise und sind nicht unbedingt direkt auf die pharmakologischen Wirkungen der Droge zurückzuführen. Folglich bedeutet auch eine Substitutionstherapie, welche die Lebensweise stark positiv beeinflusst, einen großen Gewinn für die Schwangeren (Buckley, Ibrahim 2014). Standardmäßig werden Methadon oder Levomethadon oral oder Buprenorphin sublingual in der Substitutionstherapie angewandt. Diese Substanzen gehören zu den langwirksamen Opioiden, sie haben eine lange Halbwertszeit gemein (Graefe, Lutz & Bönisch 2011). In Ausnahmefällen, zum Beispiel bei Unverträglichkeiten, sind auch Codein, Hydrocodein oder sogar Heroin für die Substitutionstherapie im deutschsprachigen Raum erlaubt. Wichtig für den Erfolg einer Substitutionstherapie sind eine feste Therapiestruktur, eine Kontrolle mittels Urinproben und eine begleitende psychosoziale Betreuung (Aktories et al. 2013, Graefe, Lutz & Bönisch 2011, Eppich 2014).

Es besteht Einigkeit, dass für opioidabhängige Schwangere eine Substitutionstherapie gegenüber der Einnahme von illegalen Drogen zu empfehlen ist (Stewart et al. 2013, Jones et al. 2008a, Winklbaaur et al. 2008). Die Einnahme und Beschaffung von illegalen Drogen ist mit vielen sozialen und gesundheitlichen Risiken für die Schwangere verbunden, die auch Konsequenzen für das ungeborene Kind bedeuten. Dazu zählen, wie bereits erwähnt, die Kriminalität, das erhöhte Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen (Graefe, Lutz & Bönisch 2011, ACOG Committee on Health Care for Underserved Women, American Society of Addiction Medicine 2012) und auch Prostitution (Aktories et al. 2013, ACOG Committee on Health Care for Underserved Women, American Society of

Addiction Medicine 2012). Zudem geht damit die Gefahr einher in rechtliche Schwierigkeiten zu kommen, bis hin zu einer Inhaftierung und dem Verlust des Sorgerechts für das Kind (ACOG Committee on Health Care for Underserved Women, American Society of Addiction Medicine 2012). Substitutionstherapie kann solchen Komplikationen vorbeugen.

In der Substitutionstherapie kann außerdem für eine konstante, regelmäßige Gabe einer Opioiddosis und somit für einen stabileren Blutspiegel gesorgt werden. Ein ständiger Wechsel zwischen Entzugssymptomatik und hohem Opioidspiegel im Blut stellt einerseits einen hohen Stressfaktor für Mutter und Kind dar und birgt andererseits ein erhöhtes Rückfallrisiko für illegale Opioide und andere Drogen (Delano, Gareri & Koren 2013). Zudem bestärkt es die Patientinnen die Substitutionstherapie fortzuführen, wenn die Entzugssymptome schnell schwinden (Kraigher et al. 2005).

Ziele der Substitutionstherapie sind die Lebensqualität zu erhöhen (Jegu et al. 2011), den zusätzlichen Drogenkonsum zu verringern, das Entzugssyndrom zu vermeiden, das Verlangen nach Opioiden zu reduzieren (Jegu et al. 2011, Kraigher et al. 2005) sowie die Patientinnen und Patienten in der Therapie zu halten (Kraigher et al. 2005, Beck et al. 2014). Dementsprechend wichtig bei der Wahl einer geeigneten Substitutionstherapie für die Schwangere ist, dass sie sich in der Therapie gut aufgehoben fühlt, damit sie diese nicht abbricht. Zum anderen ist es wichtig zu evaluieren ob und welche Auswirkungen das Substitutionsmittel auf das Kind hat.

In den folgenden Kapiteln werden die gängigen Substitutionsmittel vorgestellt und unter Einbezug der aktuellsten Forschungen und Veröffentlichungen wird die Verwendbarkeit der verschiedenen Substitutionsmittel erörtert.

3.1.1 Methadon

Methadon gehört zu den starken Opioiden und ist somit ein starker μ -Rezeptor-Agonist (Beubler 2011). Chemisch betrachtet ist es ein Racemat aus Dextro- und Levomethadon. Hierbei ist Levomethadon das analgetisch wirksame Enantiomer. Es hat eine relative Potenz von vier, im Bezug zu Morphin (Mutschler et al. 2012, Aktories et al. 2013). Methadon selbst ist äquipotent zu Morphin (Graefe, Lutz & Bönisch 2011). Es ist ein langwirksames und nur schwach euphorisierendes Opioid,

da sein Wirkungseintritt sehr langsam ist (Aktories et al. 2013). Methadon wird üblicherweise nur in der Substitutionstherapie angewandt. Die Applikation erfolgt oral. Im Gegensatz zu anderen Opioiden besitzt Methadon eine sehr hohe orale Bioverfügbarkeit von 80% bis 90% (Graefe, Lutz & Bönisch 2011, Mutschler et al. 2012).

Methadonsubstitutionstherapie (MMT) ist seit Ende der 1970er Jahre die Standardtherapie für schwangere Opioidabhängige (Kaltenbach, Berghella et al. 1998). Sie war die erste weit verbreitete Substitutionstherapie bei Heroinabhängigkeit (Mattick et al. 2009) und wird auch heute noch für Schwangere empfohlen (Delano, Gareri & Koren 2013, Jones et al. 2008a, Winklbaaur et al. 2008, Jones et al. 2010).

MMT statt Heroineinnahme hat positive Auswirkungen auf Mutter und Kind. Sie gibt der Mutter Halt, erlaubt somit eine bessere pränatale Versorgung und bewirkt eine Abnahme der Frühgeburtlichkeit (Jones et al. 2010). Auch kommt es weniger zu geburtshilflichen Komplikationen (Kaltenbach, Berghella & Finnegan 1998). Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse in der Schwangerschaft ist unter Methadontherapie nicht zu verzeichnen (Fischer et al. 1999).

Ob MMT mit einer verringerten Einnahme von Opioiden und zusätzlichen Drogen, wie Marihuana, Kokain und Alkohol einhergeht, ist umstritten. Eine kanadische Studie welche im Zeitraum von 1997 bis 2009 102 opioidabhängige Schwangere dokumentiert zeigt eine Abnahme von zusätzlichem Drogenkonsum im Rahmen ihres ganzheitlichen Methadonsubstitutionsprogrammes durch die medizinische Primärversorgung (Ordean et al. 2013, Delano, Gareri & Koren 2013). Eine andere kanadische Studie aus dem Jahr 2013, welche über mehr als zwei Jahre 273 drogenabhängige Schwangere mittels Mekoniumproben verglich (davon 164 Methadon-positive und 109 Methadon-negative Mekoniumproben; d.h. 164 der 273 Schwangeren waren unter MMT), kann keinen signifikanten Unterschied bezüglich weiteren Drogenkonsums feststellen. Es wird vermutet, dass die Durchführung der Methadonsubstitutionstherapie einer strengeren Überwachung des Blutspiegels bedarf, damit die Dosis besser an die veränderte und sich verändernde Pharmakokinetik bei Schwangeren angepasst werden kann. Somit könnte dann einem Entzug vorgebeugt werden und dessen Auswirkungen, wie das Zurückgreifen auf andere Drogen, verringert werden (Delano, Gareri & Koren 2013).

Bekannterweise ist Methadontherapie mit einem erhöhten Risiko für NAS verbunden (Brogly et al. 2014, Fischer et al. 2000, Jones et al. 2010). In der Literatur wird diskutiert welche Auswirkungen die Methadondosis auf das Neugeborene in Bezug auf das NAS-Risiko, die Dauer des Klinikaufenthaltes und die Entzugsbehandlung hat. Einige Ergebnisse dazu werden im Folgenden aufgezählt. Es wird zum einen berichtet, dass das NAS-Risiko, die Länge des Krankenhausaufenthaltes der Neugeborenen und die Notwendigkeit einer Entzugstherapie bei niedrigerer Methadondosis sinken: Eine Entzugsbehandlung der Neugeborenen muss in 12% der Fälle bei einer Tagesdosis bis zu 20mg Methadon erfolgen beziehungsweise in 44% bei 20mg bis 39mg Methadon und in 90% bei mehr als 39mg Methadon täglich (Dashe et al. 2002).

Eine neuere Studie aus Irland mit 117 Probandinnen beschreibt, dass die Methadondosis (Unterscheidung über und unter 80mg/d) keinen Einfluss auf das NAS-Risiko hat und lediglich die erforderliche Menge an Morphin für das Neugeborene im Rahmen der Entzugstherapie variiert. Bei einer Methadondosis von 80mg oder mehr waren signifikant höhere Therapiedosen von Morphin für die Neugeborenen nötig (Cleary et al. 2012). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch zwei amerikanischen Studien, die 2003 und 2005 veröffentlicht wurden: Von McCarthy et al. wurden 81 Neugeborene verglichen. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob ihre Mütter 100mg oder mehr Methadon oder weniger als 100mg Methadon pro Tag einnahmen. Die nötige NAS-Therapie und die Klinikaufenthaltsdauer der beiden Gruppen von Neugeborenen unterschieden sich nicht (McCarthy et al. 2005). Von Berghella et al. (2003) wurden 100 Neugeborene untersucht. Die Einteilung erfolgte abhängig davon ob die tägliche Methadondosis mindestens 80mg oder weniger betrug. Der NAS-Score⁵, die Notwendigkeit einer NAS-Therapie und die Dauer der Entzugstherapie der Neugeborenen war bei beiden Gruppen komparabel. Allerdings nahmen bei beiden Studien die Mütter, die weniger Methadon konsumierten bei Geburt mehr zusätzliche, unerlaubte Drogen ein. Dies könnte das Ergebnis beeinflusst haben (Berghella et al. 2003, McCarthy et al. 2005).

⁵ Finnegan NAS-Score

Eine australische Studie untersuchte an 232 Neugeborenen von 228 Müttern unter MMT unter anderem welchen Einfluss die letzte Methadondosis der Mutter vor Geburt auf das NAS hat. Ihr Ergebnis war, dass je höher die letzte Methadondosis vor Geburt, desto höher das NAS-Risiko: Jede Erhöhung der letzten Methadondosis vor Geburt um 5mg vergrößert das Risiko für NAS um 17% (Liu et al. 2010).

Fazit: MMT ist eine sichere und bewährte Substitutionstherapie für Schwangere. Unter Methadon ist kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für das Kind zu verzeichnen. Allerdings ist das Risiko für NAS bei Methadoneinnahme im Vergleich zur Heroineinnahme erhöht (Kellogg et al. 2011). Die Vorteile einer Substitution sind deshalb aber nicht abzustreiten. Wie sehr oder ob die Dosis des Methadons die klinischen Resultate für das Kind beeinflusst, ist umstritten. MMT ist in der Schwangerschaft eine gute Therapieoption für Opioidabhängige.

3.1.2 Buprenorphin

Buprenorphin ist ein gemischter Opioid-Agonist-Antagonist. Am μ -Rezeptor wirkt es als partieller Agonist, am δ -Rezeptor als Agonist und am κ -Rezeptor als Antagonist. Demnach wirkt es gut analgetisch mit einer leichten antidepressiven Wirkung aufgrund der Antagonisierung des κ -Rezeptors (Beubler 2011, Aktories et al. 2013). Mit einer relativen Potenz von 25 (im Vergleich zu Morphin) zählt Buprenorphin zu den hochpotenten Opioiden. Im Rahmen des Ceilingeffektes kann ab einer gewissen Dosis die analgetische Wirkung jedoch nicht mehr gesteigert werden (Graefe, Lutz & Bönisch 2011). Buprenorphin hat eine sehr starke Affinität zum μ -Rezeptor. Diese starke Bindung ist nicht, beziehungsweise nur sehr schwer, antagonisierbar, da nur eine langsame Dissoziation vom Rezeptor stattfindet (Aktories et al. 2013, Lemmer, Brune 2006). Die Applikation in der Schmerztherapie ist sublingual oder transdermal anzuraten, da Buprenorphin einem hohen First-Pass-Effekt unterliegt. In der Substitutionstherapie wird Buprenorphin sublingual verabreicht, auch gerne in Kombination mit Naloxon, um einem Missbrauch vorzubeugen (Aktories et al. 2013, Eppich 2014).

Buprenorphin ist seit 2002 ein anerkanntes Substitutionsmittel für erwachsene Opioidabhängige in den USA. Während der Schwangerschaft gilt Substitutionstherapie mit Buprenorphin (BMT) als sicher für Mutter und Kind und ist in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig mit Methadon einzustufen. Bisher gibt es keine

Daten, die auf schädliche Auswirkungen auf den Fetus wie Fehlbildungen oder signifikante Wachstumsretardierung, hinweisen (Jones et al. 2012, Poon et al. 2014). Es wird bereits weltweit als neuere Alternative zu Methadon eingesetzt und empfohlen (Fischer et al. 2006, Jones et al. 2010). Allerdings ist BMT in der Schwangerschaft noch weniger erforscht als MMT.

3.1.2.1 Methadon versus Buprenorphin in der Substitutionstherapie

Viele Jahre lang war Methadon das Mittel der Wahl bei der Substitutionstherapie für Schwangere. Seit einigen Jahre wird Buprenorphin als alternative Substanz verwendet. Man ist sich einig, dass sowohl MMT als auch BMT geeignete Therapieformen für opioidabhängige Schwangere sind (Welle-Strand et al. 2013, Jones et al. 2010). Damit stellt sich die Frage welches Substitutionsmittel in der jeweiligen Situation geeigneter ist (Jones et al. 2008a).

In den letzten Jahren gab es sehr viele Studien, die die BMT der MMT in Hinblick auf die maternalen und fetalen Auswirkungen gegenüberstellten (Welle-Strand et al. 2013, Jones et al. 2010, Brogly et al. 2014, Mozurkewich, Rayburn 2014, Jones et al. 2005, Minozzi et al. 2013, Fischer et al. 2006, Poon et al. 2014). Brogly et al. haben 2014 ein systematisches Review inklusive Metaanalyse veröffentlicht, in der sie die Auswirkungen von Buprenorphin und Methadon auf den Fetus beziehungsweise das Neugeborene verglichen. Das Review beinhaltet Veröffentlichungen über MMT und BMT bei Schwangeren von Januar 2000 bis Ende Oktober 2013. Dementsprechend umfangreich und aktuell sind die Ergebnisse als sehr bedeutend für die Frage, welche Therapie die geeignetere ist, anzusehen. In der Metaanalyse wurden insgesamt 1370 Neugeborene erfasst, 515 davon waren einer BMT exponiert, 855 einer MMT. Das relative Risiko eine Therapie für NAS zu benötigen, ist für Neugeborene, die einer BMT ausgesetzt waren mit 0,9 (95%-Konfidenzintervall: 0,81 bis 0,98) niedriger als für Neugeborene, deren Mütter unter MMT waren. Zudem war die NAS-Therapie, wenn die Neugeborenen sie benötigten, kürzer in ihrer Dauer, die nötige Menge an Morphin geringer und der durchschnittliche Klinikaufenthalt kürzer bei Neugeborenen, die einer BMT exponiert waren. Außerdem konnte bei BMT im Vergleich zu MMT ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht festgestellt werden sowie ein größerer

Kopfumfang und eine höhere Körpergröße (Welle-Strand et al. 2013, Brogly et al. 2014).

Mütter unter BMT nahmen gegen Ende der Schwangerschaft weniger zusätzliche unerlaubte Drogen als Mütter unter MMT. Dieses Ergebnis wurde in allen Studien, die das Review umfasst, gezeigt. Bei den anderen Parametern gab es durchaus größere Schwankungen zwischen den einzelnen Studien. Das Risiko der Frühgeburtlichkeit wurde bei beiden Therapieformen gleich gefunden. Unter Berücksichtigung des Confounders der Indikation kann das Review allerdings kein unterschiedliches Risiko für die Notwendigkeit einer NAS-Behandlung und keinen Unterschied in der Menge des nötigen Morphins für die NAS-Therapie feststellen. Anzumerken ist, dass BMT in den USA meist stabileren opioidabhängigen Schwangeren angeboten wird, welche die tägliche Überwachung der Opioidaufnahme, die bei MMT stattfindet, nicht benötigen. Die anderen Ergebnisse bleiben trotz Angleichung an den Confounder positiv für BMT (Brogly et al. 2014). In Hinblick auf den Therapieerfolg bei der Mutter hat man beobachtet, dass bei BMT, wenn Buprenorphin in geringer Dosis (< 2mg) oder angepasst an die Bedürfnisse der Mütter verabreicht wird, mehr Therapieabbrüche stattfinden als bei MMT (bei angepasster beziehungsweise niedriger Dosierung). Bei unveränderlicher oder höherer Dosierung ist die Abbruchrate bei beiden Substanzen vergleichbar (Mattick et al. 2004). Ein italienisches Review von 2013 konstatierte, dass insgesamt die Abbruchrate bei BMT höher ist als bei MMT mit einem relativen Risiko von 0,64 (95%-Konfidenzintervall: 0,41 bis 1,01) (Minozzi et al.).

Weitere Parameter, die 2010 von einer Studie von Jones et al. untersucht wurden, weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen BMT und MMT auf: Häufigkeit von Kaiserschnitten, abnormales Verhalten des Neugeborenen bei Geburt, Analgesie während der Geburt, positive Ergebnisse der Drogentests bei Geburt und medikamentöse Komplikationen bei Geburt sind komparabel. Auch die Anzahl der pränatalen geburtshilflichen Arztbesuche ist ähnlich bei MMT und BMT (Jones et al. 2010).

Es gibt Überlegungen Buprenorphin als First-Line-Therapie für Schwangere zu empfehlen, da die Studie eine geringere Ausprägung von NAS gefunden hat (Jones et al. 2010) beziehungsweise da bessere Wachstumsparameter für das Neugeborene beobachtet wurden (Welle-Strand et al. 2013).

Fazit: Buprenorphin ist als Substitutionsmittel bei Schwangeren geeignet. Es zeigt ähnliche Erfolge für Mutter und Kind wie Methadon und wird ebenso wie MMT als eine Standardtherapie für opioidabhängige Mütter in der Schwangerschaft betrachtet (Jones et al. 2008a). Im Hinblick auf NAS scheint es sogar bessere Ergebnisse zu liefern als Methadon. Die Studien, die dies untersuchten unterscheiden sich in ihren Resultaten aber die Tendenz liegt bei einem besseren Ergebnis für BMT in Bezug auf NAS-Risiko und -Schweregrad. Bei der Therapieabbruchrate gibt es verschiedene Ergebnisse, die je nach Dosis und nach Art der Therapie variieren. Folglich ist es schwierig daraus eine eindeutige Quintessenz zu ziehen. Tendenziell verzeichnet man aber bei BMT mehr Therapieabbrüche. Ob BMT einer MMT generell vorzuziehen ist, ist noch nicht zu sagen aber insgesamt kann man BMT als gute, gleichwertige Alternative zu MMT bezeichnen.

3.1.2.2 Buprenorphin-Naloxon-Kombinationstherapie

Naloxon ist ein reiner Opioidantagonist (Aktories et al. 2013, Mutschler et al. 2012), er wirkt kompetitiv an allen drei Opioidrezeptoren. In kleinen Dosen wirkt er bevorzugt am μ -Rezeptor, in größeren Dosen auch am δ -Rezeptor und am κ -Rezeptor. Er hebt somit die Wirkung von Opioiden auf, auch die von endogenen Opioiden. Naloxon wird als Antidot bei Überdosierung von Opioiden eingesetzt (Aktories et al. 2013). Bei Atemdepression ist es der Antagonist der Wahl (Beubler 2011). Opiode werden häufig kombiniert mit Naloxon eingesetzt um ihre gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren (Leppert 2014, 2015, Clemens, Mikus 2010). Die Buprenorphin-Naloxon-Kombinationstherapie (BNKT) sublingual ist eine Alternative zur Buprenorphinmonotherapie in der Substitutionstherapie (Fudala et al. 2003, Eppich 2014, Strain, Harrison & Bigelow 2011, Aktories et al. 2013). Sie gilt ebenso als sicher, reduziert das Verlangen nach Opiaten und den zusätzlichen Opiatkonsum (Fudala et al. 2003). BNKT hat ein geringeres Risiko im Rahmen der Substitution missbraucht zu werden (Aktories et al. 2013, Fudala et al. 2003). Deshalb wird sie der BMT gerne vorgezogen, vor allem wenn ein hohes Missbrauchsrisiko besteht (Fudala et al. 2003). Infolgedessen stellt sich die Frage, ob eine solche Therapie auch für Schwangere geeignet ist.

Eine kleine Studie mit zehn Teilnehmern berichtet, dass orale BNKT bei Schwangeren vergleichbare Ergebnisse wie Buprenorphinmonotherapie (Debelak et al. 2013), Methadonsubstitutions- oder Entzugstherapie liefert (Lund et al. 2013, Poon et al. 2014). Unter anderem wurden folgende Parameter mütterlicherseits untersucht: Häufigkeit von Kaiserschnitten, Analgesie während der Geburt, positive Ergebnisse der Drogentests bei Geburt und Klinikaufenthaltsdauer der Mutter. Bei den Neugeborenen wurden Frühgeburtlichkeit und Gestationsalter, 1- und 5-Minuten-APGAR-Score, Kopfumfang, Gewicht und Größe des Neugeborenen untersucht, sowie ob eine NAS-Therapie nötig ist, wieviel Morphin für die NAS-Therapie benötigt wird, die NAS-Therapiedauer und die allgemeine Klinikaufenthaltsdauer des Kindes (Debelak et al. 2013, Lund et al. 2013).

Bei einem Vergleich der vier Therapiemethoden für opioidabhängige Schwangere sind nur drei signifikante Unterschiede zwischen den Neugeborenen (bezüglich oben genannter Parameter) gefunden worden: Neugeborene, welche in utero der BNKT ausgesetzt waren, haben einen größeren Kopfumfang als Neugeborene deren Mütter eine Entzugstherapie mit Methadon erhalten haben. Zudem sind sie signifikant kleiner als solche, deren Mütter Buprenorphinmonotherapie erhalten haben. Allerdings ist die Geburtsgröße noch immer unter den Normalwerten einzuordnen. Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte bei dem 5-Minuten-APGAR-Score gefunden werden: Bei BNKT war er signifikant niedriger als bei der BMT. Der durchschnittliche APGAR-Score der Gruppe liegt aber immer noch im Normalbereich und ist dementsprechend nicht weiter als besorgniserregend einzustufen. Insgesamt kann man sagen, die Studie zeigt, dass eine BNKT zu keinen schweren mütterlichen oder fetalen Komplikationen führt. Alle Geburtsparameter der zehn untersuchten Neugeborenen liegen im Normbereich (Debelak et al. 2013). Die gering niedrigeren Werte bei der Geburtsgröße im Vergleich zu den Neugeborenen, die der BMT ausgesetzt waren, verlangen jedoch weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten (Lund et al. 2013).

Orale BNKT ist als neue Behandlungsoption zu sehen. Die wenigen bisherigen Daten zu Naloxoneinnahme während der Schwangerschaft konnten keine schwerwiegenden schädlichen Auswirkungen berichten (Poon et al. 2014). Die Kombinationstherapie muss aber noch weiter untersucht werden, vor allem in Hinblick auf die Sicherheit für den Feten, um sie bei Schwangeren etablieren zu

können (Lund et al. 2013, Debelak et al. 2013). Bei Frauen, die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft mit BNKT therapiert werden, ist zu überlegen, ob diese Therapie fortgeführt wird oder ob eine Umstellung auf Buprenorphinmonotherapie erfolgen soll (Poon et al. 2014). Von Seiten Lund et al. (2013) wird nahegelegt die Entwicklung des Feten, wenn unter BNKT, genau zu beobachten. Aufgrund der geringen bisherigen Datenlage wollen sie diese Therapie aber prinzipiell noch nicht für schwangere Frauen empfehlen.

Fazit: Die BNKT ist in baldiger Zukunft möglicherweise eine Therapiealternative für opioidabhängige Schwangere. Bis dato konnten keine schwerwiegenden negativen Auswirkungen für Mutter oder Kind gezeigt werden. Die Ergebnisse waren komparabel mit anderen Therapien der Opioidabhängigkeit, die bei Schwangeren angewandt werden. Jedoch ist zu erwähnen, dass es noch nicht viele Untersuchungen zu BNKT bei Schwangeren gibt. Dementsprechend wird sie noch nicht für Opioidabhängige in der Schwangerschaft empfohlen. Ist die Therapie allerdings schon vor der Schwangerschaft eingeführt worden, ist abzuwägen ob eine Fortführung der BNKT einer Therapieumstellung zu Buprenorphinmonotherapie vorzuziehen ist.

3.1.3 Retardierte Morphine

Morphin, auch Morphinum, wird aus Opium gewonnen und ist somit ein natürliches Opiat. Eingeordnet wird es bei den starken Opioiden, es ist ein starker μ -Rezeptor-Agonist. Bei oraler Einnahme unterliegt es einem hohen First-Pass-Effekt und wird deshalb in dreifacher Dosis (Fischer et al. 1999) im Vergleich zur parenteralen Einnahme gegeben. Retardierte Formen sind meist oral, sublingual oder transdermale Applikationen und wirken 12 bis 24 Stunden (Mutschler et al. 2012, Aktories et al. 2013, Beubler 2011). Normalerweise finden retardierte Morphine in der chronischen Schmerztherapie ihre Verwendung (Graefe, Lutz & Bönisch 2011). In der Substitutionstherapie sind sie bisher nur bedingt zugelassen: In Österreich sind die retardierten Morphinverbindungen Morphinsulfatpentahydrat und Morphinhydrochlorid nur bei Unverträglichkeit von Methadon und Buprenorphin für die Substitutionstherapie zugelassen (Eppich 2014). In Deutschland ist Morphinsulfatpentahydrat erst seit April 2015 als Substitutionsmittel verordenbar (Gerlach et al. 2015). Diese retardierten Morphine wirken bis zu 24 Stunden. Daher

ist nur eine Einnahme pro Tag nötig (Eppich 2014, Kraigher et al. 2005). Die grundsätzlichen Ziele einer Substitutionstherapie bei Opioidabhängigen wie das Vermeiden von Entzugssymptomen und Reduzieren von zusätzlichem Drogenkonsum werden mit retardierten Morphinen als Substitutionsmittel erreicht (Kraigher et al. 2005, Jegu et al. 2011, Beck et al. 2014). Zudem hat die meist nur einmal täglich notwendige Einnahme des Substitutionsmittels den Vorteil, dass weniger Opioide aus der Klinik mit nach Hause gegeben werden müssen. So sinkt das Risiko, dass die Opioide illegal auf der Straße verkauft werden (Kraigher et al. 2005).

Retardierte Morphine sind für die Substitutionstherapie in der Schwangerschaft ähnlich geeignet wie Methadon (Fischer et al. 1999). Zum einen werden starke Opioide prinzipiell als nicht teratogen eingestuft (Beubler 2011, Fischer et al. 1999). Zum anderen ist bei Säuglingen, die in utero retardierten Morphinen ausgesetzt werden kein erhöhter Schweregrad und keine verlängerte Dauer von NAS zu verzeichnen (im Vergleich zu Säuglingen, die einer Methadontherapie ausgesetzt werden). Das Ausmaß des NAS korreliert nicht mit der Höhe der Morphindosis. Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse ist auch nicht festgestellt. In einer österreichischen Studie wurden alle 48 Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft retardierte Morphine als Substitutionstherapie erhielten, gesund geboren. Auch andere, schwerwiegende Komplikationen blieben aus (Fischer et al. 1999).

3.1.3.1 Retardierte Morphine versus Methadon in der Substitutionstherapie

Die bereits erwähnte österreichische Studie vergleicht die Substitutionstherapie mit retardierten Morphinen mit MMT. Von den 48 Probandinnen hat keine die Therapie abgebrochen. Alle Geburten erfolgten im dritten Trimester, je 75% vaginal und 25% per sectionem. Beim Gestationsalter ebenso wie beim Geburtsgewicht und der Größe der Neugeborenen war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auszumachen. Auch die NAS-Dauer der Neugeborenen war analog. Die einzigen signifikanten Unterschiede wurden bei der zusätzlichen, unerlaubten Drogeneinnahme gefunden: Zum einen war der Benzodiazepinkonsum bei der Methadongruppe wesentlich höher, zum anderen die Heroineinnahme im dritten Trimester. Ihr relatives Risiko bei MMT betrug 2,40 (95%-Konfidenzintervall: 1,00

bis 5,77) (Fischer et al. 1999, Minozzi et al. 2013). Ansonsten waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen von MMT. Mit je 24 Teilnehmern pro Therapiegruppe ist die Studie allerdings nur sehr klein und die Aussagekraft demnach beschränkt.

Fazit: Retardierte Morphine sind in der Schwangerschaft als mögliches Substitutionsmittel zu sehen. Bisher wurden keine nachteiligen Ergebnisse im Vergleich zu MMT gefunden. Außerdem gelten Morphine grundsätzlich als nicht-teratogen und sind dementsprechend in der Schwangerschaft anwendbar. Positiv zu sehen ist, dass unter Substitution mit retardierten Morphinen möglicherweise der Konsum anderer, unerlaubter Drogen niedriger ist als unter Methadontherapie. Ebenso wie Methadon und Buprenorphin führt es aber zu NAS.

3.2 Entzugstherapie

Die Schwangerschaft kann opioidabhängige Mütter dazu motivieren sich ihrer Abhängigkeit zu stellen und eine Therapie beginnen zu wollen (Lund et al. 2012). Oft besteht auch großes Interesse an einer Entzugstherapie, vor allem wenn die Frauen glauben, dass dies das Beste für ihr ungeborenes Kind ist (Welle-Strand et al. 2015). Opioidabstinenz während der kompletten Schwangerschaft wäre natürlich am besten für das ungeborene Kind, aber ist meist nicht realisierbar für die Frauen (Dashe et al. 1998). Ein Entzug während der Schwangerschaft ist aufgrund der schwangerschaftsbedingten Veränderungen des weiblichen Körpers und dem damit einhergehenden höheren Plasmavolumen wahrscheinlich schwieriger als ohne Schwangerschaft (Welle-Strand et al. 2015).

Eines der Hauptargumente gegen eine Entzugstherapie in der Schwangerschaft war stets und ist noch immer das erhöhte Rückfallrisiko zu illegalem Drogenkonsum (Welle-Strand et al. 2015, Jones et al. 2008b) welcher sowohl für die Mutter als auch für das Kind wesentlich nachteiliger ist. Zudem wurde ein höherer Ausstieg aus dem vorgesehenen Therapieplan beobachtet (Jones et al. 2008b). Viele Schwangere beginnen auch eine Entzugstherapie und wechseln dann in die Substitutionstherapie (Lund et al. 2012, Dashe et al. 1998). Der Anteil der Frauen, der zu MMT wechselt variiert mit 12% (Dashe et al. 1998) bis 77% (Lund et al. 2012) sehr stark. Die hohe Quote wird durch den Einfluss des medizinischen Personals

und die Aufklärung über die positiven Auswirkungen einer Substitutionstherapie auf den Fetus erklärt (Lund et al. 2012).

Ein weiteres Bedenken ist, dass der Entzug einen hohen Stress für den Fetus darstellt und mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit sowie einem erhöhtem Risiko für Fehl- oder Totgeburt einhergeht (Dashe et al. 1998, Buckley, Ibrahim 2014). Dies konnte in einer Studie von Dashe et al. (1998) aber nicht bestätigt werden: Bei den 44 Feten, wurde keine Stresssymptomatik festgestellt. Es bestand auch keine erhöhte Frühgeburtslichkeit: Kein Kind wurde vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren. Totgeburt war keine zu verzeichnen.

In den letzten Jahren wurden einige Studien durchgeführt, die die Auswirkungen einer Entzugstherapie auf Mütter und deren Neugeborene untersuchten und mit einer Substitutionstherapie verglichen. Da die Studien in ihren inhaltlichen Vergleichen sehr unterschiedlich sind, wird im Folgenden ein Überblick über die Resultate einiger aktueller Publikationen gegeben.

In einer kleinen Studie wurden 25 Neugeborene, die einer Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin oder einer Entzugstherapie mit Methadon (MAW) ausgesetzt waren verglichen. Dabei waren alle festgestellten signifikanten Unterschiede zugunsten der Entzugstherapie. Bei dem Vergleich von MMT und MAW ergaben sich folgende Ergebnisse: Der durchschnittliche Schweregrad von NAS war signifikant geringer, ebenso wie die Menge an Morphin, die für die NAS-Therapie benötigt wurde. Die nötige Therapiedauer für NAS und die Aufenthaltsdauer der Neugeborenen in der Klinik war im Schnitt auch signifikant geringer. In Bezug auf BMT fand man bei MAW auch eine signifikant niedrigere notwendige Morphindosis für die NAS-Therapie sowie eine kürzere NAS-Therapiedauer. Die anderen Ergebnisse, unter anderem zu Geburtsgewicht und -größen oder APGAR-Score, waren unter allen drei Therapien ähnlich. Diese Studie zeigt, dass MAW keine schlechteren klinischen Resultate für das Neugeborene bedeutet, sondern sogar zu besseren Resultaten führen kann als BMT oder MMT und dass es möglich ist, Erfolg mit dieser Therapie während der Schwangerschaft zu haben. Jedoch muss hinzugefügt werden, dass die Studie nur sehr klein war: 8 Neugeborene, die einem Entzug ausgesetzt waren wurden mit 12 Neugeborenen unter MMT und 5 unter BMT verglichen (Lund et al. 2012).

Eine größere kanadische Studie aus dem Jahre 2013 beobachtete 86 Mütter in einer Entzugstherapie während der Schwangerschaft und verglich ihre Neugeborenen mit nicht-exponierten Neugeborenen und mit solchen, die einer Substitutionstherapie ausgesetzt waren. Auffallend ist, dass die Mütter mit zwei verschiedenen retardierten Morphinsulfaten (MS Contin® und Kadian®) sowie mit Buprenorphin (Subutex®) therapiert wurden und nicht, wie in vielen anderen Studien, mit Methadon. Neugeborene, deren Mütter an der Entzugstherapie teilnahmen, hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, jedoch nicht klinisch relevant. Die anderen klinischen Resultate für die Neugeborenen waren bei allen drei Gruppen übereinstimmend (außer dem NAS-Finnegan-Score: Die Ergebnisse hier waren für die Entzugstherapie am schlechtesten. Jedoch sind in der Gruppe „Exponierte, aber nicht unter Entzugstherapie gewesen“ auch viele Neugeborene, deren Mütter nur gelegentlich Opiode konsumierten). Es wurden also keine schädlichen Auswirkungen auf den Fetus festgestellt. Somit liefert diese Studie keine signifikant negativen Ergebnisse für eine Entzugstherapie (Dooley et al. 2015).

Eine neue, norwegische Studie trägt weiter zur Datensammlung über Entzugstherapie bei Schwangeren bei. Ihre Ergebnisse zeigen, dass das Geburtsgewicht bei einer sehr erfolgreichen Entzugstherapie mit einer Dosisreduktion von über 50% signifikant höher ist als bei einer geringeren Dosisreduktion von 11% bis 50% und vergleichbar mit dem der Kinder unter MMT oder BMT. Die restlichen klinischen Resultate der Neugeborenen waren bei den Gruppen der Entzugstherapie ebenso gut wie bei denen der Substitutionstherapie. Ein zusätzlicher Drogenkonsum von unerlaubten Opioiden oder Benzodiazepinen der Mütter kurz vor der Geburt war bei der Gruppe mit einer Dosisreduktion von über 50% nicht zu finden, hingegen bei den anderen beiden Gruppen schon. Eine Dosisreduktion von über 50% erfolgte bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 22,8 (\pm 7,9) Wochen, wobei bei nur 11% bis 50% Dosisreduktion eine wesentlich kürzere durchschnittliche Therapiedauer von nur 8,5 (\pm 6,2) Wochen verzeichnet wurde. Davon kann man ableiten, dass für eine größere Dosisreduktion in der Entzugstherapie eine längere Therapiedauer nötig ist. Die stärkste Reduktion konnte in der mittleren Schwangerschaft stattfinden. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist es sehr schwierig die Dosis zu reduzieren, da bereits eine

gleichbleibende Dosis einen niedrigeren Plasmaspiegel aufgrund des größeren Verteilungsvolumens in der späteren Schwangerschaft bedeutet (Welle-Strand et al. 2015).

Bei einem stufenweisen Entzug von Opioiden während der Schwangerschaft konnte festgestellt werden, dass Neugeborene ein geringeres NAS-Risiko haben beziehungsweise bei ihnen seltener eine Entzugstherapie nötig ist als Neugeborene deren Mütter bei der Geburt illegale (= nicht im Rahmen der Entzugs- oder Substitutionstherapie) Drogen einnahmen. Auch die Krankenhausaufenthaltsdauer der Kinder ist kürzer. Außerdem wurde ermittelt, dass bei einer längeren Entzugsdauer (Median 25 Tage) ein geringeres Rückfallrisiko besteht als bei einem schnelleren Entzug (Median 15 Tage) (Stewart et al. 2013).

Hält man die Studien nebeneinander, so sieht man, dass die Ergebnisse divergieren. Insgesamt sind aber von keiner Studie signifikante schädliche Wirkungen auf den Fetus festgestellt worden. Bezüglich dem NAS und dem Geburtsgewicht konnten zum Teil sogar bessere Ergebnisse erzielt werden als mit einer Substitutionstherapie. Ob und wie stark tatsächlich das Rückfallrisiko beziehungsweise das Risiko eines Therapieabbruches für die Mütter steigt, darin besteht noch Uneinigkeit. Sehr abhängig ist dies von der Motivation seitens der Patientinnen aber auch von den Bemühungen der Institution (Stewart et al. 2013).

Nach den diversen Ergebnissen zu urteilen ist die Frage ob die Entzugstherapie eine opportune Therapie in der Schwangerschaft darstellt nicht eindeutig geklärt. Die einzelnen Empfehlungen der Studien selbst variieren ebenso. Auch die Studie von Lund et al. (2012) möchte, trotz der vielen positiven Ergebnisse für eine Entzugstherapie, diese noch nicht anraten. Die Begründungen hierzu sind zum einen die noch geringe Datenlage und zum anderen die negativen Daten, die besonders in Hinblick auf den Rückfall zu illegalen Drogen in anderen Studien gezeigt wurden. Wenn aber eine Entzugstherapie nötig ist oder ausdrücklich gewünscht wird, so ist es diesen Autoren nach möglich, eine solche Therapie erfolgreich durchzuführen.

Eine Entzugstherapie mit Methadon während der Schwangerschaft wird von der Stewart et al. (2013) empfohlen sofern eine hohe Motivation der Patientin besteht und diese gut aufgeklärt wird, unter anderem über eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer. Die anbietende Institution sollte außerdem den

entsprechend nötigen zeitlichen und finanziellen Aufwand betreiben können und sich bewusst sein, dass dieser sehr hoch ist (Stewart et al. 2013).

Fazit: Die Entzugstherapie wird bisher nur bei Ausnahmefällen als geeignet betrachtet, zum Beispiel wenn der ausdrückliche Wunsch seitens der Patientin besteht (Lund et al. 2012). Zwar wurden keine signifikanten schädlichen Auswirkungen auf das Neugeborene entdeckt, doch ist die Datenlage dazu noch gering. Außerdem ist man sich unsicher wie viele Mütter in einer Entzugstherapie gehalten werden können und wie stark das Rückfallrisiko zu illegalen Opioiden ist.

4 Analgetische Therapie mit Opioiden

Analgetische Therapie ist für Schwangere ebenso erforderlich wie für Nicht-Schwangere. Sie wird benötigt bei akuten Schmerzen, auch prä-, peri- und postoperativ und bei chronischen Schmerzen. Insgesamt gibt es bisher sehr wenige Veröffentlichungen über ärztlich angeordnete Betäubungsmittel bei Schwangeren (Kellogg et al. 2011, Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). Hingegen gibt es sehr viele Studien über Opiode in der Schwangerschaft bei abhängigen Frauen. Methadon, Buprenorphin und retardierte Morphine in der Behandlung von opioidabhängigen Schwangeren zeigen keine bedeutenden schädlichen Auswirkungen auf den Fetus. Daraus kann man schließen, dass Opiode prinzipiell eine effektive und sichere pharmakologische Schmerztherapie in der Schwangerschaft darstellen (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). Die Fachinformationen der Hersteller sind aus haftungsrechtlichen Gründen sehr zurückhaltend und variieren je nach Hersteller (Ninke et al. 2015).

Bei der Therapie mit Analgetika oder Anästhetika bei Schwangeren müssen die physiologischen schwangerschaftsbedingten Modifikationen in Bezug auf den Arzneimittelstoffwechsel beachtet werden. Auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene kommt es zu wesentlichen Veränderungen: Das Verteilungsvolumen nimmt durch die Zunahme des Körperfettanteils und des Plasma- und Extrazellulärvolumens um bis zu 50% zu. Die Zytochrom-P-Systeme haben zum Teil verstärkte, zum Teil verminderte Aktivitäten, sodass es zu einer veränderten hepatischen Metabolisierung kommt. Die renale Exkretion von Substanzen ist durch eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate und der Kreatininclearance in der Schwangerschaft erhöht.

Entscheidend bei der medikamentösen Therapie von Schwangeren ist auch, ob das Medikament, in diesem Fall die Opiode, einen teratogenen Effekt haben. Dies ist auch abhängig vom Zeitpunkt der Exposition. In den ersten Schwangerschaftswochen kommt es entweder zu einer Schädigung, die beseitigt werden kann oder zu einem Schwangerschaftsabbruch. Man spricht vom sogenannten „Alles-oder-nichts-Prinzip“. In der darauffolgenden Zeit (18. bis 58. Tag post conceptionem) findet die Organogenese statt (Ninke et al. 2015). In dieser Zeit ist der Fetus sehr empfindlich für Fehlbildungen und entsprechend ist die

teratogene Wirkung von Medikamenten in dieser Phase besonders hoch (Ninke et al. 2015, Broussard et al. 2011).

Maßgeblich für eine mögliche Schädigung des Fetus ist neben der Art und Menge der Substanz auch der Zeitpunkt der Exposition (Ninke et al. 2015).

4.1 Analgetische Substanzen

Prinzipiell orientiert sich die analgetische Therapie während der Schwangerschaft am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie. Allerdings muss beachtet werden welche Substanzen teratogene oder andere schädliche Effekte für den Fetus aufweisen (Ninke et al. 2015). Dieser Grundsatz bedeutet eine große Einschränkung beziehungsweise Herausforderung für den Kliniker. Die meisten analgetischen Substanzen gelten in der Schwangerschaft als „nicht sicher“, da sie negative Auswirkungen auf den Fetus haben können. Das amerikanische Nachschlagewerk für Medikamente in der Schwangerschaft „Drugs in Pregnancy and Lactation“ (2001) schreibt sogar, dass kein einziges derzeit gebräuchliches Schmerzmedikament in der Schwangerschaft risikofrei ist (Briggs, Freeman & Yaffe 2001). Trotz alledem ist eine Schmerztherapie für Schwangere häufig nötig und eine Kosten-Risiko-Abwägung sollte bei der Therapiewahl erfolgen (Ninke et al. 2015).

Am häufigsten wird in der Schwangerschaft Paracetamol verschrieben, da es als „weitgehend sicher erachtet“ wird (Ninke et al. 2015). In der S3-Leitlinie „Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin“ (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2009) wird Paracetamol als Mittel der Wahl unter den Nicht-Opioiden in der Schwangerschaft angegeben. Jedoch ist Paracetamol im Vergleich zu NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) deutlich weniger analgetisch potent und gegen akuten posttraumatischen oder postoperativen Schmerz oft nicht ausreichend. Die gebräuchlichsten Schmerzmittel bei leichten bis mittelstarken Schmerzen sind NSAR. Jedoch ist die Einnahme von NSAR im ersten Trimenon mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten assoziiert. Im letzten Drittel der Schwangerschaft dürfen NSAR wegen der Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus nicht mehr eingenommen werden. Darüber hinaus kann die Einnahme von NSAR

in der Spätschwangerschaft zu einer nekrotisierenden Enterokolitis, intrakraniellen Blutungen, Nierenversagen oder zu einem Oligohydramnion führen (Bloor, Paech 2013). Auf COX-2-Hemmer (syn: Coxibe) und Metamizol sollte während SS verzichtet werden. Acetylsalicylsäure gilt als 2. Wahl nach Paracetamol und NSAR (Ninke et al. 2015). Reichen Nicht-Opioid-Analgetika in ihrer Potenz nicht aus, so sind Opioide nötig. Für die analgetische Therapie mit Opioiden gibt es mehrere Wirkstoffe. Unter anderem unterscheiden sie sich in ihrer Potenz. Sie werden auch anhand dieser in Gruppen eingeteilt (Beubler 2011). Für die Schwangerschaft ist nun entscheidend, dass die gewählten Opioide für die Schmerztherapie nicht teratogen oder embryotoxisch sind (Ninke et al. 2015).

Im Folgenden werden für die gebräuchlichsten Opioide der Schmerztherapie relevante Ergebnisse hinsichtlich Teratogenität aufgeführt sowie Empfehlungen für die Schwangerschaft, sofern vorhanden.

- Tramadol: Im ersten Trimester wurde Tramadol bisher hauptsächlich an Tieren getestet. Ein schädlicher Effekt für den tierischen Fetus konnte nur bei sehr hohen Dosen, die selbst für die Mutter toxisch sind, gefunden werden (Bloor, Paech & Kaye 2012). Eine kleine französische Studie mit 146 Frauen, die Tramadol in der frühen Schwangerschaft einnahmen, zeigt, dass keine erhöhte Fehlbildungsrate mit Tramadol assoziiert ist, jedoch das Risiko eines spontanen Abortes signifikant höher ist (Gouraud et al. 2010, Bloor, Paech & Kaye 2012). Es wird empfohlen Tramadol in der frühen Schwangerschaft zu vermeiden. Bei chronischer Tramadoleinnahme der Mutter im zweiten oder dritten Trimester werden von 1997 bis 2010 vier Fälle von NAS berichtet. Um darüber hinaus Aussagen zu Tramadol in der späteren Schwangerschaft zu treffen sind weitere Studien vonnöten (Bloor, Paech & Kaye 2012).
- Tilidin: Bei der Recherche in Pubmed nach „tilidine pregnancy“ wurden keine substanziellen Ergebnisse gefunden.
- Kodein: Eine große norwegische Studie untersuchte den Effekt von Kodein auf den Fetus. Sie verglich das fetale Outcome bei 2666 Müttern, die Kodein (beziehungsweise eine Kodein-Paracetamol-Kombination) in der Schwangerschaft konsumierten, mit 65.982 nicht-exponierten Frauen. Bei der Überlebensrate und der Fehlbildungsrate der beiden Kohorten war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Allerdings war Kodeinkonsum in der Schwangerschaft mit einem

erhöhten Risiko für eine Notfallsectio und eine postpartale Blutung zu verzeichnen. Keines der Neugeborenen zeigte einen schlechten APGAR-Score oder musste auf eine Intensivstation aufgenommen werden. Eine Assoziation von Kodein mit einem erhöhten NAS-Risiko wurde nicht gemessen (Nezvalova-Henriksen, Spigset & Nordeng 2011).

Diese Resultate sprechen für eine Kodeintherapie in der Schwangerschaft. Doch es gibt auch Studien die sehr schlechte Ergebnisse für Kodein liefern: Eine Assoziation zwischen Kodein (und Hydrocodein) und erhöhter Malformationsrate, allen voran angeborenen Herzfehlern, wurde gefunden (Broussard et al. 2011). Zudem wird von einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte bei perikonzeptioneller Kodeineinnahme (Yazdy et al. 2013) und einer erhöhten Neuroblastominzidenz bei Kodeineinnahme während der Schwangerschaft berichtet (Cook et al. 2004). Im Rahmen des „Collaborative Perinatal Project“ wurde eine signifikante positive Assoziation zwischen Kodeineinnahme und Defekten im Respirationstrakt des Neugeborenen gefunden. Die Michigan Medicaid Studie findet allerdings eine Fehlbildungsrate von 4,9% bei Kodeinexposition in utero, dies entspricht der Rate in der normalen Bevölkerung (Briggs, Freemann & Yaffe 2001).

Die Sicherheit von Kodein während der Schwangerschaft ist aufgrund der unterschiedlichen Evidenzen fraglich (Palanisamy, Bailey 2014).

- Morphin: Wie bereits in anderen Abschnitten erwähnt, gilt Morphin als nicht-teratogen (Fischer et al. 1999, Beubler 2011). Es liegen keine Berichte über eine teratogene Wirkung bei Menschen vor (Ninke et al. 2015, Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Das „Collaborative Perinatal Project“ findet keine Evidenz einer Assoziation von Morphinkonsum in der Schwangerschaft mit fetalen Fehlbildungen (Briggs, Freemann & Yaffe 2001).

Es wird ein Fall berichtet, dass kontinuierliche Morphininfusion (in der 27. Schwangerschaftswoche) eine Vasokonstriktion der Nabelschnurgefäße und der fetalen Arteria cerebri media bewirken kann (Collins et al. 2005). Sechs Fallberichte von 1982 bis 2001 referieren über erfolgreiche Therapien mit Morphin bei Schwangeren. Drei der sechs Fälle waren akute Schmerztherapien, bei den restlichen Dreien berichtete je Einer über chronische epidurale, intrathekale und intravenöse (z.T. oraler) Morphintherapie. In allen sechs Fällen wurden die Neugeborenen gesund geboren und zeigten kein NAS. Ein Neugeborenes musste

für 12 Stunden bei der Atmung unterstützt werden, allerdings erhielt die Mutter zusätzlich zu 360mg Morphin täglich auch eine Ketamininfusion und Amitriptylin gegen Ende der Schwangerschaft (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003).

Insgesamt gibt es zur analgetischen Morphintherapie in der Schwangerschaft bei Menschen sehr wenige Daten, vor allem keine systematischen (Ninke et al. 2015, Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). Zur Therapie des Abusus mit retardierten Morphinen gibt es eine höhere Evidenz. In der Abusustherapie wurde für Morphin kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko dokumentiert (Minozzi et al. 2013, Fischer et al. 1999, Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). Ein entsprechendes neonatales Ergebnis ist bei analgetischer Therapie mit Morphinen zu erwarten (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003).

- Oxycodon: Tierstudien zufolge ist Oxycodon nicht teratogen. Eine prospektive Kohortenstudie mit 78 Probandinnen und eine Anwendungsbeobachtung mit 281 Teilnehmerinnen zeigen, dass keine Assoziation zu einem erhöhten Malformationsrisiko besteht (Koren et al. 2010, Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Die Michigan Medicaid Studie berichtet von einem Fehlbildungsrisiko von 4,6% bei Oxycodoneinnahme im ersten Trimester (Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Die Studie von Broussard et al. wiederum findet eine signifikante Assoziation zwischen Oxycodoneinnahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Pulmonalklappenstenosen bei Neugeborenen (Broussard et al. 2011). Hohe Dosen von Oxycodon und geburtsnahe Einnahme können ein NAS bewirken (Koren et al. 2010).

- Hydrocodon: Hydrocodoneinnahme während der Schwangerschaft bedeutet ein höheres Fehlbildungsrisiko für den Fetus. Neben angeborenen Herzfehlern, wie dem hypoplastischem Linksherzsyndrom, atrioventrikulärem Septumdefekt und der Aortenstenose sind hier auch Gastroschisis, Zwerchfellhernie und Hydrocephalus zu nennen (Broussard et al. 2011). Die Michigan Medicaid Studie berichtet von einem Risiko für Anomalien von 7,2% bei Hydrocodoneinnahme der Mutter im ersten Trimenon. Bei längerfristiger Gabe des Opioids kann theoretisch ein NAS auftreten (Briggs, Freemann & Yaffe 2001).

- Hydromorphon: Es liegen keine Berichte über Teratogenität vor (Ninke et al. 2015, Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Langzeitanwendung kann ein NAS nach sich ziehen (Briggs, Freemann & Yaffe 2001).

- Fentanyl: Es gibt bis dato keine Hinweise auf Teratogenität (Schaefer et al. 2015, Ninke et al. 2015, Briggs, Freemann & Yaffe 2001). In der S3 Leitlinie „Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin“ (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2009) ist es neben Sufentanil und Piritramid zur analgetischen Therapie in der Schwangerschaft erlaubt. Das Fentanylpflaster scheint zwei Fallberichten zufolge keine signifikanten negativen Auswirkungen auf den Fetus zu haben. Bei dem Fetus, dessen Mutter bis zur Geburt ein Fentanylpflaster mit 125µg/h Freisetzungsrate trug, wurden leichte Entzugssymptome beobachtet (Regan et al. 2000, Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Systematische Studien zu Fentanylgabe in der Schwangerschaft sind bisher leider nicht vorhanden (Ninke et al. 2015).
- Piritramid: Bei der Recherche im Pubmed nach „piritramid pregnancy“ wurden keine substanziellen Ergebnisse gefunden. In der Arbeit von Ninke et al. (2015) wird zusammengefasst, dass es bisher „keinen Anhalt für Teratogenität“ gibt und die Studienlage zu Piritramid in der Schwangerschaft mangelhaft ist. Gemäß der deutschen S3 Leitlinie ist es während der Schwangerschaft verwendbar (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2009).
- Pethidin: Das „Collaborative Perinatal Project“ beobachtete keine Assoziation zwischen Pethidineinnahme in der Schwangerschaft und fetalen Fehlbildungen. Die Michigan Medicaid Studie untersuchte 62 Neugeborene, die im ersten Trimester Pethidin exponiert waren. Es wurde eine Fehlbildungsrate von 4,8% verzeichnet (Briggs, Freemann & Yaffe 2001). Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für angeborene Herzfehler, unter anderem für Pulmonalvenenstenose und Septumdefekte sowie für Hypospadie gefunden. Wichtig ist zu bedenken, dass trotz eines gesteigerten Risikos für genannte Defekte dessen absolutes Risiko sehr gering bleibt (Broussard et al. 2011). Bei Pethidingabe während der Geburt ist die Gefahr eines NAS vorhanden (Briggs, Freemann & Yaffe 2001).
- Buprenorphin: Für dieses Opioid gibt es für die analgetische Therapie bei Schwangeren nur sehr wenige Daten (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). In der Substitutionstherapie jedoch ist Buprenorphin gut untersucht und weist keine schädlichen Auswirkungen auf den Fetus auf (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003,

Poon et al. 2014, Brogly et al. 2014). Daraus kann man schließen, dass Buprenorphin auch ein sicheres Schmerzmedikament in der Schwangerschaft ist (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003). Der deutschen S3-Leitlinie entsprechend kann bei gegebener Indikation Buprenorphin zur Opioid-Dauertherapie in der Schwangerschaft eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2009). Buprenorphintherapie geht mit einem erhöhtem NAS-Risiko einher (Brogly et al. 2014).

- Methadon: Selten wird auch Methadon in der Schmerztherapie verwendet. Das NAS-Risiko bei Methadon ist unter den Opioiden laut Literatur am höchsten (Turner et al. 2015, Kellogg et al. 2011). In einer Studie, in der Neugeborene mit NAS erfasst wurden, zeigte sich, dass 59,0% der Mütter innerhalb der 100 Tage vor Geburt Methadon konsumierten (unbedeutend aus welcher Indikation), 17,2% konsumierten andere Opioide (außer Buprenorphin, es wurde von der Studie ausgenommen) (Turner et al. 2015). Eine erhöhte Fehlbildungsrate durch Methadon wurde bei der Substitutionstherapie bei schwangeren Frauen nicht detektiert (Fischer et al. 1999).

Fazit: Obwohl Opioide prinzipiell als „nicht-teratogen“ deklariert werden zeigen einige Studien eine Assoziation einer analgetischen Opioidtherapie mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko. Die Art der möglichen Fehlbildung und die Stärke der Assoziation hängen unter anderem von der Substanz ab. Zu manchen Substanzen liegen keine Hinweise der Teratogenität vor, jedoch kann aufgrund mangelnder Datenlage auch keine Sicherheit des Medikaments in der Schwangerschaft proklamiert werden. Bei längerfristiger Opioidgabe oder geburtsnaher Opioidgabe besteht bei allen Opioiden die Gefahr des NAS für das Neugeborene. Grundsätzlich wird empfohlen die Dauer und die Dosis der analgetischen Opioidtherapie möglichst gering zu halten. Bekannt ist, dass mit Erhöhung der Dauer und der Dosis der Opioide das Risiko für Atemdepression und NAS steigt. Eine gründliche Kosten-Nutzen Abwägung der Opioidtherapie und eine strenge Indikationsprüfung sind durchzuführen (Ninke et al. 2015).

4.2 Chronische analgetische Therapie

Gemäß der S3 Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), verfasst durch die deutsche Schmerzgesellschaft, sollte für den Fall einer geplanten Schwangerschaft eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika beendet werden. Wird die Schwangerschaft bei laufender Opioidtherapie festgestellt, sollte eine Beendigung dieser Therapie angestrebt werden. Hierfür besteht ein starker Konsens (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. 2015). Allerdings ist manchmal eine analgetische Therapie, auch eine chronische, unabdingbar: Chronische analgetische Opioidtherapie während der Schwangerschaft ist häufig indiziert bei abdominellen Schmerzen, Lumbalgie, Kopfschmerz und Migräne sowie chronischen Schmerzzuständen wie beispielsweise Fibromyalgie. Die Häufigkeiten zu den einzelnen Indikationen variieren je nach Literatur und ihre Einteilungen überschneiden sich teilweise: Rücken- und Bauchschmerz sind zum Beispiel bei Desai et al. eine eigene Gruppe, bei Kellogg et al. sind sie der Gruppe der chronischen Schmerzzustände untergeordnet (Desai et al. 2015, Kellogg et al. 2011).

Kontinuierliche Schmerztherapie mit Opioiden geht mit einem Risiko für NAS einher (Desai et al. 2015, Kellogg et al. 2011, Turner et al. 2015). Wichtig zu klären ist, wie stark die Assoziation zwischen chronischer Schmerztherapie und NAS ist (Turner et al. 2015) und wie entscheidend die Eigenschaften der Opioidtherapie (Substanz, Dauer, Dosis, Zeitpunkt der Therapie) hierfür sind (Desai et al. 2015, Broussard et al. 2011, Ninke et al. 2015, Wunsch, Stanard & Schnoll 2003).

Eine große amerikanische Studie untersuchte von 2000 bis 2007 über 290.000 Frauen, die mindestens eine Opioidverschreibung während ihrer Schwangerschaft bekamen, hinsichtlich des Ausgangs ihrer Schwangerschaft. Bei einer Langzeiteinnahme von Opioiden über 30 Tage bestand in der Kohorte ein allgemeines NAS-Risiko von 2,37% für die Neugeborenen. Dabei ist bei zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren für NAS dessen Risiko wesentlich höher: Bei Opioidabusus wurde ein Risiko von 22,0% festgestellt, bei Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Drogen 3,1%, bei Einnahme von Psychopharmaka im dritten Trimester 1,3%, bei Nikotinkonsum 0,7% und bei Abwesenheit genannter Faktoren 0,4%. Demnach ist das absolute NAS-Risiko sehr gering, wenn außer der

analgetischen Opioidtherapie der Mutter keine weiteren Risikofaktoren bestehen (Desai et al. 2015).

Eine kleine Studie mit nur 177 Teilnehmern ermittelte ein Risiko von 5,6% für NAS bei Neugeborenen, die mindestens einen Monat in utero einer Opioidtherapie ausgesetzt waren. Acht der zehn Neugeborenen mit NAS waren Oxycodon oder einer Kombination mit Oxycodon ausgesetzt. In dieser Studie wurden Komorbiditäten nicht ausgewertet (Kellogg et al. 2011).

Das NAS-Risiko einer Langzeittherapie über 30 Tage ist mit einem (an Störfaktoren angeglichenen) relativen Risiko von 2,05 (95%-Konfidenzintervall: 1,81 bis 2,33) in etwa doppelt so hoch wie bei einer Kurzzeittherapie. Es gilt auch: Je länger die Therapiedauer, desto größer das Risiko für NAS. Das angepasste relative Risiko für NAS bei Opioidtherapie im dritten Trimester in Bezug auf eine Therapie im ersten und zweiten Trimester beträgt 1,24 (95%-Konfidenzintervall: 1,12 bis 1,38). Dabei ist der Wert bei den Gruppen, die keinen zusätzlichen Opioidabusus aufweisen, höher als der Wert der gesamten Kohorte: Die relativen Risiken reichen hier von 1,48 (95%-Konfidenzintervall 1,09 bis 2,01) bis 2,50 (95%-Konfidenzintervall 1,61 bis 3,87) (Desai et al. 2015).

Das NAS-Risiko für Neugeborene ist folglich größer wenn die Opioidtherapie in der späten Schwangerschaft beziehungsweise geburtsnah erfolgt. Dies referierte auch die Studie von Turner et al. (2015): 70% der Mütter von Neugeborenen mit NAS nahmen innerhalb der 100 Tage vor Geburt Opioide, 30% konsumierten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Geburt Opioide.

Festgestellt wurde auch, dass je höher die gesamte Opioiddosis in der Schwangerschaft (gemessen in Morphinäquivalenten), desto größer das Risiko für NAS. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass Opioidtherapie während der Schwangerschaft mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit einhergeht. Von den Neugeborenen, welche in utero Opioiden ausgesetzt waren, kamen 37,2% der Neugeborenen mit NAS und 12,9% der Neugeborenen ohne NAS als Frühgeburten zur Welt (Desai et al. 2015).

Chronischer Opioidkonsum in der frühen Schwangerschaft ist zudem assoziiert mit Fehlbildungen. Dabei sind vor allem angeborene Herzfehler wie unterschiedlichste Septumdefekte, hypoplastisches Linksherzsyndrom, Fallot'sche Tetralogie und Pulmonalvenenstenose beobachtet worden. Weitere häufige Malformationen

waren: Spina bifida, Glaukom und Gastroschisis. Wichtig ist zu beachten, dass das Risiko für genannte Malformationen generell sehr gering ist. Eine Erhöhung des relativen Risikos durch Opioidaufnahme führt nur zu einer minimalen Erhöhung des absoluten Risikos für eine Fehlentwicklung des Fetus (Broussard et al. 2011).

Fazit: Schmerztherapie bei Schwangeren ist häufig indiziert und orientiert sich an dem Stufenschema der WHO. Eine chronische analgetische Therapie mit Opioiden ist assoziiert mit NAS. Dieses Risiko steigt wenn die Therapie in der späten Schwangerschaft erfolgt, bei höherer Dosis und längerer Dauer. Zusätzliche Risikofaktoren können das NAS-Risiko bedeutend erhöhen. Zudem besteht ein größeres Risiko für Frühgeburtlichkeit durch die analgetische Opioidtherapie. Bei Opioidtherapie in der frühen Schwangerschaft kommt es zu einem gering erhöhten absoluten Risiko für fetale Fehlbildungen.

4.3 Akute analgetische Therapie

Die Verschreibung von Opioiden während der Schwangerschaft erfolgt meist für eine Kurzzeittherapie. Eine aktuelle amerikanische Studie aus dem Jahr 2015 hat gezeigt, dass 88,3% aller Frauen, die in ihrer Schwangerschaft eine analgetische Opioidtherapie erhalten, diese für weniger als 30 Tage benötigen. Nimmt man die Schwangeren heraus, die weitere Risikofaktoren (Opioidabusus, Abhängigkeit von Alkohol, Zigaretten oder anderen Drogen oder Einnahme von Psychopharmaka im dritten Trimester) aufweisen, so steigt der Anteil der Kurzzeittherapien im Vergleich zu Langzeittherapien (≥ 30 Tage) auf 91,8%. Die häufigsten Indikationen für kurzzeitige analgetische Opioidtherapien sind ähnlich wie bei Langzeittherapie: Abdominalschmerz oder akute Lumbalgie, Kopfschmerz (inkl. Migräne) und chronische Schmerzzustände (Desai et al. 2015).

Bei einer akuten analgetischen Opioidtherapie besteht ein geringeres NAS-Risiko für den Fetus als bei einer chronischen. Demnach ist eine kurzzeitige Verschreibung von Opioiden in der Schwangerschaft weniger bedenklich (Desai et al. 2015, Ninke et al. 2015). Das Risiko, dass Neugeborene, die einer Kurzzeittherapie mit Opioiden ausgesetzt waren, ein NAS entwickeln liegt insgesamt bei nur 0,35%. Nimmt man wieder die Patientinnen heraus, welche andere Risikofaktoren für NAS aufweisen, so sinkt das Risiko für die Neugeborenen sogar auf 0,07%. Wie bereits bei der

chronischen Therapie erwähnt, ist das Risiko für NAS höher wenn die Opioidtherapie erst im dritten Trimester erfolgt (Relatives Risiko für angepasste Werte: 1,24; 95%-Konfidenzintervall: 1,12 bis 1,38) und bei höherer Gesamtopioiddosis während der Schwangerschaft (gemessen in Morphinäquivalenten). Eine Kurzzeittherapie in den ersten beiden Trimestern geht also im Vergleich mit einer Langzeittherapie im dritten Trimester mit einem wesentlich geringeren Risiko für NAS einher (Desai et al. 2015).

4.3.1 Perioperative Therapie

Verschiedene Studien der letzten Jahre diskutieren eine Häufigkeit von 0,5% bis 2% für die Notwendigkeit operativer nicht-geburtshilflicher Eingriffe bei schwangeren Frauen (Reitman, Flood 2011, Allaert et al. 2007, Goodman 2002). Hingegen spricht eine Studie aus Australien und Neuseeland nur von einer Häufigkeit von 0,12% in den Jahren 1998-1999 (Jenkins et al. 2003). Die häufigsten Indikationen für chirurgische Interventionen in der Schwangerschaft sind akute Cholezystitis (1:170) und akute Appendizitis (1:1400) (Gilo, Amini & Landy 2009). Bei der peri- und postoperativen Schmerztherapie muss der Kliniker die bereits geschilderten schwangerschaftsbedingten Veränderungen bei den Frauen bedenken. Bisher gibt es keine Hinweise auf Teratogenität durch moderne Anästhetika. Eine Kombination aus Regional- und Allgemeinanästhesie ist zu empfehlen, da dadurch perioperativ Opiode eingespart werden können und postoperativ eine bessere Analgesie möglich ist (Ninke et al. 2015, Norwitz, Shin Park & Snegovskikh 2013). In der postoperativen Schmerztherapie können Opiode verwendet werden. Auch Epiduralanalgesie ist bei vielen Operationen eine Option (Norwitz, Shin Park & Snegovskikh 2013).

Ein systematisches Review von 2005 evaluierte anhand von 54 Studien Risiken für Mutter und Kind, die mit einer Operation während der Schwangerschaft einhergehen. Folgende Ergebnisse wurden veröffentlicht: Bei einer Operation während der Schwangerschaft beträgt das Mortalitätsrisiko der Mutter 0,006%, zu einem Verlust des Fetus kommt es bei 2,5%. Die Fehlbildungsrate ist im Vergleich zu Feten, deren Mütter nicht während der Schwangerschaft operiert wurden, nicht signifikant erhöht. Die Frühgeburtlichkeit beträgt insgesamt 8,2%. In 3,5% der Fälle

wird direkt durch die Operation eine (Früh-)Geburt ausgelöst (Cohen-Kerem et al. 2005).

Neugeborene, die notfallmäßig zeitnah zu einer Operation geboren werden, benötigen möglicherweise eine Beatmung aufgrund der Opioid- und anderer Anästhetika, denen sie in utero ausgesetzt waren. Normalerweise sind diese Beeinträchtigungen durch die atemdepressiv wirkenden Substanzen nur von kurzer Dauer (Norwitz, Shin Park & Snegovskikh 2013). Die Fehlbildungsrate ist nicht signifikant erhöht im Vergleich zu anderen Schwangeren. Bei genannten Ergebnissen ist nicht auszumachen ob und wie stark die Auswirkungen jeweils von den Anästhetika und Analgetika (inklusive Opioiden) stammen oder von dem operativen Eingriff an sich (Cohen-Kerem et al. 2005). Dementsprechend gibt es keine direkten Ergebnisse für die Auswirkungen perioperativer Opioidgabe bei Schwangeren.

Fazit: Akute analgetische Therapie mit Opioiden in der Schwangerschaft geht im Vergleich zu einer Langzeittherapie mit einem sehr geringen Risiko für NAS einher. Opioidtherapie im dritten Trimester weist ein höheres NAS-Risiko auf als in den ersten beiden Trimestern. Es wurden negative Auswirkungen von Operationen mit Analgesie und Anästhesie beobachtet. Ob diese durch die Operation an sich, die Opioid- oder anderen Substanzen bedingt sind, ist nicht geklärt.

4.4 Analgetische Therapie bei Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft

Desai et al. ermittelten, dass 1,7% der Frauen, die in ihrer Schwangerschaft eine analgetische Therapie mit Opioiden erhalten, eine Anamnese mit Opioidabusus aufweisen. Auffallend bei dieser Gruppe war, dass die Häufigkeit der Langzeit- versus der Kurzzeittherapie mit 44,4% respektive 55,6% nur gering divergierte. Die Indikationsverteilung war ähnlich wie bei den Gruppen ohne Opioidabusus. Die häufigste Indikation war Abdominalschmerz und Lumbalgie (Desai et al. 2015).

Die Schmerztherapie bei Opioidabhängigen stellt eine Herausforderung dar. Patientinnen und Patienten, die chronisch Opioid- konsumieren, wie auch im Rahmen der Substitutionstherapie, entwickeln eine Toleranz gegenüber Opioiden. Zudem weisen Opioidabhängige eine erhöhte Sensitivität für Schmerzen auf. Aus

diesem Grund muss eine analgetische Therapie bei genannter Patientengruppe mit einer höheren Dosis als gewöhnlich erfolgen (Buckley, Ibrahim 2014). Dies konnte auch für Schwangere gezeigt werden: Dauer und Dosis der analgetischen Opioidtherapie sind bei Müttern, die gleichzeitig opioidabhängig sind, wesentlich höher als bei Nicht-Opioidabhängigen. Vergleicht man die Gesamtdosis während der Schwangerschaft, so ist diese bei den opioidabhängigen Schwangeren in etwa dreifach so hoch. Die in etwa doppelt so lange Therapiedauer der Opioidabhängigen kann die dreifach höhere Gesamtdosis nur teilweise erklären (Desai et al. 2015). Die Schwierigkeit, vor allem in der perioperativen Therapie, besteht darin die geeignete Dosis zu ermitteln. Bei Patientinnen und Patienten mit Abususanamnese ist ein besonders akkurates Bestimmen der Analgesiedosis nötig, da bei zu hoher Dosierung die Gefahr eines Rückfalls besteht und bei zu geringer Dosierung möglicherweise starker Schmerz verspürt wird (Buckley, Ibrahim 2014). Wie bereits beschrieben, geht eine höhere Opioiddosis bei Schwangeren jedoch mit einem höheren NAS-Risiko für ihr Kind einher (Desai et al. 2015). Aus diesem Grund ist wieder eine Kombination aus regionaler und systemischer Analgesie zu empfehlen (Desai et al. 2015, Buckley, Ibrahim 2014). Eine gute Option für eine optimale Schmerztherapie ist hier auch die Patientenkontrollierte Analgesie (sog. PCA) (Buckley, Ibrahim 2014).

Eine neueste Studie berichtet, dass die Buprenorphin-Naloxon-Kombination erfolgreich als Schmerzmedikament bei opioidabhängigen Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann. Man vermutet, dass es die opioidinduzierte Hyperalgesie und Toleranz teilweise umkehren beziehungsweise aufheben kann (Chen, Chen & Mao 2014). Bei Schwangeren ist eine BNKT bisher nur wenig untersucht. Im Rahmen der Substitution wurden bisher, wie schon geschildert, keine signifikanten negativen Auswirkungen auf den Fetus beobachtet (Poon et al. 2014). Eine analgetische Langzeit- gegenüber einer analgetischen Kurzzeittherapie mit Opioiden hat bei opioidabhängigen Schwangeren kein höheres Risiko für NAS. In der Studie von Desai et al. wurde ein relatives Risiko von 1,01 (95%-Konfidenzintervall: 0,89 bis 1,15) ermittelt. Allerdings ist das NAS-Risiko mit 22,0% bei Therapie über 30 Tage und 19,2% bei kürzerer Dauer sehr hoch. Das NAS-Risiko ist in diesem Kollektiv auch nicht wesentlich höher, wenn die analgetische Opioidtherapie in der späten Schwangerschaft erfolgt (Desai et al. 2015).

Fazit: Opioidanalgesie bei opioidabhängigen Schwangeren stellt eine schwierige Aufgabe für den Kliniker dar. Die Dosis ist im Vergleich zu Nicht-Opioidabhängigen generell höher anzusetzen, jedoch muss auch das NAS-Risiko für den Fetus mitbedacht werden. Für Neugeborene von Müttern mit Opioidabusus ist bei zusätzlicher analgetischer Opioidtherapie in der Schwangerschaft (unabhängig von Dauer und Zeitpunkt der Exposition) das NAS-Risiko sehr hoch. Eine möglicherweise gut geeignete Analgesie für opioidabhängige Schwangere könnte die BNKT sein.

5 Diskussion

5.1 Opioide sind in ihren Wirkungen und Auswirkungen unterschiedlich

Oft werden Opioide als Gruppe genannt und beurteilt. „Opioide gelten als nicht-teratogen“ oder „Opioide sind analgetisch potent“ sowie „Opioide haben ein hohes Abhängigkeitspotenzial“ sind häufige Aussagen. Jedoch variieren alle drei genannten Eigenschaften von Substanz zu Substanz. Schwache Opioide, wie Tramadol, sind in ihrer analgetischen Potenz wesentlich weniger stark als beispielsweise Morphin oder Fentanyl. Das Abhängigkeitspotenzial ist unter anderem bedingt durch die Anflutgeschwindigkeit des Opioids. Bei Buprenorphin oder retardierten Morphinen ist diese sehr gering. Damit ist ihr Abhängigkeitspotenzial eher niedrig. Diese Eigenschaft ist entscheidend in der Substitutions- und Entzugstherapie sowie in der chronischen analgetischen Therapie. Die Wirkung der Opioide, die in der Abusustherapie verwendet werden ist auch nicht gleichartig. Das Verhalten der Mütter divergiert je nach Substanz. Zwar ist nicht eindeutig, ob die Abbruchrate signifikant differiert zwischen BMT und MMT, jedoch ist nachgewiesen, dass der zusätzliche, unerlaubte Drogenkonsum unter MMT wesentlich höher ist als unter BMT oder Substitution mit retardierten Morphinen. Aus dem unterschiedlichen Verhalten der werdenden Mütter kann man eine unterschiedliche Wirkung der Opioide folgern. Beispielsweise kann man ein stärkeres Verlangen nach zusätzlichen Opioiden oder insgesamt eine stärkere Entzugssymptomatik unter MMT konkludieren.

Die Unterschiedlichkeit der einzelnen Opioide im Bezug auf die Teratogenität und die schädlichen Auswirkungen auf den Fetus sind in dieser Arbeit deutlich gezeigt. Laut dem Review von Brogly et al. (2014) ist das fetale Outcome unter BMT tendenziell besser: Das NAS-Risiko ist unter BMT niedriger als unter MMT und das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und die Werte der Körpergröße sind höher. Der Grund dafür ist wieder die Divergenz der Substanzen in ihrer Wirkung beziehungsweise in ihren Auswirkungen. Die einzelnen Studien zu analgetischer Therapie mit Opioiden während der Schwangerschaft berichten von unterschiedlichen Fehlbildungsarten und -risiken je nach Substanz. Tramadoleinnahme lässt bisher keine Teratogenität erkennen. Jedoch geht es bei

Konsum im ersten Trimester mit einer erhöhten Spontanabortalrate einher. Ein solches Ergebnis ist bei anderen Opioiden nicht dokumentiert. Studien über Kodein wiederum referieren ein sehr breites Fehlbildungsspektrum: Es wird von einem erhöhten Risiko für Neuroblastome, Neuralrohrdefekte, angeborene Herzfehler und Defekte im Respirationstrakt berichtet. Bei Hydrocodon sprechen zwei Studien über ein erhöhtes Risiko für Malformationen wie angeborene Herzfehler, Gastroschisis, Zwerchfellhernie oder Hydrozephalus. Wieder bei anderen Opioiden, zum Beispiel Fentanyl, Piritramid und Morphin, ist eine geringere Gefahr für Fehlbildungen dargelegt. Das NAS-Risiko hingegen scheint bei allen Opioiden bei Langzeiteinnahme oder geburtsnaher Einnahme gegeben zu sein.

Auffallend ist, dass die Studien über die Substitutionstherapien keine erhöhten Fehlbildungsraten unter Substitution mit Methadon, Buprenorphin oder Morphin feststellen. Hingegen schildern einige Studien über die analgetische Opioidtherapie Risikoerhöhungen für schwere fetale Anomalien. Die Frage ist ob die Unterschiedlichkeit in der Teratogenität hier allein durch die Substanz erklärbar ist oder durch andere Faktoren wie Dosis, Spiegelkurve und (Gewöhnung an die Substanz (von Mutter und Fetus). Weitere Unbekannte spielen hier möglicherweise eine entscheidende Rolle. Auch um die Unterschiede noch genauer zu ermitteln und damit die jeweiligen Vor- und Nachteile der einzelnen Opioide in der Schwangerschaft zu evaluieren, sind weitere systematische Studien vonnöten.

5.2 Therapiewahl: Auswirkungen auf Mutter und Kind

Bei einer pharmakologischen Therapie einer Schwangeren müssen sowohl die Auswirkungen auf die Mutter als auch auf den Embryo beziehungsweise den Fetus bedacht werden. In erster Linie steht, als eines der vier Grundprinzipien ärztlichen Handelns, das Wohlergehen der schwangeren Frau. Bei der Therapie des Opioidabusus ist für sie primär wichtig, dass keine oder nur sehr geringe Entzugssymptome auftreten und dass das Verlangen nach Opioiden reduziert wird. Damit einhergehend ist es auch Ziel einen zusätzlichen illegalen Drogenkonsum oder gar einen Rückfall zu vermeiden und die Patientin in der Therapie zu halten. Das Erreichen genannter Intentionen beinhaltet auch positive Konsequenzen für den Fetus oder anders ausgedrückt: Entzugssymptomatik bei der Mutter und

illegaler Drogenkonsum wirken sich negativ auf ihn aus. Entsprechend sinken die Risiken der schädlichen Effekte von Opioiden für das ungeborene Kind wenn die Mutter die Therapie des Abusus erfolgreich durchführt. Auswirkungen auf den Fetus oder das Neugeborene können sein: Fehlbildungen, Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit, verschlechterter klinische Zustand nach Geburt (wird durch den APGAR-Score beurteilt) und NAS. Längerfristige Schäden oder erst später auftretende Erscheinungen sind auch möglich, werden aber von den in dieser Arbeit verwendeten Studien nicht erfasst. Bei der analgetischen Therapie einer Schwangeren mit Opioiden steht die Schmerzfreiheit beziehungsweise -reduktion im Vordergrund. Dementsprechend darf die Dosis aus Rücksicht auf den Fetus nicht zu niedrig gewählt werden. Die möglichen Auswirkungen der Opioiden auf den Fetus sind dieselben wie bei einer Substitutionstherapie. Bei einer Opioidtherapie bei Schwangeren muss eine Balance gefunden werden zwischen den primären Zielen der Therapie und der Risikoerhöhung für fetale Schäden.

5.2.1 NAS-Risikofaktoren

Das NAS-Risiko ist bei der Opioidtherapie sehr entscheidend, da es sehr hoch sein kann. Die Höhe hängt grundsätzlich von der Art der Opioidtherapie ab. Allerdings scheinen weitere Faktoren, zum Teil unbekannt, auch eine große Rolle zu spielen. In der Literatur wird die Höhe des Risikos für ein NAS bei Opioidabusus der Mutter unterschiedlich angegeben. Während mehrere Studien (bis 2006) ein Auftreten eines NAS bei Neugeborenen von Müttern mit Methadonerhaltungstherapie von 60% bis 87% beschreiben (Winklbaier et al. 2008), zeigt eine Studie aus Kanada, dass 2010 nur 29,5% der exponierten Neugeborenen und 2013 sogar nur 18,0% an NAS litten (Kelly et al. 2011, 2014).

Prinzipiell gilt für Opioiden, dass das NAS-Risiko höher ist, wenn die Therapie chronisch ist und wenn sie gegen Ende der Schwangerschaft erfolgt. Das Fehlbildungsrisiko ist in der sensiblen Phase der Organogenese zu Beginn der Schwangerschaft am höchsten. Allerdings sind dies Faktoren, die kaum beeinflussbar sind, da die mütterliche Indikation den Zeitpunkt der Therapie bestimmt. Ein möglicherweise beeinflussbarer Faktor ist die Dosis. Im Fazit des Kapitels "Methadon" wird zusammengefasst "Wie sehr oder ob die Dosis des Methadons die klinischen Resultate für das Kind beeinflusst, ist umstritten". Besteht

keine Einigkeit ob ein Effekt beziehungsweise in diesem Fall eine Korrelation besteht, kann man davon ausgehen, dass, falls eine Korrelation besteht, diese nicht sehr hoch ist. Fraglich ist dann, wie sehr dieser Aspekt bei der Wahl der Methadondosis beachtet werden sollte. Wählt man die Dosis niedriger, sind möglicherweise die negativen Auswirkungen auf das Kind geringer. Das Risiko jedoch, dass die Mutter Entzugssymptome bekommt und deshalb vielleicht sogar die Substitutionstherapie abbricht, steigt erwiesenermaßen stark an. Berghella et al. (2003) empfehlen der Mutter die individuell nötige Methadondosis anzubieten, auch wenn diese höher ist. Sie verweisen darauf, dass bei geringerer Dosis der Konsum von illegalen Drogen steigt.

Festgestellt wurde, dass neben Substanz (und möglicherweise Dosis) auch das Gestationsalter und die Art der Geburt entscheidend für das NAS-Risiko sind: Ein höheres Gestationsalter oder ein Kaiserschnitt, sofern er vor der 38. Gestationswoche erfolgt, gehen mit einem höheren NAS-Risiko einher (Liu et al. 2010). Die Frage ist, wie mit diesen Ergebnissen umzugehen ist. Das Gestationsalter und vor allem die Art der Entbindung sind nur sehr bedingt beeinflussbar und ein Verändern dieser Variablen kann wiederum andere Gefahren für das Neugeborene bedeuten.

5.3 Sinnhaftigkeit und Bedingungen einer Entzugstherapie

Die Entzugstherapie in der Schwangerschaft ist sehr umstritten, da ein Rückfall der Mutter zu illegalem Drogenkonsum befürchtet wird. Die Leitlinie der AWMF schreibt außerdem, dass Entzugssymptome unter einer Entzugstherapie möglichst vermieden werden sollten, da diese mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit und Fehl- beziehungsweise Frühgeburten einhergehen (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. 2015). Zudem ist die Frage, welche Vorteile ein Ausschleichen der Opioide in der Schwangerschaft überhaupt mit sich bringt: Eine Entzugstherapie zielt auf eine Reduktion bis hin zur vollständigen Abstinenz der Mutter ab. Kann eine Abstinenz bis vor der Geburt erreicht werden, so ist kein Risiko des NAS für das Neugeborene vorhanden. Der Vorteil hier ist klar ersichtlich. Allerdings ist nicht gewiss inwiefern eine Reduktion des Substitutionsmittels sich schon positiv auf den Fetus auswirkt beziehungsweise ein NAS lindern oder

verhindern kann. Wie bereits diskutiert, ist umstritten ob die Dosis von Methadon mit dem Schweregrad von NAS korreliert. Natürlich ist dies auch abhängig von der absoluten Dosis, die geburtsnah eingenommen wird.

Ein maßgebender Faktor ob eine Entzugstherapie sinnvoll ist, ist der Wunsch der werdenden Mutter. Ist es ihr Ziel den Opioidabusus möglichst schnell zu beenden und abstinent zu werden, so sollte ein Ausschleichen der Opioiden erwogen werden. Die Motivation der Schwangeren ist entscheidend für das Erreichen gesetzter Ziele. Mütter, die eine Reduktion von über 50% ihrer täglichen Opioiddosis schafften, haben zu 33% auch aufgehört zu rauchen. Dazu nahmen auch alle diese Frauen keine zusätzlichen Opioiden oder Benzodiazepine ein (Welle-Strand et al. 2015). Das Gelingen scheint also auch eine Frage des starken Willens zu sein: Ist der Wunsch ein gesundes Kind zur Welt zu bringen sehr stark, so sind manche Mütter sogar in der Lage Opioid- und Nikotinkonsum gleichzeitig aufzuhören. Anders herum könnte man auch sagen, der starke Wille der Mütter ihren Fetus möglichst wenigen Gefahren auszusetzen spiegelt sich sowohl in der Opioiddosisreduktion als auch darin wieder, dass sie das Rauchen aufgeben. Zweifellos ist auch die Führung in der Therapie sehr ausschlaggebend für deren Erfolg. Intensive Unterstützung und Beratung in der Therapie sowohl während als auch nach dem Entzug sind nötig.

5.4 Divergenz in der Einschätzung der Teratogenität

Teratogenität wird definiert als die Fähigkeit eines Agens oder einer Noxe eine strukturelle (aber auch funktionelle) Abnormität auszulösen, wobei der Schweregrad der induzierten Anomalie vom Zeitpunkt der Einwirkung auf das Entwicklungsfeld abhängt und nicht von der Dosis. Das Adjektiv „teratogen“ ist etwas enger gefasst und bedeutet „Fehlbildungen erzeugend“. Fehlbildungen wiederum sind morphologische Anomalien eines Organs, Organteils oder einer Körperregion infolge einer Störung der embryonalen, zellulären Musterbildung mit qualitativem Defekt der Embryogenese. Dazu gehören zum Beispiel Aplasie, Agenesie, Hypoplasie, Atresie oder Ektropie (Pschrembel-Klinisches Wörterbuch 2014, Pschrembel Premium Online 2015). Andere negative Entwicklungen des Fetus wie Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit oder NAS bei Geburt fallen demnach nicht unter den Begriff der Fehlbildungen und sind somit auch keine Folge von

teratogenen Stoffen. Wird ein Medikament also als „nicht-teratogen“ eingestuft, so kann es trotzdem andere negative Konsequenzen für den Fetus bedeuten und ist demnach nicht als „sicher“ in der Schwangerschaft anzusehen. Diese Überlegung soll im folgenden Abschnitt in dem die Teratogenität der Opioide diskutiert wird mitberücksichtigt werden.

Es ist verwunderlich, wie stark die Aussagen zur Sicherheit von Opioiden in der Schwangerschaft divergieren: Die Aussagen erstrecken sich von „sicher“ und „nicht-teratogen“ bis hin zu „assoziiert mit erhöhten Fehlbildungsraten“. In der allgemeingültigen Literatur findet man folgende Aussage zu Opioiden in der Schwangerschaft: Starke Opioide wie Methadon und Levomethadon gelten als nicht-teratogen und sind dementsprechend bei kurzzeitiger Gabe während der Schwangerschaft, sofern nicht pränatal, unbedenklich (Beubler 2011). Viele Studien referieren, dass keine teratogenen Effekte auftreten: Studien, die Opioidsubstitutionstherapien mit Methadon oder Buprenorphin vergleichen, zeigen, dass bei den Neugeborenen keine erhöhte Fehlbildungsrate oder Wachstumsretardierung zu verzeichnen ist. Fischer et al. (1999) beispielsweise schreiben, dass alle 48 Kinder ihrer Studie gesund geboren wurden. (Die Kinder waren entweder einer MMT oder einer Substitutionstherapie mit retardierten Morphinen ausgesetzt.) Auf der anderen Seite dokumentierten Broussard et al. (2011), dass Opioidtherapie in der frühen Schwangerschaft mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht. Auch ein erhöhtes Risiko für visuokortikale Funktionen wird vermutet (Welle-Strand et al. 2015, Hamilton et al. 2010), sowie ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte oder Neuroblastome durch Codein.

Diese Beispiele legen dar, dass man Opioide allgemein keineswegs als „nicht-teratogen“ oder „sicher in der Schwangerschaft“ deklarieren darf. Manche Veröffentlichungen sind sich dessen bewusst: Im Review von Wunsch et al. (2003) ist geschrieben, dass in kontrollierten Studien keines der derzeitigen Schmerzmedikamente in der Schwangerschaft als risikofrei dargestellt werden konnte. Das amerikanische Nachschlagewerk für Medikamente in der Schwangerschaft „Drugs in Pregnancy and Lactation“ ordnet kein

Schmerzmedikament in Kategorie A⁶ ein. Die meisten sind der Kategorie B⁷, manche auch der Kategorie C⁸ zugeordnet. Demnach ist kein Opioid in der Schwangerschaft zu empfehlen (Wunsch, Stanard & Schnoll 2003).

Wie bereits in vorangegangenem Abschnitt geschildert, ist es außerdem inadäquat die Opioide in ihrer Eigenschaft der Teratogenität zusammenzufassen.

5.5 Die Rolle der ganzheitlichen Therapie

Die meisten Studien zur Therapie von Opioidabusus in der Schwangerschaft vergleichen die Therapie in Effektivität und Auswirkungen anhand der Auswahl des Substitutionsmittels. Einige Arbeiten vergleichen die Therapiemethoden Entzugs- versus Substitutionstherapie. Vor allem aber die Substanzen und weniger die Art und Weise der Therapiedurchführung stellen entscheidende Parameter dar. Dies ist nachvollziehbar, insofern Medikamente wesentlich leichter einen objektiven Vergleich erlauben, als verschiedenste ganzheitliche Vorgehensweisen in der Therapie. Allerdings sind auch diese entscheidend für einen Therapieerfolg.

Laut der „American Society of Addiction Medicine“ ist es essentiell für eine erfolgreiche Therapie des Abusus die Patientin oder den Patienten in den Genesungsprozess zu involvieren. Sie erklärt, dass aus diesem Grund eine rein physiologische Annäherung wahrscheinlich keinen Erfolg hat. Nach diesem Grundsatz sind auch die meisten Studien zur Therapie der Opioidabhängigkeit aufgebaut: Für ihren Therapieplan haben sie eine ganzheitliche Therapie unter anderem mit psychosozialer und auch psychiatrischer Betreuung gewählt. Regelmäßige Klinikbesuche und Kontrollen sind inkludiert (Fischer et al. 1999, Ordean et al. 2013, Delano, Gareri & Koren 2013, Winklbaaur et al. 2008).

Demnach sprechen die Ergebnisse der Studien nicht nur für und wider die einzelnen Substitutions- oder Entzugsmittel, sondern auch für alle Behandlungen, die im

⁶ A: „kontrollierte Studien an Frauen konnten kein Risiko für den Fetus im ersten Trimester zeigen (und es gibt keine Evidenz eines Risikos in den späteren Trimestern) und die Möglichkeit einer fetalen Schädigung liegt fern“

⁷ B: „Tierstudien zeigen kein Risiko aber es gibt keine kontrollierten Studien an Menschen; oder: Tierstudien zeigen negative Auswirkungen welche aber in Studien an Menschen nicht bestätigt werden konnten“

⁸ C: „Tierstudien zeigen negative Auswirkungen aber es gibt keine Studien an Menschen; oder: Es gibt weder Studien an Tieren noch an Menschen“

Rahmen dieser Therapie mit durchgeführt werden. Buckley schreibt in seinem Review sogar, dass unklar ist ob ein besserer Outcome für das Neugeborene durch das Substitutionsmittel an sich oder durch den Kontext der Therapie wie Gesundheitserziehung und Betreuung beziehungsweise Rückhalt erklärbar ist. Fischer et al. (1999) zeigten, dass der Zigarettenkonsum bei Substitutionstherapie bis zum Ende der Schwangerschaft abnimmt – sowohl bei Substitution mittels Methadon als auch bei retardierten Morphinen, wenn die Schwangeren im Rahmen der Substitutionstherapie über das Risiko des Nikotinkonsums für das Kind aufgeklärt werden.

Leider werden diese nicht-medikamentösen Therapiezusätze, wie das Aufklären und Informieren der Schwangeren über Risikoverhalten, das Begleiten und Überwachen des Therapieerfolges oder Psychotherapie zwar mit angeführt aber nicht mit ausgewertet und verglichen. Da die ganzheitlichen, im Kontext stehenden Therapieformen nicht nach einem Standard erfolgen und wie schon angeführt, schwierig objektivierbar sind, stellt dies eine enorme Herausforderung dar. Trotz alledem wäre es im Hinblick auf die Tragweite der nicht-medikamentösen Therapie wünschenswert diese in die Beurteilung des Therapieerfolges miteinzubeziehen.

5.6 Ausblick: Empfehlungen, Probleme, Anregungen

Es ist oft nicht einfach opioidabhängige Schwangere frühzeitig in ein Substitutionsprogramm aufzunehmen, welches Mutter und Kind zugutekommen würde. Ein verbesserter Sozialdienst und Bereitstellung von Informationen für opioidabhängige Frauen wären unter anderem nötig (Fischer et al. 1999). Auf der anderen Seite ist auch die gynäkologische Betreuung der Schwangerschaft für die Therapie des Opioidabusus bei schwangeren Frauen verantwortlich. Der in Deutschland und Österreich etablierte „Mutter-Kind-Pass“ soll Risiken der Mutter für den Fetus erfassen, damit vom ärztlichen und pflegerischen Personal darauf eingegangen werden kann. Allerdings ist im Rahmen dieses Passes kein Opioidtest vorgesehen. Allein eine Suchtanamnese durch den Arzt ermöglicht es einen Opioidabusus der schwangeren Frau zu ermitteln. Leider sind die Anamneseerhebungen der Ärztinnen und Ärzte oft (aus verschiedensten Gründen) unzureichend und eine Opioidabhängigkeit kann leicht übersehen werden.

Verständlich ist zudem, dass es den betroffenen Frauen oft schwer fällt in einem nur kurzen Gespräch genug Vertrauen zu fassen, um von ihrer Abhängigkeit zu berichten. Ein Opioidtest in der frühen Schwangerschaft könnte diesem Problem abhelfen. Natürlich kann man sich die Frage stellen inwiefern ein solcher Test hier legitim ist.

Wichtig ist auch, betroffene Frauen über die Risiken ihres Verhaltens aufzuklären. Nur bei Bewusstsein über Risikoverhalten kann dieses auch geändert werden. Werden Schwangere über die negativen Auswirkungen von Nikotin- und anderem Drogenkonsum informiert, so reduzieren die meisten diesen Konsum (Fischer et al. 1999). Wird dann eine Abusustherapie etabliert, so sollte sie ganzheitlich gestaltet sein und unter anderem die psychiatrischen Komorbiditäten sowie den Missbrauch anderer Drogen miteinschließen (Winklbaur et al. 2008). Die psychische Stabilität der Schwangeren ist sehr bestimmend für ihr weiteres Verhalten. Der Erfolg der Abusustherapie geht Hand in Hand mit dem Befinden der Frau. Vice versa gilt: Wenn im Rahmen der Substitutionstherapie die Entzugssymptome schnell schwinden, so sind die Patientinnen motiviert das Substitutionsmittel weiter einzunehmen und in der Therapie zu bleiben. Somit können dann wiederum psychische und andere physische Probleme der Frauen angegangen werden (Kraigher et al. 2005).

Eine gute Hilfestellung bei der Etablierung einer Abusustherapie bei Schwangeren (vor allem für Österreich und den weiteren deutschsprachigen Raum) ist die Publikation von Winklbaur et al. mit der medizinischen Universität Wien. Unter dem Titel "Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates" veröffentlichten sie 2008 ein Review, das im Diskussionsabschnitt einige Empfehlungen für die Therapieaufstellung und -durchführung abgibt. Im Folgenden werden wichtige Vorschläge und Hinweise aus ihrer Arbeit zitiert:

Die gesamte angebotene Leistung sollte unvoreingenommen erfolgen und unterstützend wirken. Nach erfolgter Aufklärung ist eine schriftliche Einwilligung einzuholen. Eine umfassende physikalische Untersuchung, mit Fokus auf die multiplen Probleme dieser Gruppe ist durchzuführen und anschließend zu dokumentieren. Anamnestisch sollen auch mögliche frühere Therapien des Abusus

erfasst werden. Der Partner der Schwangeren ist in die Therapie miteinzubeziehen. Ist er auch opioidabhängig, so ist die gleiche Abusustherapie wie für die Mutter anzuraten. Bei der Mutter ist zu evaluieren ob psychiatrische Komorbiditäten bestehen und wenn nötig, sollte eine Therapie dieser initiiert werden. Des Weiteren sind Medikamenteninteraktionen zu beachten: Es sollte ermittelt werden ob der Opioidplasmaspiegel möglicherweise durch Enzyminduktionen verändert wird. Übliche pränatale und toxikologische Untersuchungen im Blut und Urin sollen erfolgen sowie ein Tuberkulintest, ein HIV-Test und ein Hepatitistest. (Einige dieser Untersuchungen werden in Deutschland und Österreich standardmäßig im Rahmen des Mutter-Kind-Passes durchgeführt.) Anschließend soll je nach nationalen Richtlinien ein Abusustherapieplan erstellt werden. Eine Substitution, welche eine gut kontrollierte Medikation bedeutet, ist sogenannten Street-Drugs vorzuziehen. Die Dosis sollte individuell angepasst und nicht zu niedrig sein, um zusätzlichen selbstständigen Drogenkonsum zu vermeiden. Eine Entzugstherapie der Schwangeren soll nur angeboten werden wenn diese stabil ist und eindeutig eine Abstinenz anstreben möchte. Während der Schwangerschaft sollte eine engmaschige Kontrolle, unter anderem des Therapieeinhaltes, erfolgen. Zudem ist der psychiatrische Zustand zu überprüfen. Zu einer wiederholten Testung auf HIV und Hepatitis im Laufe der Schwangerschaft wird geraten (Winklbaur et al. 2008). Die Entbindung bei Langzeittherapie mit Opioiden oder Opioidgabe kurz vor der Geburt wird von der deutschen S3-Leitlinie der AWMF in einem perinatalen Zentrum empfohlen (Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. 2015).

5.6.1 Problematik des Mischkonsums

Oft konsumieren opioidabhängige Schwangere noch andere Drogen (Poon et al. 2014, Chandler et al. 2014, Welle-Strand et al. 2013, Winklbaur et al. 2008) wie Benzodiazepine, Cannabis, Amphetamine, Alkohol und Nikotin (Welle-Strand et al. 2013, Jones et al. 2005, Winklbaur et al. 2008). Diese stellen weitere Risikofaktoren für den Fetus dar: Das NAS-Risiko (Desai et al. 2015, Welle-Strand et al. 2013) sowie das Risiko für Fehlbildungen wird durch weitere Drogen signifikant erhöht (Winklbaur et al. 2008).

Außerdem ist der Konsum mehrerer Drogen für die Studien problematisch, da schwierig auszumachen ist welche Auswirkungen von welcher Droge stammen

(Poon et al. 2014). Der Mischkonsum stellt einen Störfaktor bei der Auswertung der Daten dar. Zudem werden in den meisten Studien zu Substitutionstherapie bei Schwangeren die potenziellen Auswirkungen durch andere Drogen leider vernachlässigt (Winklbaur et al. 2008).

5.7 Evidenzen

Die beiden Hauptthemen der Diplomarbeit unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Evidenz. Es gibt sehr viele, auch aktuelle, veröffentlichte Studien über die Therapie von Schwangeren mit Opioidabusus. Hingegen findet man über die analgetische Opioidtherapie bei Schwangeren weniger Arbeiten.

Ein Grund hierfür ist möglicherweise, dass Schwangere, die eine analgetische Therapie benötigen, ein schwieriges Kollektiv für eine Studie darstellen. Üblicherweise werden chronische Schmerzen vom Hausarzt therapiert und nicht in einer Klinik. Ein häufiger Besuch eines Arztes ist nicht vorgesehen, die Schmerzmedikamente werden in größeren Mengen verschrieben. Auf der anderen Seite sind elektive Operationen und auch Notfalloperationen während der Schwangerschaft sehr selten. Dementsprechend schwierig stellt es sich dar mit diesem Patientengut eine kontrollierte Studie durchzuführen. Die Evidenz ist folglich hier sehr niedrig.

Opioidabhängige hingegen, welche sich für eine Therapie entscheiden sind wesentlich leichter zu rekrutieren. Der Therapieplan einer Substitution oder eines Entzuges beinhaltet einen regelmäßigen Besuch einer Klinik: zum einen um die Opioidmedikation zu erhalten, zum anderen zur Kontrolle des Therapieerfolges oder für anderweitige Behandlungen wie Psychotherapie. Durch die Vielzahl der Studien, mit zum Teil auch sehr großen Teilnehmerzahlen, ist bezüglich der Therapie der Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft relativ hohe Evidenz gegeben. Besonders die Substitutionsmittel Methadon und Buprenorphin sind gut untersucht.

5.8 Schwache Empfehlungen für Kliniker

Wie bereits aufgeführt gibt es vor allem in der Schmerzmedizin zu wenige Studien über die Sicherheit der Opioide bei schwangeren Frauen. Damit ist die Evidenzlage für analgetische Opioide in der Schwangerschaft sehr gering und es ist schwierig

Empfehlungen für den Kliniker abzugeben. Ninke et al. (2015) helfen sich damit sehr ungenaue, wenig-aussagende Angaben zu machen. In ihren Faziten zu den einzelnen Schmerzmedikamenten legen sie die Medikamente nur „bei strenger Indikationsstellung“ oder „bei gründlicher Kosten-Nutzen-Abwägung“ nahe und verwenden Ausdrücke wie „vermutlich“ und „bei entsprechender Indikation“. Zusammenfassend erklären sie, dass „teratogene und toxische Substanzen [in der Schwangerschaft] zu meiden“ sind beziehungsweise dass „nur Substanzen zum Einsatz kommen [dürfen], die keinen embryo- oder fetotoxischen Effekt besitzen“. Aber die Frage ist nun woher der Leser diese Information erhalten soll. Aus ihrer Arbeit geht das nicht hervor. Zwar verweisen Ninke et al. auf die Empfehlungen des Pharmakovigilanzentrums in Deutschland, aber selbst wagen sie es nicht eindeutige Aussagen zu treffen. Wieso wurden überhaupt für einzelne Opiode Beurteilungen formuliert, wenn diese dann keine kräftigen Aussagen beinhalten, die der Kliniker verwenden kann?

Die Pharmafirmen schreiben in ihrer Fachinformation meist, dass keine ausreichenden Daten vorhanden sind um schädliche Wirkungen auf den Fetus auszuschließen oder dass zwar noch keine teratogenen Effekte beobachtet wurden aber die Sicherheit während der Schwangerschaft nicht belegt ist. Sie bleiben mit ihren Angaben auf der rechtlich sicheren Seite. Andererseits sind ihre Aussagen, auch wenn sie dem Kliniker nicht viel helfen, richtig.

6 Limitationen

Diese Arbeit unterliegt Limitationen. Zum einen ist sie narrativ gestaltet. Diese Methodik wurde gewählt, da diese Arbeit als Überblick für den Kliniker vorgesehen war. Es wurden bewusst nicht alle veröffentlichten Publikationen zum Thema „Opioide in der Schwangerschaft“ erfasst. Eine systematische Studie zu diesem Thema wäre aufgrund des breiten Spektrums im Rahmen dieser Arbeit weder möglich, noch ist sie gewünscht. Es soll sich nicht in kleinsten Aspekten verloren werden, die einige wenige Studien gefunden haben. Stattdessen sollen die für den Kliniker relevanten Aspekte hervorgehoben werden. Das Ziel und der Schwerpunkt dieser Arbeit liegen darin einen substanziellen Überblick über die gesamte Thematik der Opioiden in der Schwangerschaft zu verschaffen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die meisten Publikationen, die verwendet wurden, aus dem nordamerikanischen Raum stammen. Aufgrund sozio-kultureller Differenzen, als auch Unterschieden in der medizinischen Versorgung sind diese Ergebnisse nicht immer direkt auf andere Länder beziehungsweise den deutschsprachigen Raum übertragbar.

7 Konklusion

Für die Therapie der Opioidabhängigkeit ist neben Methadon auch Buprenorphin in der Schwangerschaft sehr gut geeignet. Andere Substitutionsmittel wie Morphin oder die Buprenorphin-Naloxon-Kombination sind noch wenig untersucht, zeigen aber bisher gute Ergebnisse. Eine Entzugstherapie während der Schwangerschaft wird noch immer kritisch betrachtet, kann allerdings in Ausnahmefällen angebracht sein.

Akute Schmerztherapie mit Opioiden geht mit einem sehr geringen Risiko für ein NAS einher. Bedenklicher ist chronische Analgesie mit Opioiden in der Schwangerschaft. Bei längerer Opioidtherapie, Gabe im dritten Trimester (beziehungsweise geburtsnah) oder zusätzlichen Risikofaktoren, wie Konsum zusätzlicher anderer Drogen, steigt das NAS-Risiko enorm. Auch Assoziationen mancher Opioide zu Malformationen wurden gezeigt. Es gibt Tendenzen bestimmte Opioide, wie Fentanyl oder Buprenorphin, anderen Opioiden zur Analgesie in der Schwangerschaft vorzuziehen. Die einzelnen analgetischen Opioide sind hinsichtlich Teratogenität aber noch unzureichend untersucht.

Dieser Arbeit gelingt es die beiden Bereiche der Opioidtherapie in der Schwangerschaft näher zu beleuchten und auf die einzelnen Substanzen und Therapien mit ihren Auswirkungen auf die Schwangerschaft einzugehen. Unterschiedliche Risiken durch Opioide für NAS und fetale Fehlbildungen sind gegeben und müssen ebenso beachtet werden, wie das Wohlergehen der Mutter. Jedoch ist es anhand der Divergenz der Daten und der insgesamt noch unzureichenden Datenlage nicht möglich eindeutige Empfehlungen für den Kliniker abzugeben. Opioidtherapie in der Schwangerschaft bleibt ein schwieriges Thema, das weiter untersucht werden muss, da sie in der Schmerz- und Abusustherapie unabdingbar ist.

8 Literaturverzeichnis

- ACOG Committee on Health Care for Underserved Women & American Society of Addiction Medicine 2012, "ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy", *Obstetrics and gynecology*, vol. 119, no. 5, pp. 1070-1076.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hofman, F. & Starke, K. 2013, "Opioidanalgetika; Anhängigkeit von psychotropen Substanzen;" in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11th edn, Urban&Fischer, München, pp. 219-220; 326-327.
- Allaert, S.E., Carlier, S.P., Weyne, L.P., Vertommen, D.J., Dutre, P.E. & Desmet, M.B. 2007, "First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review", *Acta Anaesthesiologica Belgica*, vol. 58, no. 2, pp. 119-123.
- Bateman, B.T., Hernandez-Diaz, S., Rathmell, J.P., Seeger, J.D., Doherty, M., Fischer, M.A. & Huybrechts, K.F. 2014, "Patterns of Opioid Utilization in Pregnancy in a Large Cohort of Commercial Insurance Beneficiaries in the United States", *Anesthesiology*, vol. 120, no. 5, pp. 1216-1224.
- Beck, T., Haasen, C., Verthein, U., Walcher, S., Schuler, C., Backmund, M., Ruckes, C. & Reimer, J. 2014, "Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone", *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 109, no. 4, pp. 617-626.
- Berghella, V., Lim, P.J., Hill, M.K., Cherpes, J., Chennat, J. & Kaltenbach, K. 2003, "Maternal methadone dose and neonatal withdrawal", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 189, no. 2, pp. 312-317.
- Beubler, E. 2011, "Analgetika" in *Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, 3rd edn, SpringerWienNewYork, Wien, pp. 143-148.
- Bloor, M., Paech, M.J. & Kaye, R. 2012, "Tramadol in pregnancy and lactation", *International Journal of Obstetric Anesthesia*, vol. 21, no. 2, pp. 163-167.

- Briggs, G.G., Freemann, R.K. & Yaffe, S.J. 2001, "Introduction; Codeine; Fentanyl; Hydrocodone; Hydromorphone; Meperidine; Morphine; Oxycodone;" in *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 6.th edn, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia.
- Brogly, S.B., Saia, K.A., Walley, A.Y., Du, H.M. & Sebastiani, P. 2014, "Prenatal Buprenorphine Versus Methadone Exposure and Neonatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis", *American Journal of Epidemiology*, vol. 180, no. 7, pp. 673-686.
- Broussard, C.S., Rasmussen, S.A., Reefhuis, J., Friedman, J.M., Jann, M.W., Riehle-Colarusso, T., Honein, M.A. & National Birth Defects Prevention Study 2011, "Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, no. 4, pp. 314.e1-314.11.
- Buckley, D.N. & Ibrahim, M. 2014, "Brief review: Obstetric care and perioperative analgesic management of the addicted patient", *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, vol. 61, no. 2, pp. 154-163.
- Chandler, A., Whittaker, A., Williams, N., McGorm, K., Cunningham-Burley, S. & Mathews, G. 2014, "Mother's little helper? Contrasting accounts of benzodiazepine and methadone use among drug-dependent parents in the UK", *Drugs (Abingdon, England)*, vol. 21, no. 6, pp. 470-475.
- Chen, K.Y., Chen, L. & Mao, J. 2014, "Buprenorphine-Naloxone Therapy in Pain Management", *Anesthesiology*, vol. 120, no. 5, pp. 1262-1274.
- Cleary, B.J., Eogan, M., O'Connell, M.P., Fahey, T., Gallagher, P.J., Clarke, T., White, M.J., McDermott, C., O'Sullivan, A., Carmody, D., Gleeson, J. & Murphy, D.J. 2012, "Methadone and perinatal outcomes: a prospective cohort study", *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 107, no. 8, pp. 1482-1492.
- Clemens, K.E. & Mikus, G. 2010, "Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety

data in the treatment of patients experiencing chronic pain", *Expert opinion on pharmacotherapy*, vol. 11, no. 2, pp. 297-310.

Cohen-Kerem, R., Railton, C., Oren, D., Lishner, M. & Koren, G. 2005, "Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention", *American Journal of Surgery*, vol. 190, no. 3, pp. 467-473.

Collins, L.R., Hall, R.W., Dajani, N.K., Wendel, P.J., Lowery, C.L. & Kay, H.H. 2005, "Prolonged morphine exposure in utero causes fetal and placental vasoconstriction: a case report", *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, vol. 17, no. 6, pp. 417-421.

Cook, M.N., Olshan, A.F., Guess, H.A., Savitz, D.A., Poole, C., Blatt, J., Bondy, M.L. & Pollock, B.H. 2004, "Maternal Medication Use and Neuroblastoma in Offspring", *American Journal of Epidemiology*, vol. 159, no. 8, pp. 721-731.

Dashe, J.S., Jackson, G.L., Olscher, D.A., Zane, E.H. & Wendel, G.D., Jr 1998, "Opioid detoxification in pregnancy", *Obstetrics and gynecology*, vol. 92, no. 5, pp. 854-858.

Dashe, J.S., Sheffield, J.S., Olscher, D.A., Todd, S.J., Jackson, G.L. & Wendel Jr, G.D. 2002, "Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal", *Obstetrics & Gynecology*, vol. 100, no. 6, pp. 1244-1249.

Debelak, K., Morrone, W.R., O'Grady, K.E. & Jones, H.E. 2013, "Buprenorphine + naloxone in the treatment of opioid dependence during pregnancy-initial patient care and outcome data", *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, vol. 22, no. 3, pp. 252-254.

Delano, K., Gareri, J. & Koren, G. 2013, "Rates of Fetal Polydrug Exposures in Methadone-Maintained Pregnancies from a High-Risk Population", *PLoS ONE*, vol. 8, no. 12, pp. e82647. doi:10.1371/journal.pone.0082647.

Desai, R.J., Hernandez-Diaz, S., Bateman, B.T. & Huybrechts, K.F. 2014, "Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women", *Obstetrics and gynecology*, vol. 123, no. 5, pp. 997-1002.

Desai, R.J., Huybrechts, K.F., Hernandez-Diaz, S., Mogun, H., Paterno, E., Kaltenbach, K., Kerzner, L.S. & Bateman, B.T. 2015, "Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study", *BMJ : British Medical Journal*, vol. 350, pp. 10.1136/bmj.h2102.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. & Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2009, 01.12.2009-last update, *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin* [Homepage of Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)], [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html> [2015, Juni].

Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. 2015, 31.01.2015-last update, *Opioide, Langzeitanwendung zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen* [Homepage of Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)], [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html> [2015, Juni].

Dooley, R., Dooley, J., Antone, I., Guilfoyle, J., Gerber-Finn, L., Kakekagumick, K., Cromarty, H., Hopman, W., Muileboom, J., Brunton, N. & Kelly, L. 2015, "Narcotic tapering in pregnancy using long-acting morphine: an 18-month prospective cohort study in northwestern Ontario", *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, vol. 61, no. 2, pp. e88-95.

Eppich, C. 2014, , *Checkliste Substitution* [Homepage of Suchtkoordination des Landes Steiermark], [Online]. Available: <http://www.substituieren.at> [2015, Juni].

Fischer, G., Jagsch, R., Eder, H., Gombas, W., Etzersdorfer, P., Schmidl-Mohl, K., Schatten, C., Weninger, M. & Aschauer, H.N. 1999, "Comparison of methadone

and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts", *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 94, no. 2, pp. 231-239.

Fischer, G., Johnson, R.E., Eder, H., Jagsch, R., Peternell, A., Weninger, M., Langer, M. & Aschauer, H.N. 2000, "Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine", *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 95, no. 2, pp. 239-244.

Fischer, G., Ortner, R., Rohrmeister, K., Jagsch, R., Baewert, A., Langer, M. & Aschauer, H. 2006, "Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study", *Addiction*, vol. 101, no. 2, pp. 275-281.

Fudala, P.J., Bridge, T.P., Herbert, S., Williford, W.O., Chiang, C.N., Jones, K., Collins, J., Raisch, D., Casadonte, P., Goldsmith, R.J., Ling, W., Malkerneker, U., McNicholas, L., Renner, J., Stine, S. & Tusel, D. 2003, "Office-Based Treatment of Opiate Addiction with a Sublingual-Tablet Formulation of Buprenorphine and Naloxone", *N Engl J Med*, vol. 349, no. 10, pp. 949-958.

Gerlach, R., Häde, M., Newman, R., Schäffer, D. & Ullmann, R. 2015, , *dgs-info extra zur Einführung von oralem retardierten Morphin (Substitol®) in der Substitutionsbehandlung* [Homepage of Deutsche Gesellschaft für Suchtmittel], [Online]. Available: <http://www.dgsuchtmedizin.de/newsletter/fruehere-ausgaben/dgs-info-extra-zur-einfuehrung-von-oralem-retardierten-morphin-substitolr-in-der-substitutionsbehandlung/> [2015, Juni].

Gilo, N.B., Amini, D. & Landy, H.J. 2009, "Appendicitis and cholecystitis in pregnancy", *Clinical obstetrics and gynecology*, vol. 52, no. 4, pp. 586-596.

Goodman, S. 2002, "Anesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient", *Seminars in perinatology*, vol. 26, no. 2, pp. 136-145.

Gouraud, A., Beyens, M.N., Boyer, M. & et al. 2010, "First trimester exposure to tramadol: A prospective comparative study", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 24, no. 1, pp. 1-120.

- Graefe, K.H., Lutz, W. & Bönisch, H. 2011, "Opioidanalgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten; Abhängigkeit;" in *Pharmakologie und Toxikologie*, 1st edn, Thieme, Würzburg, pp. 220-223; 226; 229; 349-350.
- Hamilton, R., McGlone, L., MacKinnon, J.R., Russell, H.C., Bradnam, M.S. & Mactier, H. 2010, "Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy", *The British journal of ophthalmology*, vol. 94, no. 6, pp. 696-700.
- Jegu, J., Gallini, A., Soler, P., Montastruc, J.L. & Lapeyre-Mestre, M. 2011, "Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review", *British journal of clinical pharmacology*, vol. 71, no. 6, pp. 832-843.
- Jenkins, T.M., Mackey, S.F., Benzoni, E.M., Tolosa, J.E. & Sciscione, A.C. 2003, "Non-obstetric surgery during gestation: risk factors for lower birthweight", *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 43, no. 1, pp. 27-31.
- Jones, H., Martin, P., Heil, S., Stine, S., Kaltenbach, K., Selby, P., Coyle, M., O'Grady, K., Arria, A. & Fischer, G. 2008a, "Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues", *Journal of substance abuse treatment*, vol. 35, no. 3, pp. 245-259.
- Jones, H.E., Heil, S.H., Baewert, A., Arria, A.M., Kaltenbach, K., Martin, P.R., Coyle, M.G., Selby, P., Stine, S.M. & Fischer, G. 2012, "Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review", *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 107 Suppl 1, pp. 5-27.
- Jones, H.E., O'Grady, K.E., Malfi, D. & Tuten, M. 2008b, "Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes", *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, vol. 17, no. 5, pp. 372-386.
- Jones, H., Kaltenbach, K., Heil, S.H., Stine, S.M., Coyle, M.G., Arria, A.M., O'Grady, K.E., Selby, P., Martin, P.R. & Fischer, G. 2010, "Neonatal Abstinence

Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure", *The New England journal of medicine*, vol. 363, no. 24, pp. 2320-2331.

Jones, H.E., Johnson, R.E., Jasinski, D.R., O'Grady, K.E., Chisholm, C.A., Choo, R.E., Crocetti, M., Dudas, R., Harrow, C., Huestis, M.A., Jansson, L.M., Lantz, M., Lester, B.M. & Milio, L. 2005, "Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome", *Drug and alcohol dependence*, vol. 79, no. 1, pp. 1-10.

Kaltenbach, K., Berghella, V. & Finnegan, L. 1998, "Opioid dependence during pregnancy: Effects and Management", *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, vol. 25, no. 1, pp. 139-151.

Kellogg, A., Rose, C.H., Harms, R.H. & Watson, W.J. 2011, "Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, no. 3, pp. 259.e1-259.e4.

Kelly, L., Dooley, J., Cromarty, H., Minty, B., Morgan, A., Madden, S. & Hopman, W. 2011, "Narcotic-exposed neonates in a First Nations population in northwestern Ontario: Incidence and implications", *Canadian Family Physician*, vol. 57, no. 11, pp. e441-e447.

Kelly, L., Guilfoyle, J., Dooley, J., Antone, I., Gerber-Finn, L., Dooley, R., Brunton, N., Kakegamuck, K., Muileboom, J., Hopman, W., Cromarty, H., Linkewich, B. & Maki, J. 2014, "Incidence of narcotic abuse during pregnancy in northwestern Ontario: Three-year prospective cohort study", *Canadian Family Physician*, vol. 60, no. 10, pp. e493-e498.

Koren, G., Sakaguchi, S., Klieger, C., Kazmin, A., Osadchy, A., Yazdani-Brojeni, P. & Matok, I. 2010, "Toward improved pregnancy labelling", *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*, vol. 17, no. 3, pp. e349-57.

Kraigher, D., Jagsch, R., Gombas, W., Ortner, R., Eder, H., Primorac, A. & Fischer, G. 2005, "Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence", *European addiction research*, vol. 11, no. 3, pp. 145-151.

- Lainwala, S., Brown, E.R., Weinschenk, N.P., Blackwell, M.T. & Hagadorn, J.I. 2005, "A retrospective study of length of hospital stay in infants treated for neonatal abstinence syndrome with methadone versus oral morphine preparations", *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, vol. 5, no. 5, pp. 265-272.
- Lemmer, B. & Brune, K. 2006, "Gemischte Agonisten/Antagonisten und partielle Antagonisten" in *Pharmakotherapie*, 13th edn, Springer, Würzburg, pp. 80.
- Leppert, W. 2015, "Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction", *Drug design, development and therapy*, vol. 9, pp. 2215-2231.
- Leppert, W. 2014, "Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction", *Current Drug Targets*, vol. 15, no. 1, pp. 124-135.
- Liu, A.J.W., Jones, M.P., Murray, H., Cook, C. & Nanan, R. 2010, "Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy", *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 50, no. 3, pp. 253-258.
- Lund, I.O., Fischer, G., Welle-Strand, G.K., O'Grady, K.E., Debelak, K., Morrone, W.R. & Jones, H.E. 2013, "A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes", *Substance abuse : research and treatment*, vol. 7, pp. 61-74.
- Lund, I.O., Fitzsimons, H., Tuten, M., Chisolm, M.S., O'Grady, K.E. & Jones, H.E. 2012, "Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes", *Substance abuse and rehabilitation*, vol. 3, no. Suppl 1, pp. 17-25.

- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J. & Davoli, M. 2009, "Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 3, no. 3, pp. CD002209.
- Mattick, R.P., Kimber, J., Breen, C. & Davoli, M. 2004, "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (3), no. 3, pp. CD002207.
- McCarthy, J.J., Leamon, M.H., Parr, M.S. & Anania, B. 2005, "High-dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcomes", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 193, no. 3 Pt 1, pp. 606-610.
- Minozzi, S., Amato, L., Bellisario, C., Ferri, M. & Davoli, M. 2013, "Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, , no. 12.
- Mozurkewich, E.L. & Rayburn, W.F. 2014, "Buprenorphine and Methadone for Opioid Addiction During Pregnancy", *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, vol. 41, no. 2, pp. 241-253.
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Menzel, S. & Ruth, P. 2012, "Opioidanalgetika" in *Arzneimittelwirkungen*, 10th edn, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp. 218-221; 223-228.
- Nezvalova-Henriksen, K., Spigset, O. & Nordeng, H. 2011, "Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study", *European journal of clinical pharmacology*, vol. 67, no. 12, pp. 1253-1261.
- Ninke, T., Thoma-Jennerwein, S., Blunk, J. & Annecke, T. 2015, "Anesthesia and pain management during pregnancy", *Der Anaesthetist*, vol. 64, no. 5, pp. 347-356.
- Norwitz, E.R., Shin Park, J. & Snegovskikh, D. 2013, 14.11.2013-last update, *Management of the pregnant patient undergoing nonobstetric surgery* [Homepage of UpToDate], [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-pregnant-patient->

undergoing-nonobstetric-surgery?source=search_result&search=perioperative+analgesia+pregnancy&selectedTitle=3~150 [2015, Juni].

Ordean, A., Kahan, M., Graves, L., Abrahams, R. & Boyajian, T. 2013, "Integrated care for pregnant women on methadone maintenance treatment: Canadian primary care cohort study", *Canadian Family Physician*, vol. 59, no. 10, pp. e462-9.

Palanisamy, A. & Bailey, C.R. 2014, "Codeine in mothers and children: where are we now?", *Anaesthesia*, vol. 69, no. 7, pp. 655-660.

Poon, S., Pupco, A., Koren, G. & Bozzo, P. 2014, "Safety of the newer class of opioid antagonists in pregnancy", *Canadian Family Physician Can Fam Physician* 60:e348, vol. 60, no. 7, pp. 631-632.

Pschrembel Premium Online 2015, , *Pschrembel Premium Online* [Homepage of De Gryter], [Online]. Available: <http://www.degruyter.com.pschyrembel.han.medunigraz.at/view/kw/4406708> [2015, 25.Juni 2015].

Pschrembel-Klinisches Wörterbuch 2014, in eds. J.W. Dudenhausen, C. Fotopoulou, H. Moecke, G. Knobelsdorff & et al., 266th edn, De Gryter, Berlin, pp. 668; 2092.

Regan, J., Chambers, F., Gorman, W. & MacSullivan, R. 2000, "Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 107, no. 4, pp. 570-572.

Reitman, E. & Flood, P. 2011, "Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy", *British journal of anaesthesia*, vol. 107, no. suppl 1, pp. i72-i78.

Schaefer, C., Weber-Schöndorfer C., BorischC. & et al. 2015, 25.03.2015-last update, *Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit* [Homepage of Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Institut für

Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité - Universitätsmedizin Berlin], [Online]. Available: embryotox.de [2015, Juni].

- Stewart, R.D., Nelson, D.B., Adhikari, E.H., McIntire, D.D., Roberts, S.W., Dashe, J.S. & Sheffield, J.S. 2013, "The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 209, no. 3, pp. 267.e1-267.e5.
- Strain, E.C., Harrison, J.A. & Bigelow, G.E. 2011, "Induction of opioid-dependent individuals onto buprenorphine and buprenorphine/naloxone soluble films", *Clinical pharmacology and therapeutics*, vol. 89, no. 3, pp. 443-449.
- Tonner, P.H. & Hein, L. 2011, "Opioide" in *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin - Grundlagen und klinische Konzepte*, 1st edn, Springer, Berlin Heidelberg, pp. 111-112.
- Turner, S.D., Gomes, T., Camacho, X., Yao, Z., Guttman, A., Mamdani, M., Juurlink, D.N. & Dhalla, I. 2015, "Neonatal opioid withdrawal and antenatal opioid prescribing", *CMAJ Open*, vol. 3, no. 1, pp. E55-61.
- UNODC 2015, , *WORLD Drug Report 2014* [Homepage of United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)], [Online]. Available: <https://data.unodc.org/> [2015, Juli].
- Welle-Strand, G.K., Skurtveit, S., Jones, H.E., Waal, H., Bakstad, B., Bjarko, L. & Ravndal, E. 2013, "Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009", *Drug and alcohol dependence*, vol. 127, no. 1-3, pp. 200-206.
- Welle-Strand, G.K., Skurtveit, S., Tanum, L., Waal, H., Bakstad, B., Bjarko, L. & Ravndal, E. 2015, "Tapering from Methadone or Buprenorphine during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes in Norway 1996-2009", *European addiction research*, vol. 21, no. 5, pp. 253-261.

Winklbaaur, B., Kopf, N., Ebner, N., Jung, E., Thau, K. & Fischer, G. 2008, "Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates", *Addiction*, vol. 103, no. 9, pp. 1429-1440.

Wunsch, M.J., Stanard, V. & Schnoll, S.H. 2003, "Treatment of pain in pregnancy", *The Clinical journal of pain*, vol. 19, no. 3, pp. 148-155.

Yazdy, M.M., Mitchell, A.A., Tinker, S.C., Parker, S.E. & Werler, M.M. 2013, "Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects", *Obstetrics and gynecology*, vol. 122, no. 4, pp. 838-844.