

proinsäure, ein hohes für Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin. Diese Daten sind für die Beratung von Patientinnen mit Epilepsie, die schwanger werden, außerordentlich wichtig. Im Einzelfall muss die antiepileptische Therapie umgesetzt werden bzw. es muss kritisch überprüft werden, ob eine antiepileptische Therapie noch notwendig ist. Das EURAP-Register erlaubt mit dieser

Auswertung keine Aussage darüber, wie das Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen bei der Kombination von Antiepileptika ist. Für die Beratung von Schwangeren ist aber nicht nur wichtig, dass Valproinsäure das Missbildungsrisiko erhöht, sondern dass auch Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft Valproinsäure einnehmen, sich später schlechter intellektuell

entwickeln als Kinder, deren Mütter mit anderen Antiepileptika behandelt wurden oder die keine antiepileptische Therapie benötigten.

Quelle

Tomson T, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530–8.

Neonatales Abstinenzsyndrom

Methadon oder Morphin: Welches Opioid ist effizienter?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Säuglinge, die schon im Mutterleib mit Opioiden in Berührung gekommen sind, haben ein erhöhtes Risiko, ein neonatales Abstinenzsyndrom zu entwickeln. Eine einheitliche Behandlungsstrategie fehlt bisher. Meist kommen Opioiden zur Entwöhnung der Neugeborenen zum Einsatz. Ob dabei Morphin oder Methadon effizienter ist, wurde jetzt in einer multizentrischen Studie untersucht.

Schwangere Frauen sind teilweise, aufgrund von Schmerzen, auf Opioiden angewiesen. Aber auch der Missbrauch der Medikamente in der Schwangerschaft ist keine Seltenheit [1]. Mehr als die Hälfte der Neugeborenen entwickelt daraufhin eine Abhängigkeit und leidet unter einem neonatalen Abstinenzsyndrom (NAS), das unter anderem mit einer Dysfunktion des Nervensystems einhergeht. Für die Therapie des NAS gibt es bisher keinen Standard. Experten empfehlen zwar die Behandlung mit Opioiden, wie Morphin und Methadon, umfangreiche Daten zur Effizienz und Sicherheit fehlen allerdings bis heute.

Auch bei der empfohlenen Dosierung gibt es Unterschiede. Manche Ärzte bestimmen die Konzentration des

Opioids auf Grundlage des Körpergewichts, andere wiederum wählen die Dosierung anhand der Schwere der Symptome. Hier dient oft der „Finnegan Score“ (FS) als Grundlage. In einer neuen randomisierten doppelblinden Studie wurden Sicherheit und Effizienz der beiden Opioiden Methadon und Morphin bei der Therapie des NAS untersucht.

Dosisbestimmung mittels FS

Insgesamt 183 Mütter, die während der Schwangerschaft Opioiden eingenommen hatten, gaben die Einwilligung für ihre Neugeborenen, um an der Studie teilzunehmen. Davon benötigen 117 Kinder eine Therapie. Sie wurden 1 : 1 zu Methadon oder Morphin randomisiert (Tab. 1). Bei der Bestimmung der Dosierung

richteten sich die Autoren nach der Schwere der Symptome gemäß FS. Die Säuglinge bekamen Methadon, alternierend mit einem Placebo alle vier Stunden oder Morphin alle vier Stunden. Alle vier Stunden wurde der FS bestimmt. Die Startdosierung wurde je nach FS angepasst. Wenn sich der Score trotz Maximaldosis nicht verringerte, bekamen die Säuglinge zusätzlich Phenobarbital (20 mg/kg Loading, gefolgt von 1 bis 5 mg/kg täglich).

Es gab insgesamt 13 Nebenwirkungen, darunter eine flache Atmung, Bradykardie, Sauerstoffentsättigung, Lethargie, schlechte Nahrungsaufnahme, Hypothermie und Erbrechen. Sie kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor. Ein Säugling aus der Methadon-Gruppe bekam eine schwerwiegende Nebenwirkung mit Apnoe, Lethargie und Hypothermie, die in der Neugeborenen-Intensivstation behandelt werden musste. Die Medikamentendosierung wurde entsprechend der Nebenwirkungen angepasst und alle Säuglinge konnten die Studie fortsetzen.

In der Methadon-Gruppe gab es mehr Mütter, die fünf oder mehr Zigaretten pro Tag rauchten. Auch die Anzahl der Säuglinge, die initial in der Neugeborenenstation behandelt worden waren, war in der Methadon-Gruppe höher. Alle anderen demographischen Daten und Risikofaktoren

Tab. 1. Studiendesign [nach Davis et al.]

Erkrankung	Neonatales Abstinenzsyndrom (NAS)
Studienziel	Effizienz und Sicherheit von Methadon im Vergleich zu Morphin bei der Behandlung des NAS
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Intention-to-treat
Eingeschlossene Patienten	117 Säuglinge (analysiert wurden nur 116; mittleres Gestationsalter: 39,1 Wochen; mittleres Geburtsgewicht: 3157 Gramm)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0,2 mg/ml Morphin (n = 58) <ul style="list-style-type: none"> - FS 8–10: tägliche Startdosis 0,3 mg/kg - FS 11–13: tägliche Startdosis 0,5 mg/kg - FS 14–16: tägliche Startdosis 0,7 mg/kg - FS ≥17: tägliche Startdosis 0,9 mg/kg ■ 0,4 mg/ml Methadon (n = 59, ein Säugling wurde von der späteren Analyse ausgeschlossen) <ul style="list-style-type: none"> - FS 8–10: tägliche Startdosis 0,3 mg/kg - FS 11–13: tägliche Startdosis 0,5 mg/kg - FS 14–16: tägliche Startdosis 0,7 mg/kg - FS ≥17: tägliche Startdosis 0,9 mg/kg
Primärer Endpunkt	Dauer der Hospitalisierung (length of hospital stay, LOS)
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> ■ LOS in Bezug auf die Therapie mit NAS (Geburt – letzter Tag der Therapie plus zwei Tage Beobachtung nach Therapieende) ■ Dauer der Therapie mit dem Studienmedikament (length of treatment, LOT) ■ Gebrauch von Phenobarbital ■ Gewichtszunahme während des Klinikaufenthalts ■ Dosisescalation des Studienmedikaments ja/nein
Studienregisternr.	NCT01958476 (ClinicalTrials.gov)

FS: Finnegan Score zur Bestimmung des NAS-Schweregrads

waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich.

Methadon reduziert die Länge des Klinikaufenthalts

Primärer Endpunkt war die Dauer der Hospitalisierung (LOS). Die erste Analyse (unbereinigt) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Wurde die Analyse hinsichtlich Studienzentrum und mütterlichem Opioid-Typ bereinigt, war Methadon Morphin in Bezug auf

die mittlere relative LOS mit einer Differenz von 2,9 Tagen überlegen (14%ige LOS-Reduktion, relative Anzahl von Tagen 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–1,00; p = 0,046). Im Median betrug die Gesamt-LOS mit Methadon 16 Tage und mit Morphin 20 Tage (p < 0,005). Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte hatte Methadon Vorteile gegenüber Morphin. Die Hospitalisierungsdauer in Bezug auf NAS war um 14 % geringer (relative Anzahl von

Tagen: 0,86; p = 0,01); im Median betrug sie 16 vs. 19 Tage (p < 0,005). Die Dauer der Behandlung mit dem Studienmedikament (LOT) war um 16 % kürzer (relative Anzahl von Tagen 0,84; p = 0,02) und betrug im Median 11,5 vs. 15 Tage (p = 0,009). Weniger Säuglinge in der Methadon-Gruppe waren auf Phenobarbital angewiesen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Fazit

Methadon war in der Studie Morphin bei der Therapie eines neonatalen Abstinenzsyndroms (NAS) überlegen. Laut Autoren können selbst kleinere Verringerungen der Hospitalisierungsdauer den ökonomischen Effekt eines NAS reduzieren. Dennoch müsse man die Faktoren, die zur Schwere einer NAS beitragen, und die Langzeitsicherheit der verschiedenen Behandlungsansätze besser untersuchen.

Quelle

Davis JM, et al. Comparison of safety and efficacy of methadone vs morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome – A randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2018;172:741–8.

Literatur

1. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med 2010;363:2320–31.