

METHADONE OR BUPRENORPHINE? THE CHOICE OF SUBSTITUTION THERAPY IN PREGNANT OPIOID DEPENDENT WOMEN

METADON CZY BUPRENORFINA? WYBÓR TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ U KOBIET W CIĄŻY UZALEŻNIONYCH OD OPIOIDÓW

Jadwiga Zalewska-Kaszubska

Medical University of Łódź, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacodynamics, Poland

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmakodynamiki, Polska

Alcohol Drug Addict 2018; 31 (3): 213-224

DOI: <https://doi.org/10.5114/ain.2018.81301>

Abstract

Pregnant opioid dependent women have an increased risk of complications both during pregnancy and delivery. Substitution therapy can considerably reduce this risk. Unfortunately, this treatment is not without its side effects, often associated with neonatal abstinence syndrome (NAS), which requires treatment. Methadone and buprenorphine used as substitution therapy, mitigate extreme fluctuations in the concentration of opioids in the blood, which may occur during uncontrolled opioids abuse. The use of buprenorphine is associated with a lower risk of premature delivery, milder withdrawal symptoms and better neonatal health. However, women receiving buprenorphine discontinued therapy more often. Therefore, methadone is preferred in substitution therapy, especially in women who require higher doses of opioids in order to achieve homeostasis.

Streszczenie

U kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów istnieje zwiększone ryzyko powikłań zarówno w czasie jej trwania, jak i podczas porodu. Zastosowanie terapii substytucyjnej pozwala znacznie ograniczyć to ryzyko, ale niestety nie jest pozbawione działań niepożądanych. Często wiąże się z wystąpieniem zespołu abstynencyjnego u noworodków, zwykle wymagającego leczenia. W terapii substytucyjnej zastosowanie znalazły metadon i buprenorfina, których odpowiednie dawkowanie pozwala unikać skrajnych wahań stężenia opioidów we krwi, występujących podczas ich niekontrolowanego nadużywania. Stosowanie buprenorfiny wiąże się z niższym ryzykiem przedwczesnego porodu, łagodniejszymi objawami odstawienia oraz lepszym stanem zdrowia noworodków. Niestety, kobiety przyjmujące buprenorfinę częściej rezygnują z terapii. Dlatego metadon pozostaje preferowanym lekiem w terapii substytucyjnej, szczególnie u kobiet wymagających większych dawek opioidów w celu uzyskania homeostazy organizmu.

Correspondence to/Adres do korespondencji: Jadwiga Zalewska-Kaszubska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-152 Łódź, phone: 48 42 677 9179; e-mail: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl

Authors' contribution/Wkład pracy autorów: No ghostwriting declared./Nie występuje zjawisko *ghostwriting*.

Submitted/Otrzymano: 03.09.2018 • **Accepted/Przyjęto do druku:** 26.11.2018

Keywords: Pregnancy, Buprenorphine, Methadone, Substitution therapy

Słowa kluczowe: ciąża, buprenorfina, metadon, terapia substytucyjna

■ INTRODUCTION

Pregnant women make up a special group in the opioid dependent population. It has been observed that its number has increased significantly in recent years and the frequency of opioid use, as revealed by studies conducted in the USA, may have reached even over 20% of the population of pregnant women in certain states [1-3]. The problem of dependence concerns not only the women themselves but their children as well. A consequence of the uncontrolled taking of opioids may be both the increased risk of irreversible fetal damage and a negative influence on neonatal development. There is an observed increase of complication risk during pregnancy and delivery among opioid dependent mothers. A frequent consequence of uncontrolled opioid use is intrauterine growth restriction (IUGR), chorioamnionitis and placental abruption [4]. Opioids may contribute to preterm delivery, and an increased risk of perinatal mortality [5, 6] and neonatal abstinence syndrome (NAS), characterised by hyperactivity of central nervous system, seizures, vomiting, breathing rate, sleep disorders and fever conditions [7, 8]. Newly born infants with severe NAS require long-term and expensive hospital treatment and pharmacotherapy (often morphine) with difficult to predict long-term consequences of opioid exposure [9, 10].

The ideal solution both for the mother and the fetus would be total abstinence though the World Health Organisation (WHO) does not recommend sudden interruption of opioid use [11]. WHO recommends that pregnant women receive substitution treatment with buprenorphine or methadone as detoxification or sudden withdrawal of opioids results in a high probability of relapse or the taking of other psychoactive substances. In Europe, withdrawal and detoxification with the aim of abstinence are also not recommended for pregnant women due to the risk of miscarriage or premature delivery. The recommended course of action is to

■ WPROWADZENIE

Wśród osób uzależnionych od opioidów szczególną grupę stanowią kobiety w ciąży. Obserwuje się, że ich liczba znacznie wzrosła w ostatnich latach, a częstość stosowania przez nie opioidów, jak wynika z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, może sięgać nawet ponad 20% populacji kobiet w ciąży, w zależności od regionu [1-3]. Problem uzależnienia dotyczy nie tylko samych kobiet, lecz także ich potomstwa. Konsekwencją niekontrolowanego przyjmowania opioidów może być zarówno zwiększone ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń płodu, jak i niekorzystny wpływ na rozwój noworodków. U matek uzależnionych od opioidów obserwowano zwiększone ryzyko powikłań w czasie trwania ciąży i podczas porodu. Często skutkiem niekontrolowanego przyjmowania opioidów jest wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, zapalenie błon płodowych oraz przedwczesne odklejanie łożyska [4]. Opioidy mogą przyczynić się do przedwczesnego porodu, a także do zwiększenia ryzyka śmierci okołoporodowej [5, 6], u noworodków – do wystąpienia objawów odstawienia, czyli tzw. noworodkowego zespołu abstynencyjnego (*neonatal abstinence syndrome* – NAS), charakteryzującego się m.in. nadpobudliwością ośrodkowego układu nerwowego, drgawkami, wymiotami, trudnością z oddychaniem, zaburzeniami snu i stanami podgorączkowymi [7, 8]. Noworodki z ciężkimi objawami NAS wymagają długotrwałego i kosztownego leczenia szpitalnego oraz farmakoterapii (zwykle morfiną), z trudnymi do przewidzenia długoterminowymi skutkami narażenia na kontakt z opioidami [9, 10].

Idealnym rozwiązaniem zarówno dla matki, jak i płodu byłaby całkowita abstynencja, nagle zaprzestanie przyjmowania opioidów nie jest jednak rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [11]. WHO zaleca kobietom w ciąży leczenie podtrzymujące buprenorfiną lub metadonem, gdyż poddanie się detoksykacji lub nagłe odstawienie opioidów wiąże się z dużym prawdopodobieństwem nawrotu lub przyjmowania innych środków psychoaktywnych. W Europie odstawienie i detoksykacja, mająca na celu abstynencję, również nie jest zalecana kobietom w ciąży ze względu na ryzyko poronienia lub przedwczesnego

continue pharmacotherapy in combination with psychotherapy [12]. Opioid dependent women often cease taking opioids after getting pregnant of their own accord, which may also lead to withdrawal symptoms in the fetus and a high risk of miscarriage especially in the first trimester or premature delivery in the third trimester [13]. Sudden opioid withdrawal causes the increased release of catecholamines, increased norepinephrine concentration in amniotic fluid, uterine contraction and decreased blood flow to the placenta [14]. At the same time, this leads to fetus hyperactivity and increased oxygen requirement, which may lead to premature delivery, fetal hypoxia and even its death.

Maternal withdrawal syndrome often leads to NAS. Unfortunately, this is not easy to detect and it is only possible to observe so called secondary symptoms, which include increased fetal activity and withdrawal symptoms in the mother [15, 16]. These threats, if detected early, may be alleviated with substitution treatment. In the USA, where there is an observed increase number of newborns with NAS, health service attention has turned towards early diagnosis in pregnant women taking drugs and providing them with the appropriate medical care [17]. This is important as, among opioid-dependent women, the early symptoms of pregnancy like nausea, vomiting and cramps are often confused with opioid withdrawal symptoms, which may lead to prolonged and sometimes increased opioid use [18, 19].

Early diagnosis and treatment of pregnant opioid dependent women reduces potential complications linked to withdrawal or opioid relapse [20]. The use of substitution therapy reduces the number of obstetric complications and fetal development disorders and also reduces infant mortality. It has been observed that children born to opioid dependent mothers and treated with buprenorphine or methadone gain better health results than those of untreated mothers [18, 21]. Though substitution therapy reduces many of the harmful effects of opioids, it does not unfortunately prevent the occurrence of NAS. The risk of NAS associated with fetal exposure to opioids in the uterine concerns 55 to 94% of newly born infants in the USA whose mothers were dependent on opioids or were treated with them during pregnancy [4, 10, 22].

porodu. Zaleca się opracowanie planu rozpoczęcia lub kontynuowania farmakoterapii w połączeniu z psychoterapią [12]. Kobiety uzależnione od opioidów po zajściu w ciążę często same zaprzestają ich przyjmowania, co również może się wiązać z wystąpieniem zespołu abstynencyjnego u płodu i dużym ryzykiem samoistnego poronienia, szczególnie w I trymestrze ciąży lub ryzykiem przedwczesnego porodu w III trymestrze [13]. Nagłe odstawienie opioidów powoduje zwiększony wyrzut katecholamin, wzrost stężenia noradrenaliny w płynie owodniowym, skurcz macicy i zmniejszony przepływ krwi przez łożysko [14]. Jednocześnie dochodzi do nadpobudliwości u płodu i zwiększonego zapotrzebowania na tlen, co w konsekwencji może doprowadzić do przedwczesnego porodu, niedotlenienia płodu, a nawet jego śmierci.

Zespół odstawienia u matki prowadzi zwykle do wystąpienia zespołu abstynencyjnego u płodu. Niestety jest to trudne do stwierdzenia i można obserwować tylko tzw. oznaki zastępcze, do których należy zwiększona ruchliwość płodu oraz zespół odstawienia u matki [15, 16]. Zagrożenia te odpowiednio wcześniej wykryte mogą być złagodzone leczeniem substytucyjnym. W Stanach Zjednoczonych, gdzie obserwuje się wzrost liczby noworodków z zespołem abstynencyjnym, uwaga opieki zdrowotnej zwróciła się w kierunku odpowiednio szybkiego diagnozowania kobiet ciężarnych przyjmujących narkotyki i zapewnienia im właściwej opieki medycznej [17]. Jest to ważne z tego względu, że u kobiet uzależnionych od opioidów wczesne objawy ciąży, takie jak nudności, wymioty i skurcze, są często mylone z objawami odstawienia, co może prowadzić do długotrwałego i czasem zwiększonego przyjmowania opioidów [18, 19].

Wczesne diagnozowanie i leczenie kobiet ciężarnych uzależnionych od opioidów zmniejsza potencjalne komplikacje związane z ich odstawianiem lub nawrotami [20]. Stosowanie u nich terapii substytucyjnej zmniejsza liczbę powikłań położniczych i zaburzeń rozwoju płodu, a także zmniejsza śmiertelność wśród noworodków. Zaobserwowano, że dzieci urodzone przez kobiety uzależnione od opioidów i leczone z tego powodu buprenorfiną lub metadonem uzyskują lepsze wyniki w ocenie stanu zdrowia niż dzieci matek nieleczonych [18, 21]. Chociaż leczenie podtrzymujące zmniejsza wiele szkodliwych działań opioidów, to niestety nie zapobiega wystąpieniu NAS. Ryzyko jego wystąpienia związane z ekspozycją płodu na opioidy w macicy dotyczy 55–94% noworodków w Stanach Zjednoczonych, których matki były uzależnione od opioidów lub były leczone nimi w czasie ciąży [4, 10, 22].

Methadone substitution therapy

In many countries, including Poland, methadone substitution therapy is applied for pregnant women. Patients' compliance with substitution therapy is usually in this case much higher than in the case of non-pharmacological methods. Observations reveal that women treated with methadone have, due to greater prenatal care, a greater chance of a normal pregnancy and greater infant birthweight than women who take opioids in an uncontrolled manner [23, 24]. However, despite these advantages, methadone substitution therapy may have side effects. Like in the case of uncontrolled opioid taking, exposure to methadone may be associated with a newborn's worse state of health, smaller weight at birth and an increased indicator of perinatal mortality compared to the general population [25, 26]. In the first years of life of children born to women who had been treated with methadone, there was an observed increase in the number of microcephaly incidents, visual abnormalities (including strabismus and nystagmus), increased blood pressure and acute or chronic otitis media [27]. It is however difficult to conclude that these incidents are only due to the effect of methadone as patients break abstinence and often take, in addition to methadone also other opioids, as well other psychoactive substances [28]. Despite this, correctly used methadone is considered relatively safe for the fetus. It should however be taken into account that if methadone penetrates the placenta, it may cause dependence of the fetus and the newborn may experience neonatal abstinence syndrome. In the USA, the risk of NAS associated with exposure to methadone in the uterus is between 57 and 78% [29, 30].

During the course of methadone therapy, it is necessary to take into account the changes in methadone pharmacokinetic parameters that occur in the pregnancy period. The methadone half-life is gradually reduced (by even close to a half in the third trimester) because pregnancy induces CYP 450 (3A4, 2B6, 2D6) enzymes that metabolise methadone, which may lead to an intensification of withdrawal symptoms [31]. In order to prevent this, and at least reduce their intensity, it is necessary to increase the frequency of methadone dosing to even a number of doses per day [32].

Metadonowa terapia substytucyjna

W wielu krajach, w tym również w Polsce, metadonowa terapia substytucyjna jest stosowana u kobiet ciężarnych. Stosowanie się pacjentek do zaleceń lekarza jest zazwyczaj w tym przypadku zdecydowanie wyższe niż w przypadku metod niefarmakologicznych. Z obserwacji wynika, że kobiety leczone metadonem, ze względu na zwiększoną opiekę prenatalną, mają – w porównaniu z kobietami, które przyjmują opioidy w sposób niekontrolowany – większą szansę na dłuższe utrzymanie ciąży, a tym samym na wyższą wagę urodzeniową noworodków [23, 24]. Pomimo tych korzyści metadonowa terapia substytucyjna może powodować także działania niepożądane. Tak jak w przypadku niekontrolowanego przyjmowania opioidów, ekspozycja na metadon może być związana z gorszym stanem zdrowia niemowlęcia, mniejszą wagą urodzeniową i zwiększonym wskaźnikiem umieralności okołoporodowej w porównaniu z populacją ogólną [25, 26]. W pierwszych latach życia u dzieci, których matki były leczone podczas ciąży metadonem, obserwowano zwiększoną liczbę przypadków małogłowia, zaburzeń wzroku (w tym zeza i oczopląsu), podwyższonego ciśnienia krwi, ostrego i przewlekłego zakażenia ucha środkowego [27]. Trudno jednak stwierdzić, czy opisywane przypadki to jedynie wpływ działania metadonu, ponieważ pacjentki, łamiąc abstynencję, przyjmują zwykle, poza metadonem i innymi opioidami, różne substancje psychoaktywne [28]. Pomimo tego właściwie stosowany metadon jest uważany za stosunkowo bezpieczny dla płodu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że przechodząc przez łożysko, może powodować uzależnienie płodu i noworodek może doświadczać zespołu abstynencyjnego. W Stanach Zjednoczonych ryzyko wystąpienia NAS związane z ekspozycją na metadon w macicy waha się między 57% a 78% [29, 30].

W trakcie terapii metadonowej trzeba liczyć się ze zmianami parametrów farmakokinetycznych metadonu pojawiającymi się w okresie ciąży. Ponieważ ciąża powoduje indukcję enzymów CYP 450 (3A4, 2B6, 2D6) metabolizujących metadon, stopniowo zmniejsza się jego okres półtrwania (nawet o blisko połowę w III trymestrze ciąży), co może prowadzić do nasilenia objawów odstawienia [31]. Aby do tego nie dopuścić, a przynajmniej zmniejszyć ich nasilenie, należy zwiększyć częstość dawkowania metadonu, nawet do kilku dawek dziennie [32].

The results of a range of studies concerning the relation between methadone doses applied in late-stage pregnancy and the frequency of the occurrence of NAS and its intensity did not lead to conclusive results. Some studies showed that application of greater doses is linked to higher concentrations of methadone in neonates and an increased risk of NAS [33, 34], while others did not confirm this relation between high and low methadone doses received towards the end of pregnancy [35-39]. However, in infants whose mothers had received methadone therapy, a reduction of the lateral brain ventricles and head circumference were noted during the first months of life [40]. Of course, it is difficult to conclude whether the application of methadone or other psychoactive substances taken by the dependent patients prior to and during methadone substitution therapy were responsible for the observed changes [28].

Buprenorphine substitution therapy

Buprenorphine, like methadone, reduces opioid craving and alleviates withdrawal symptoms while having a lower dependence potential. Patients who interrupt treatment usually demonstrate fewer withdrawal symptoms than those who broke off methadone.

Buprenorphine differs from methadone in its unusually high μ -opioid receptor affinity, while, as opposed to methadone, it is only a partial agonist and so reveals a lower likelihood of overdosing [41]. It shows a so-called ceiling effect as regards breathing depression, sedation and euphoria [42], and is also characterised by a longer half-life [42]. As with methadone, the physiological changes associated with pregnancy cause a faster metabolism of buprenorphine, which may require an increase of dosage especially in the third trimester [43]. Volume of distribution and increased clearance during pregnancy compared to the postnatal period, causes even 50% reduction of the drug's concentration, frequently to subtherapeutic dose levels [44]. The latest pharmacokinetic studies suggest that apart from the need to increase the daily buprenorphine dosage, its frequency also needs to be increased to three–four times per day [45]. Buprenorphine was confirmed as a substitution therapy drug later than methadone and there are fewer reports on its influence on pregnant women

Wyniki szeregu badań dotyczących relacji między dawkami metadonu stosowanymi w późnym okresie ciąży a częstością występowania i nasileniem NAS nie doprowadziły do ustalenia jednoznacznych wniosków. Niektóre badania wykazały, że stosowanie większych dawek wiąże się z większymi stężeniami metadonu u noworodków oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia NAS [33, 34], natomiast inne nie potwierdzały takiej zależności między wysokimi i niskimi dawkami metadonu przyjmowanymi pod koniec ciąży [35–39]. Natomiast u noworodków, których matki były leczone metadonem, podczas pierwszych kilku miesięcy życia stwierdzano zmniejszenie komór bocznych mózgu oraz obwodu głowy [40]. Oczywiście trudno jest stwierdzić, czy obserwowane zmiany wynikają ze stosowania metadonu czy też przyjmowania przez uzależnione pacjentki różnych innych substancji psychoaktywnych zarówno przed terapią metadonową, jak i w jej trakcie [28].

Terapia substytucyjna buprenorfiną

Buprenorfina, podobnie jak metadon, zmniejsza głód opioidowy i łagodzi objawy odstawienia, przy czym wykazuje niższy potencjał uzależniający. U pacjentów przerywających leczenie na ogół występuje mniej objawów odstawiennych niż u tych, którzy przzerwali przyjmowanie metadonu.

Buprenorfina różni się od metadonu niezwykle wysokim powinowactwem do receptorów μ -opioidowych, jednak w przeciwieństwie do niego jest tylko częściowym agonistą, a więc wykazuje mniejsze prawdopodobieństwo przedawkowania [41]. Wykazuje tzw. efekt pułapowy w stosunku do depresji oddechowej, uspokojenia i euforii [42]. Charakteryzuje się również dłuższym okresem półtrwania [42]. Podobnie jak w przypadku metadonu, zmiany fizjologiczne w ciąży powodują szybszy metabolizm buprenorfiny, co może wymagać zwiększenia dawki, szczególnie w III trymestrze [43]. Objętość dystrybucji i zwiększenie klirensu podczas ciąży, w porównaniu z okresem poporodowym, powodują nawet 50-procentową redukcję stężenia leku, często do dawek subterapeutycznych [44]. Ostatnie badania farmakokinetyczne sugerują, oprócz potrzeby zwiększenia dziennej dawki buprenorfiny, zwiększenie częstotliwości dawkowania trzy do czterech razy dziennie [45]. Buprenorfina została zatwierdzona do terapii substytucyjnej później niż metadon i dlatego jest mniej doniesień na temat jej wpływu na kobiety w ciąży i ich potomstwo. Zaleca

and their infants. Its use is recommended in order to continue treatment in the case of women who had become pregnant after starting buprenorphine substitution therapy and those who cannot use methadone or refuse to be treated with it [46].

In substitution therapy, the preferred form of buprenorphine application is sublingual tablet that also contain naloxone, the opioid receptor antagonist. This combination is supposed to limit the unauthorised taking of the drug. Naloxone, which is poorly absorbed when taken by mouth, does not have a pharmacological effect, while any attempt at intravenous application triggers immediate withdrawal syndrome [47]. Clinical studies on pregnant women with application of buprenorphine and naloxone did not reveal any significant adverse effects compared to the use of buprenorphine only. Also the birth parameters of neonates were in the correct range [48]. In any case, due to the limited number of clinical trials, WHO recommends opioid dependent pregnant women take only buprenorphine and not the combined preparation [11].

Buprenorphine therapy offers significant advantages including a lower risk of premature delivery and the higher birthweight associated with it, a lower risk of NAS and its milder form that requires pharmacological treatment less often [49-51]. Also, the time of treatment initiation before or after conception has an influence on the above parameters [49].

Clinical studies show that a relatively high percentage of children (around 4%) of whose mothers were treated with buprenorphine during pregnancy, had problems with mental development at the age of 3 to 5 years of age, including behavioural and emotional issues [27, 52]. Like with methadone, it is also not known in this case whether the observed adverse effects are not the result of the dependent women taking other psychoactive substances including street drugs, which were often cut with toxic fillers. Therefore, further studies are necessary on the mental development of children exposed to the activity of buprenorphine and methadone in the prenatal period. All the more so, as being brought up by a dependent mother may also have influenced their mental development, together with a lack

się jej przyjmowanie w celu kontynuowania leczenia w przypadku kobiet, które zaszły w ciążę już po rozpoczęciu terapii substytucyjnej buprenorfiną, oraz u tych, które nie mogą stosować metadonu lub odmawiają leczenia nim [46].

W leczeniu substytucyjnym preferowaną formą podawania buprenorfiny są tabletki podjęzykowe, które zawierają również antagonistę receptorów opioidowych – nalokson. Takie połączenie ma na celu ograniczenie przyjmowania leku niezgodnie z przeznaczeniem. Po przyjęciu tabletki nalokson, który wchłania się tylko w niewielkim stopniu, nie wywołuje działania farmakologicznego, natomiast próba dożylnego przyjęcia preparatu powoduje natychmiastowe wystąpienie zespołu abstynencyjnego [47]. Badania kliniczne u kobiet w ciąży z zastosowaniem buprenorfiny i naloksonu nie wykazały żadnych znaczących działań niepożądanych w porównaniu z przyjmowaniem samej buprenorfiny. Również parametry urodzeniowe noworodków mieściły się w zakresie prawidłowym [48]. Jakkolwiek, ze względu na ograniczoną liczbę badań klinicznych, WHO zaleca przyjmowanie przez ciężarne kobiety uzależnione od opioidów samej buprenorfiny, a nie preparatu złożonego [11].

Z leczenia buprenorfiną wynikają znaczące korzyści, tj. niższe ryzyko przedwczesnego porodu i związana z tym większa waga urodzeniowa oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia NAS i jego łagodniejszy przebieg, rzadziej wymagający leczenia farmakologicznego [49-51]. Na powyższe parametry ma również wpływ czas rozpoczęcia leczenia – przed czy po poczęciu [49].

Badania kliniczne wskazują, że stosunkowo wysoki odsetek dzieci (ok. 4%), których matki były leczone w okresie ciąży buprenorfiną, miał problemy w wieku 3-5 lat z rozwojem psychicznym, w tym behawioralnym i emocjonalnym [27, 52]. Podobnie jak przy metadonie, również w tym przypadku nie wiadomo, czy obserwowane działania niepożądane nie są efektem przyjmowania przez kobiety uzależnione innych substancji psychoaktywnych, w tym narkotyków ulicznych, często zanieczyszczonych toksycznymi wypełniaczami. Dlatego konieczne są dalsze badania nad rozwojem psychicznym dzieci narażonych w okresie prenatalnym na działanie buprenorfiny i metadonu. Tym bardziej, że wpływ na ich rozwój psychiczny może mieć zarówno wychowywanie przez uzależnioną matkę, jak i brak odpowiednich

of appropriate parental patterns and family and social support.

Like in the case of methadone, if a woman receives buprenorphine during pregnancy, it is necessary to prevent withdrawal syndrome by encouraging the regular taking of the appropriate medication doses.

■ DISCUSSION

There have been a series of comparative studies in recent years on both drugs, which have shown that substitution therapy with buprenorphine may be more advantageous for neonates than methadone therapy. Furthermore, there is a smaller risk of premature delivery [53]. In as far as there are differences concerning the incidence of NAS with both drugs, at least all the observations are in agreement that exposure to buprenorphine in the prenatal period is less severe for infants and requires treatment less often than exposure to methadone [51, 54, 55].

Though there are studies in which the incidence of abstinence syndrome in the newly born does not significantly differ from those born to mothers who use methadone or buprenorphine [56], the majority of studies do show more frequent NAS with methadone [49, 57, 58]. Nørsgaard *et al.* [58] observed an eight times higher risk of NAS in neonates exposed to methadone than buprenorphine, though as the researchers themselves admit, a weakness of their work that could have led to these results was a lack of division of patients in terms of referrals to use both drugs (analgesic or substitution therapy). The intensity of NAS symptoms with buprenorphine is milder and requires even ten times as small doses of morphine and a much shorter stay in hospital by the infants (10 days compared to 17.5 with methadone) [29, 59]. Large cohort studies revealed that NAS is much shorter (4.1 days *vs* 9.9 with methadone) [59]. NAS also runs its course in a different way, as in the case of methadone it requires treatment much earlier in the postnatal period (usually within 36 hours), than in the case of buprenorphine, when the treatment is needed on average after 59 hours [60, 61]. Certain differences were also observed in the withdrawal syndrome profile of the neonates. Several specific symptoms such as tremors, increased Moro reflex, excessive irritability, nasal blockage and loose stools were

wzorców rodzicielskich oraz wsparcia rodzinnego i społecznego.

Tak jak w przypadku metadonu, jeśli kobieta przyjmuje buprenorfinę w okresie ciąży, należy starać się zapobiegać wystąpieniu u niej zespołu odstawienia przez zachęcanie do regularnego przyjmowania odpowiednich dawek leków.

■ OMÓWIENIE

W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań porównawczych obu leków, z których wynika, że leczenie podtrzymujące buprenorfiną może być korzystniejsze dla noworodków niż leczenie metadonem. Ponadto istnieje mniejsze ryzyko przedwczesnego porodu [53]. O ile występują rozbieżności dotyczące częstości występowania NAS po obu lekach, o tyle wszystkie obserwacje są zgodne, że narażenie w okresie prenatalnym na buprenorfinę jest mniej dotkliwe dla niemowląt i rzadziej wymaga leczenia niż w przypadku narażenia na metadon [51, 54, 55].

Chociaż są badania, w których częstość występowania zespołu abstynencyjnego u noworodków nie różni się znacząco u urodzonych przez matki przyjmujące metadon lub buprenorfinę [56], to jednak większość z nich wskazuje częściej pojawiający się NAS po metadonie [49, 57, 58]. Nørsgaard i wsp. [58] zaobserwowali aż ośmiokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia NAS u noworodków narażonych na metadon niż na buprenorfinę, chociaż – jak przyznają sami badacze – słabością ich pracy, mogącą prowadzić do takich wyników, był brak podziału pacjentek pod względem wskazań do stosowania obu leków (terapia przeciwbólowa czy podtrzymująca). Nasilenie objawów NAS po buprenorfinie przebiega łagodniej i wymaga nawet dziesięciokrotnie mniejszej dawki morfiny oraz zdecydowanie krótszego pobytu noworodków w szpitalu (10 dni w porównaniu z 17,5 po metadonie) [29, 59]. Duże badanie kohortowe wykazało, że NAS trwa też zdecydowanie krócej (4,1 dnia *vs* 9,9 po metadonie) [59]. Inaczej też rozwija się NAS, który w przypadku stosowania metadonu wymaga leczenia zdecydowanie wcześniej w okresie poporodowym (zwykle po 36 godzinach), niż w przypadku buprenorfiny, kiedy leczenie jest wymagane średnio po 59 godzinach [60, 61]. Obserwowano również pewne różnice w profilu zespołu abstynencyjnego u noworodka. Kilka specyficznych objawów, takich jak drżenia, nasilonny odruch Moro,

observed much more frequently in neonates exposed to methadone, while sneezing was more frequently observed in neonates exposed to buprenorphine [60]. Two cohort studies conducted in the Czech Republic and Norway among women receiving substitution treatment revealed small, statistically insignificant differences in the newborn's state of health to the advantage of buprenorphine [62].

The suggested superiority of buprenorphine over methadone includes milder withdrawal symptoms, a lower risk of overdose and fewer drug interactions [50]. There are also first reports of possible transferring from methadone to buprenorphine during pregnancy [63], though this is not the practice in standard substitution therapy. Methadone continues to be the preferred choice of treatment in women, requiring higher opioid doses to maintain homeostasis of the body and implying a greater risk of treatment interruption or for those for whom treatment with buprenorphine failed [64].

■ SUMMARY

Early diagnosis of pregnant women actively taking opioids and application of substitution therapy allows for a significant improvement in the state of health of future mothers and their children. Both methadone and buprenorphine provide the possibility of this kind of therapy while reducing the risk of relapse into taking illegal, short-acting opioids that are more harmful to mother and fetus. The appropriate dosing of these drugs allows avoidance of extreme changes in opioid concentration in the blood that take place during uncontrolled opioid use causing physiological stress both in the mother and fetus.

Unfortunately, this form of therapy also has its disadvantages. Usually it requires the treatment of withdrawal symptoms in infants that occur with greater intensity with methadone than with buprenorphine. Not only does application of buprenorphine more rarely cause withdrawal syndrome, it is also less severe and there is a lower risk of premature delivery than in the case of methadone. Thanks to buprenorphine, a shorter stay in hospital is possible for the neonates. Women who react to it well ought to receive it throughout pregnancy. Buprenorphine has less intense adverse effects though it reduces drug craving

nadmierna drażliwość, blokada nosa i luźne stolce, stwierdzano znacznie częściej u noworodków narażonych na metadon, natomiast kichanie częściej u noworodków narażonych na buprenorfinę [60]. Dwa badania kohortowe przeprowadzone w Czechach i Norwegii u kobiet otrzymujących leczenie podtrzymujące wykazały niewielkie, nieistotne statystycznie różnice w ocenie zdrowia noworodka na korzyść buprenorfiny [62].

Sugerowana przewaga zalet buprenorfiny nad metadonem obejmuje łagodniejsze objawy odstawienia, mniejsze ryzyko przedawkowania oraz mniej interakcji lekowych [50]. Istnieją pierwsze doniesienia o możliwości przejścia z metadonu na buprenorfinę w czasie ciąży [63], ale w standardowych terapiach substytucyjnych takie postępowanie nie jest praktykowane. Metadon nadal pozostaje preferowanym lekiem u kobiet wymagających większych dawek opioidu w celu utrzymania homeostazy organizmu i u wykazujących większe ryzyko przerwania leczenia oraz u tych, u których leczenie buprenorfiną zawiodło [64].

■ PODSUMOWANIE

Wczesne rozpoznanie kobiet ciężarnych czynnie przyjmujących opioidy i zastosowanie terapii substytucyjnej pozwala na znaczną poprawę stanu zdrowia przyszłych matek i ich potomstwa. Zarówno metadon, jak i buprenorfina dają możliwość takiej terapii i zmniejszają ryzyko powrotu do korzystania z nielegalnych, krótko działających opioidów, bardziej szkodliwych i dla kobiet, i dla płodu. Odpowiednie dawkowanie tych leków pozwala unikać skrajnych wahań stężenia opioidów we krwi, występujących w trakcie niekontrolowanego używania opioidów, powodujących stres fizjologiczny zarówno u matki, jak i u płodu.

Niestety tego rodzaju terapia ma też minusy. Na ogół wymaga leczenia objawów abstynencyjnych u noworodków, które pojawiają się w większym nasileniu po metadonie niż po buprenorfinie. Stosowanie buprenorfiny nie dość, że rzadziej wywołuje zespół abstynencyjny, to ma on łagodniejszy przebieg, a ponadto istnieje mniejsze ryzyko, niż w przypadku metadonu, przedwczesnego porodu. Dzięki buprenorfinie możliwy jest krótszy pobyt noworodków w szpitalu. Kobiety, które dobrze na nią reagują, powinny przyjmować ją przez cały okres ciąży. Buprenorfina powoduje występowanie mniej nasilonych działań niepożądanych, ale sła-

in the mother less effectively, which increases the risk of taking illegal drugs. It is therefore not the ideal drug for all patients and the physician ought to carefully consider what would be better for the patient. Methadone has been used much longer than buprenorphine and remains the first line treatment, especially in women who require greater doses of opioids to stabilise their state of health and show a greater risk of interrupting therapy.

Substitution therapy is often perceived as the replacement of one psychoactive substance for another, but its application in accordance with doctor's orders and in combination with prenatal care allows reduction of many harmful effects linked to the uncontrolled taking of opioids by the mother.

biej łagodzi głód psychiczny u matki, co zwiększa ryzyko przyjmowania nielegalnych narkotyków. Nie jest więc idealnym lekiem dla wszystkich pacjentek i lekarz powinien dokładnie rozważyć, co będzie dla danej pacjentki korzystniejsze. Metadon, stosowany znacznie dłużej niż buprenorfina, nadal pozostaje lekiem pierwszego rzutu, szczególnie u kobiet, które wymagają większych dawek opioidów w celu stabilizacji ich stanu zdrowia oraz wykazują większe ryzyko przerwania terapii.

Terapia substytucyjna często bywa postrzegana jako zamiana jednej substancji psychoaktywnej na inną, ale jej stosowanie zgodnie z zaleceniami lekarza i w połączeniu z opieką prenatalną pozwala zmniejszyć wiele szkodliwych działań związanych z niekontrolowanym przyjmowaniem opioidów przez matkę.

Conflict of interest/Konflikt interesów

None declared./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

None declared./Nie zadeklarowano.

Ethics/Etyka

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, EU Directive (210/63/EU) on protection of animals used for scientific purposes, Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Treści przedstawione w pracy są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, dyrektywami UE dotyczącymi ochrony zwierząt używanych do celów naukowych, ujednoczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 r.

References/Piśmiennictwo

1. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD006318.
2. Raymond BL, Kook BT, Richardson MG. The opioid epidemic and pregnancy: implications for anesthetic care. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018; 31: 243-50.
3. Kozhimannil KB, Graves AJ, Levy R, Patrick SW. Nonmedical Use of Prescription Opioids among Pregnant U.S. Women. *Women's Health Issues* 2017; 27: 308-15.
4. Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol* 2015; 39: 561-5.
5. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* 1998; 93: 1033-42.
6. Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy: effects and management. *Obstet Gynecol Clin* 1998; 25: 139-51.

7. Jones HE, Fielder A. Neonatal abstinence syndrome: Historical perspective, current focus, future directions. *Prev Med* 2015; 80: 12-7.
8. Wiles JR, Isemann B, Ward LP, Vinks AA, Akinbi H. Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. *J Pediatr* 2014; 165: 440-6.
9. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag* 2009; 5: 47-55.
10. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375: 2468-79.
11. World Health Organization (WHO). Guidelines for identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/pregnancy_guidelines/en/.
12. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 1987-99.
13. Luty J, Nikolaou V, Bearn J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? *J Subst Abuse Treat* 2003; 24: 363-7.
14. Macedo TR, Relvas J, Fontes Ribeiro CA, Pacheco F, Morgadinho MT, Pinto CM, et al. Plasma catecholamines during an ultra-rapid heroin detoxification. *Ann NY Acad Sci* 2000; 914: 303-10.
15. McCarthy JJ. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 109-12.
16. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1197-201.
17. Terplan M, Minkoff H. Neonatal Abstinence Syndrome and Ethical Approaches to the Identification of Pregnant Women Who Use Drugs. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 164-7.
18. Laslo J, Brunner JM, Burns D, Butler E, Cunningham A, Killpack R, et al. An overview of available drugs for management of opioid abuse during pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 4.
19. Jones HE, Martin PR, Heil SH, Kaltenbach K, Selby P, Coyle MG, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35: 245-59.
20. Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000; 95: 239-44.
21. Jones HE, Jansson LM, O'Grady KE, Kaltenbach K. The relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal outcome: methodological and design considerations. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 39: 110-5.
22. Burgos AE, Burke BL. Neonatal Abstinence Syndrome. *NeoReviews* 2009; 10: E222-9.
23. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997; 92: 1571-9.
24. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Paireudeau P, Armstrong D, Phillips T, et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 170-5.
25. Kelty E, Hulse G. Morbidity and mortality in opioid dependent patients after entering an opioid pharmacotherapy compared with a cohort of non-dependent controls. *J Public Health (Oxf)* 2018; 40: 409-14.
26. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, et al. Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 139.e1-9.
27. Kelty E, Hulse G. A retrospective cohort study of the health of children prenatally exposed to methadone, buprenorphine or naltrexone compared with non-exposed control children. *Am J Addict* 2017; 26: 845-51.

28. Delano K, Gareri J, Koren G. Rates of fetal polydrug exposures in methadone-maintained pregnancies from a high-risk population. *PLoS One* 2013; 8: e82647.
29. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2320-31.
30. Liu WF, Singh K, Faisal M, Li S. Maternal methadone treatment and neonatal abstinence syndrome. *Am J Perinatol* 2015; 32: 1078-86.
31. Bogen DL, Perel JM, Helsel JC, Hanusa BH, Romkes M, Nukui T, et al. Pharmacologic evidence to support clinical decision making for peripartum methadone treatment. *Psychopharmacology* 2013; 225: 441-5.
32. McCarthy JJ, Leamon MH, Willits NH, Salo R. The effect of methadone dose regimen on neonatal abstinence syndrome. *J Addict Med* 2015; 9: 105-10.
33. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1244-9.
34. Liu AJ, Jones MP, Murray H, Cook CM, Nanan R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 253-8.
35. Berghella V, Lim PJ, Hill MK, Cherpes J, Chennat J, Kaltenbach K. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 312-7.
36. Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RS. Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F390-3.
37. Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr* 2010; 157: 428-33.
38. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome – systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010; 105: 2071-84.
39. Cleary BJ, Reynolds K, Eogan M, O’Connell MP, Fahey T, Gallagher PJ, et al. Methadone dosing and prescribed medication use in a prospective cohort of opioid-dependent pregnant women. *Addiction* 2013; 108: 762-70.
40. Kaltenbach KA, Finnegan LP. Prenatal narcotic exposure: perinatal and developmental effects. *Neurotoxicology* 1989; 10: 597-604.
41. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open* 2015; 5: e007629.
42. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70 (Suppl 2): S13-27.
43. Concheiro M, Jones HE, Johnson RE, Choo R, Huestis MA. Preliminary buprenorphine sublingual tablet pharmacokinetic data in plasma, oral fluid and sweat during treatment of opioid-dependent pregnant women. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 619-26.
44. Bastian JR, Chen H, Zhang H, Rothenberger S, Tarter R, English D, et al. Dose-adjusted plasma concentrations of sublingual buprenorphine are lower during than after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 64.e1-7.
45. Caritis SN, Bastian JR, Zhang H, Kalluri H, English D, England M, et al. An evidence-based recommendation to increase the dosing frequency of buprenorphine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 459.e1-6.
46. Mittal L. Buprenorphine for the treatment of opioid dependence in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2014; 28: 178-84.
47. Fudala PJ, Johnson RE. Development of opioid formulations with limited diversion and abuse potential. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83 (Suppl 1): S40-7.
48. Lund IO, Fischer G, Welle-Strand GK, O’Grady KE, Debelak K, Morrone WR, et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Subst Abuse* 2013; 7: 61-74.

49. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96: 69.
50. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction* 2016; 111: 2115-28.
51. Lemon LS, Caritis SN, Venkataramanan R, Platt RW, Bodnar LM. Methadone versus buprenorphine for opioid use dependence and risk of neonatal abstinence syndrome. *Epidemiology* 2018; 9: 261-8.
52. Kivistö K, Tupola S, Kivittie-Kallio S. Prenatally buprenorphine-exposed children: health to 3 years of age. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1525-33.
53. Lemon LS, Naimi A, Caritis SN, Platt RW, Venkataramanan R, Bodnar LM. The Role of Preterm Birth in the Association Between Opioid Maintenance Therapy and Neonatal Abstinence Syndrome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018; 32: 213-22.
54. Hytinantti T, Kahila H, Renlund M, Järvenpää AL, Halmesmäki E, Kivittie-Kallio S. Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1040-4.
55. Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 673-86.
56. Thomas CP, Fullerton CA, Kim M, Montejano L, Lyman DR, Dougherty RH, et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 158-70.
57. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1053-9.
58. Nørgaard M, Nielsson MS, Heide-Jørgensen U. Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy: A Danish Population-Based Study. *Subst Abuse* 2015; 9 (Suppl 2): 5-11.
59. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Miller ES, Benjamin DK, Smith PB, et al. Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol* 2018; 38: 75-9.
60. Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, et al. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone – versus buprenorphine-exposed neonates. *Addiction* 2012; 107 (Suppl 1): 53-62.
61. Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, Metayer JS, Johnston AM. Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndrome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 266-9.
62. Nechanská B, Mravčík V, Skurtveit S, Lund IO, Gabrhelík R, Engeland A, et al. Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: national registry studies from the Czech Republic and Norway. *Addiction* 2018; 113: 1286-94.
63. Johnson S, Martin PR. Transitioning from methadone to buprenorphine maintenance in management of opioid use disorder during pregnancy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2018; 44: 310-6.
64. Holbrook AM. Methadone versus buprenorphine for the treatment of opioid abuse in pregnancy: science and stigma. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015; 41: 371-3.