

OPIOÏDEN BIJ DE BEHANDELING VAN CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN

De pijnladder die 30 jaar geleden opgesteld werd door de WGO, is een belangrijk hulpmiddel dat geleid heeft tot een betere aanpak van kankerpijn in de palliatieve zorg. Er wordt daarbij gebruik gemaakt van onder andere de opioïden. Naast hun gebruik in de palliatieve zorg worden de opioïden ook meer en meer gebruikt bij chronische niet-kankerpijn, dit door extrapolatie van de WGO-pijnladder. Op dit ogenblik is er echter geen hard bewijs van hun doeltreffendheid op lange termijn bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. Daarentegen zijn hun ongewenste effecten en medicamenteuze interacties talrijk en goed gedocumenteerd. De aanpak van chronische pijn moet multidisciplinair zijn; medicamenteuze behandeling vormt slechts één aspect van de aanpak. Wanneer overwogen wordt een behandeling met een opioïde te starten, moet de risicobatenverhouding zorgvuldig worden geëvalueerd.

De opioïden (vroeger narcotische analgetica genoemd) omvatten een brede waaier van moleculen met divers pijnstillend vermogen. Het betreft krachtige analgetica (buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, tapentadol), matig krachtige analgetica (pentazocine, pethidine, tilidine), maar ook weinig krachtige analgetica (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol).

Inleiding

Dertig jaar geleden werd door de WGO een pijnladder opgesteld die geleid heeft tot een rationeler gebruik van opioïden in het kader van pijnbestrijding bij palliatieve zorg. Het principe van de WGO-pijnladder is het opioïde, in langzaam toenemende dosis en pijnstillend vermogen op te bouwen, wanneer de pijn niet meer kan gecontroleerd worden door een niet-opioïd analgeticum. Zo kunnen vele kankerpatiënten adequaat behandeld worden voor pijn en krijgen ze meer comfort rond het levenseinde.

Daarentegen wordt momenteel in de meeste ontwikkelde landen, vooral in de

Verenigde Staten maar ook in Europa, een toenemend gebruik van opioïden buiten de palliatieve setting vastgesteld, wat ernstige vragen oproept. In de Verenigde Staten gaat de alarmerende toename van het gebruik van deze geneesmiddelen gepaard met een toename van het aantal overlijdens en opnames in een spoedgevallendienst omwille van misbruik¹. Dit toegenomen gebruik is te verklaren door de extrapolatie van de WGO-pijnladder naar de behandeling van chronische niet-kankerpijn (bijvoorbeeld artrosepijn of neuropathische pijn, lage rugpijn), zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor dit gebruik. Indien beslist wordt een dergelijke behandeling te starten, moet de risicobatenverhouding hiervan zorgvuldig worden geëvalueerd en moet de patiënt duidelijk geïnformeerd worden over het beoogde doel van de behandeling; de situatie moet ook regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Werkzaamheid

Er is onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik van opioïden de controle van chronische niet-kankerpijn en het fysieke

functioneren op lange termijn verbetert.¹⁻⁴ Enerzijds heeft dit te maken met het feit dat de meeste studies over de werkzaamheid van opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn minder dan 6 weken duurden, en dat de methodologische kwaliteit van de studies dikwijls onvoldoende is.² Anderzijds kunnen de teleurstellende resultaten over de doeltreffendheid van de behandeling op lange termijn verklaard worden door het feit dat gehoopt wordt om chronische niet-kankerpijn op dezelfde manier te kunnen behandelen als kankerpijn of acute pijn, d.w.z. op basis van de WGO-pijnladder. De mechanismen betrokken bij kankerpijn of acute pijn lijken echter verschillend van deze bij chronische niet-kankerpijn. Wanneer pijn evolueert naar chroniciteit, treden veranderingen op in cerebrale verbindingen (onder andere ter hoogte van de hippocampus), en wordt de pijn eerder in verband gebracht met hersencircuits die een rol spelen in emotie en beloning, dan met deze die een rol spelen in nociceptie^{9,10}.

Veiligheid

Opioïden veroorzaken vele ongewenste effecten, alsook afhankelijkheid en tolerantie die tot misbruik kunnen leiden. De ongewenste effecten nemen toe met de dosis van het opioïde^{1-4,7}. Het gaat om cognitieve stoornissen, verminderd welzijn en vermindering van de levenskwaliteit, hormonale stoornissen en toename van het aantal ongevallen^{1,3}. Andere goed bekende ongewenste effecten zijn obstipatie, nausea en braken, slaperigheid, orthostatische hypotensie en respiratoire depressie (zie Repertorium, hoofdstuk 8.3.). Een recente retrospectieve cohortstudie⁸ toont dat het risico van *all cause* mortaliteit 1,64 maal ho-

ger is met een langwerkend opioïde (morphine of oxycodon met vertraagde afgifte, fentanylpleisters) dan met een anti-epilepticum of een tricyclisch antidepressivum gebruikt voor dezelfde indicaties. Opioïden kunnen ook betrokken zijn bij belangrijke medicamenteuze interacties, bijvoorbeeld met alcohol of benzodiazepines. De arts moet in dat geval waakzaam zijn bij de analyse van de risico-batenverhouding van de behandeling. Voor meer details in verband met de medicamenteuze interacties van opioïden verwijzen we naar het Repertorium (hoofdstuk 8.3.) en de Folia van mei 2016 i.v.m. serotoninesyndroom.

Aanbevelingen

- Gezien hun ongunstige risico-batenverhouding buiten het kader van de palliatieve zorg, en van de behandeling van kankerpijn en acute pijn, zijn de opioïden geen eerste keuze bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn.
- Volgens de in maart 2016 door de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁷ gepubliceerde aanbevelingen, is de aanpak van chronische niet-kankerpijn niet beperkt tot medicamenteuze behandeling, maar moet deze geïntegreerd worden in een globale en multidisciplinaire aanpak, met inbegrip van niet-medicamenteuze maatregelen zoals kinesiotherapie, technieken voor stressmanagement of verbetering van de slaap, gewichtsverlies of cognitieve gedragstherapie.⁵⁻⁷
- Indien medicamenteuze behandeling nodig is, zijn niet-opioïde analgetica, dikwijls paracetamol of NSAID's, de eerstekeuzemiddelen. De doeltreffendheid van deze geneesmiddelen is echter soms beperkt en sommige ervan, vooral de NSAID's, veroorzaken niet te verwaarlo-

zen ongewenste effecten [in verband met chronische pijn, zie ook hoofdstuk 8.1. in het Repertorium]⁷.

- Bij falen van de andere behandelingen, kunnen opioïden met grote voorzichtigheid gebruikt worden in het kader van ernstige aandoeningen zoals destructieve reumatoïde artritis, sikkelcelanemie, bepaalde vormen van ernstige neuropathische pijn [zie Transparantiefiche "Neuralgie"] of ernstige collageenziekten, maar ze zijn geen eerstekeuzebehandeling.⁴
- Wanneer het pijnstillend effect niet meer voldoende is, is het belangrijk de situatie opnieuw te evalueren vooraleer te beslissen de dosis te verhogen, gezien de dosis bepalend is voor het ontstaan van ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik.
- In tegenstelling tot slaperigheid, die meestal slechts optreedt gedurende de eerste dagen, is obstipatie een ongewenst effect waarvoor geen tolerantie optreedt, en starten van een preventieve laxerende behandeling is dan ook aangewezen bij de aanvang van de behandeling.

Enkele epidemiologische gegevens

De Verenigde Staten zijn de grootste gebruikers van opioïden; tussen 1999 en 2010 is de verkoop van deze geneesmiddelen verviervoudigd, met een parallele stijging van het aantal overlijdens en hospitalisaties ten gevolge van misbruik.¹

Uit een Noorse studie² blijkt dat het voorschrijven van opioïden in rusthuizen tussen 2000 en 2011 toegenomen is van 10,9% tot 23,8%. Het meest opvallende resultaat van deze studie is het voorschrijven van krachtige opioïden (buprenorfine, fentanyl, morfine, oxycodon) dat toegenomen is van 1,9% in 2000 tot 17,9% in 2011.

Op basis van cijfers van het RIZIV is er de laatste 15 jaar een sterke toename in het voorschrijven van de meeste opioïden.

Deze cijfers stemmen tot nadenken maar zijn moeilijk te interpreteren omdat men niet weet of ze overeenkomen met een toename van inadequaat gebruik of aan een toename van behandelingen voor kankerpijn.

-
- 1 Ballantyne J. et al. WHO analgesic ladder : a good concept gone astray. (Editorial) *BMJ* 2016 (doi: 10.1136/bmj.i20.)
 - 2 Reidun S. et al. Analgesic prescribing patterns in Norwegian nursing homes from 200 to 2011 : trend analyses of four data samples. *Age and Ageing* 2016; 45: 54-60 (doi: 10.1093/ageing/afv184.)
 - 3 Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013; 346: 1-8 (doi: 10.1136/bmj.f2937.)
 - 4 Franklin G. et al. Opioids for chronic non cancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-84 (doi: 10.1212/WNL.0000000000000839.)
 - 5 *Minerva* 2015; 14: 39 (www.minerva-ebm.be/nl/article/1333)
 - 6 Thomas D. et al. Reflexion on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain (Editorial). *J Intern Med* 2015; 278: 92-4 (doi: 10.1111/joim.12345.)
 - 7 Dowell D. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA* 2016; 18:1-49 (doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.)
 - 8 Ray WA. et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-23 (doi: 10.1001/jama.2016.7789.)
 - 9 Hashmi JA et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013; 136: 2751-68.
 - 10 Mutso A. et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology* 2013; 111: 1065-76. (doi:10.1152/jn.00611.2013)