FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2019

Focus

Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn

We schreven reeds dat er geen hard bewijs is voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn [zie Folia van september 2016]. Daarenboven kunnen opioïden ook aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik. In een Amerikaanse studie gedurende 12 maanden bij 240 chronische artrose- en rugpijnpatiënten die pragmatisch behandeld werden (individuele doelen, *treat-to-target* stappenplan) werden de effecten op functie en pijn vergeleken voor een opioïd- ten opzichte van een niet-opioïdstrategie. Uit de studie bleek dat een opioïdstrategie bij chronische pijnpatiënten op langere termijn niet zinvol is: over een periode van 3 tot 12 maanden zijn opioïden niet doeltreffender dan niet-opioïden in het verbeteren van de functie of pijn, en geven ze aanleiding tot aanzienlijk meer ongewenste effecten.
Het wordt duidelijk dat andere mechanismen (recent geïntroduceerd als nociplastische pijn), zonder activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli, ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem, aan de grondslag liggen van chronische pijn en dat de plaats van opioïden hierin zeer beperkt is. De behandeling van chronische pijn vereist een globale aanpak volgens een bio-psychosociaal model, met onder andere ook aandacht voor een actieve levensstijl en de geestelijke gezondheid van de patiënt.

Medicamenteuze behandeling

We schreven in de Folia van september 2016 dat er geen hard bewijs is voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn. Daarenboven kunnen opioïden ook aanleiding geven tot ernstige ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik. In dit kader verwijzen we de geïnteresseerde lezer ook graag naar het VAD-dossier 'opioïde pijnstillers'.[1]
Een studie, de SPACE-trial, gepubliceerd in het tijdschrift *JAMA*[2], bij 240 chronische pijnpatiënten (incl. patiënten met depressie of posttraumatische stress) in de eerste lijn wijst in dezelfde richting. Deze lang lopende studie heeft een stapsgewijze aanpak die aanleunt bij de klinische praktijk.
In deze studie werd bij Amerikaanse veteranen* het effect van een chronische (12 maanden) behandeling met opioïden ten opzichte van niet-opioïde geneesmiddelen vergeleken. Er werd uitgegaan van een *treat-to-target* strategie met veel inspraak van de patiënt. Voor elke patiënt werden individuele behandeldoelen (functioneren, pijn,...) vastgelegd en de behandeling kon maandelijks worden bijgestuurd. Om deze studie nauw te laten aansluiten bij de klinische praktijk en over lange termijn te kunnen uitvoeren werd zowel in de opioïdgroep als in de niet-opioïdgroep gekozen voor een stapsgewijze aanpak met meerdere medicamenteuze opties. In de niet-opioïdgroep was in stap 3 echter ook het opioïd tramadol een behandeloptie.

	Opioïdgroep	**Niet-opioïdgroep**
Stap 1	-morfine oraal met normale afgifte -oxycodon oraal met normale afgifte -hydrocodon + paracetamol oraal met normale afgifte (niet beschikbaar in België)	-NSAIDs oraal en diclofenac lokaal -paracetamol oraal
Stap 2	morfine oraal met verlengde afgifte	-tricyclische antidepressiva oraal (nortriptyline, amitriptyline) -gabapentine oraal -lokale anaesthetica (capsaïcine, lidocaïne)
Stap 3	fentanyl transdermaal	-pregabaline oraal -duloxetine oraal -tramadol oraal

*militairen die vrijgesteld of ontslagen werden van hun dienst om andere redenen dan oneervol ontslag

Na 12 maanden gaf een opioïdstrategie geen grotere functieverbetering dan de niet-opioïdstrategie, terwijl er wel dubbel zoveel ongewenste effecten gerapporteerd werden in de opioïdgroep. De pijn verminderde zelfs statistisch significant beter in de niet-opioïdgroep ten opzichte van de opioïdgroep, maar dit verschil was niet klinisch significant.

Patiëntengroep: De patiënten vertoonden, chronische (> 6 maanden) rugpijn of artrosepijn ten gevolge van knie- of heupartrose met een score van meer dan 5 punten op een *Pain intensity, interference with Enjoyment of life and interference with General activity* (*PEG*)-schaal gaande van 0 tot 10. Ook patiënten met depressie of posttraumatische stress werden geïncludeerd. In de patiëntengroep was de gemiddelde leeftijd 58.3 jaar, en waren er slechts 32/240 vrouwen (13%).
Exclusiecriteria: patiënten met contra-indicaties voor gelijk welk geneesmiddel in een van beide geneesmiddelengroepen, patiënten met bestaande middelengebruiksstoornis (*substance use disorder*) of wiens toestand niet toeliet om een evaluatie over 12 maanden te doen (bv. door naderend levenseinde).
Behandeling: patiënten werden behandeld volgens een *collaborative pain care* model met veel inspraak van de patiënt. In een *treat-to-target* behandelstrategie werden individuele functionele en pijndoelstellingen vastgelegd. Er was een maandelijkse opvolging tot het bereiken van een stabiel medicatieschema; de opvolgingsfrequentie werd nadien afgebouwd naar elke maand tot 3 maanden. In de opioïdgroep werd voorkeur gegeven aan monotherapie, maar indien nodig kon een combinatie van een preparaat met verlengde afgifte gecombineerd worden met een preparaat met normale afgifte *as needed*. Er werd opgetitreerd tot maximaal 100 mg morfine-equivalent per dag. Wanneer bij optitreren tot 60 mg morfine-equivalent geen klinisch effect bekomen werd, werd de voorkeur gegeven aan opioïdrotatie.
Primaire uitkomst: de pijngerelateerde functionele verbetering werd gemeten aan de hand van de *Brief Pain Inventory interference (BPI)-schaal*
Secundaire uitkomst: pijnintensiteit werd gemeten met een *BPI severity scale*
Resultaten: Na 12 maanden was er geen significant verschil in de gemiddelde BPI interferentie in de opioïdgroep (3,4) ten opzichte van de niet-opioïdgroep (3,3). De pijnintensiteit was statistisch significant lager in de niet-opioïdgroep (gemiddelde BPI van 3,5) dan in de opioïdgroep (gemiddelde BPI score van 4,0); verschil van 0,5 (95%-BI 0,0 tot 1,0). Er was na 12 maanden minstens 30% functionele verbetering bij 59% van de patiënten in de opioïdgroep ten opzichte van 60,7% van de niet-opioïdgroep; verschil van 1,7 (95%-BI -14,4 tot 11,0). Er was na 12 maanden een daling van 30% of meer op de *BPI* pijnschaal bij 41% van de patiënten in de opioïdgroep ten opzichte van 53,9% in de niet-opioïdgroep; verschil van 12;8 (95%-BI -25,6 tot 0,0)

De resultaten van deze studie suggereren dat een opioïdstrategie bij chronische artrose- en rugpijnpatiënten op langere termijn niet zinvol is, maar de studie heeft enkele beperkingen.
Een beperking van deze studie is de geselecteerde (87% mannelijke) militaire patiëntengroep, waardoor de resultaten misschien niet volledig extrapoleerbaar zijn op de algemene bevolking. Ook waren de patiënten zich bewust van het type geneesmiddel waarmee behandeld werd (*open label* studie); vermoedelijk zal dit eerder geleid hebben tot een overschatting van het effect in het voordeel van opioïden.
De grootste beperking van de studie is echter dat in de niet-opioïdgroep gebruik gemaakt werd van het opioïd tramadol in stap 3. In de oorspronkelijke studie was de niet-opioïdgroep in het behandelschema een opioïd-vermijdende groep. De auteurs bevestigden[3] dat het aanbieden van tramadol in de tijdsgeest van de huidige Amerikaanse opioïdcrisis niet meer te verantwoorden is, maar dat bij de opstart van de studie de toegang tot opioïden ethisch gezien niet kon geweigerd worden aan patiënten bij wie alle niet-opioïden gefaald hadden. Slechts 13 (~10%) van de patiënten in deze groep maakte hier effectief gebruik van. In een commentaar op het artikel [4] bevestigde de auteur dat de resultaten ook na uitsluiting van de tramadolgebruikers in de niet-opioïdgroep onveranderd blijven, waardoor de boodschap wel versterkt wordt. Ook over lokale NSAIDs doet de studie geen uitspraak: lokaal diclofenac werd pas in de laatste maanden van de studie toegevoegd als behandelingsoptie en werd daarom maar door een klein aantal patiënten gebruikt.

De plaats van farmacotherapie bij chronische pijn

Chronische pijn is een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische, psychologische en sociale factoren. De huidige medicamenteuze aanpak van chronische pijn is vaak gebaseerd op principes uit de acute pijnbestrijding volgens nociceptieve en neuropathische pijnmodellen, of is soms ook een extrapolatie van het gebruik van de analgetische trapladder uit de context van de behandeling van kankerpijn.
Meer en meer wordt duidelijk dat bij chronische pijnpatiënten echter andere pijnmechanismen spelen. Interessant in dit verband is de recente introductie door de *International Association for the Study of Pain* (IASP)[5] van het nieuwe concept

nociplastische pijn: dit is pijn die ontstaat door veranderingen in nociceptieve processen zonder activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli, ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem. De pijn uit zich vaak over het ganse lichaam en is vanuit psychologisch perspectief eerder een vorm van onbewust aangeleerd gedrag en een neuropathologische aandoening niet geactiveerd door nociceptieve prikkels.[6]
Het is duidelijk dat medicamenteuze pijnbestrijding die zich richt op het volledig wegkrijgen van de pijnprikkel tekortschiet bij de meeste chronische pijnpatiënten. De behandeling van chronische pijn vereist daarom een andere aanpak met een globale biopsychosociale benadering die verder gaat dan enkel de medicamenteuze maatregelen [zie ook Folia februari 2018], en die onder andere ook een actieve levensstijl en de geestelijke gezondheid van de patiënt bevordert. De plaats van opioïden is hierin zeer beperkt en heeft geen zin op langere termijn.

Specifieke bronnen

1 VAD dossier opioïde pijnstillers. Januari 2019. http://www.vad.be/assets/dossier_opioide_pijnstillers_web

2 Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis PainThe SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(9):872-882. doi:10.1001/jama.2018.0899

3 Opioids Tie Non-opioid Painkillers in Randomized Trial, Which Means Opioids Lose. F. P. Wilsonhttps://www.youtube.com/watch?v=iV5-W7vtpso

4 Krebs EE, Gravely A, Noorbaloochi S. Opioids vs Nonopioids for Chronic Back, Hip, or Knee Pain-Reply. JAMA. 2018;320(5):508–509. doi:10.1001/jama.2018.6953

5 Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states ? Pain. 2016;157(7):1382-6

6 Morlion, B. RIZIV consensusvergadering 'Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn' 6 december 2018 (online publicatie nog niet beschikbaar) (FR: Morlion, B. Réunion de consensus - 6 décembre 2018 L'usage rationnel des opioïdes en case de douleur chronique)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.