



# Opioiden voor chronische niet-kankerpijn: langwerkende derivaten verhogen het risico van accidenten met overdosering

### Referentie

Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med* 2015;175:608-15.

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) en Christine Peeters-Asdourian, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston (USA)

Minerva publiceerde in 2015 een editoriaal over het voorschrijven van opioiden bij chronische pijn (1). We besloten dat een langdurige behandeling met opioiden geen meerwaarde heeft bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. Dit besluit was grotendeels gebaseerd op een systematisch literatuuroverzicht dat overigens ook een significant verhoogd en potentieel ernstig risico van overdosering en afhankelijkheid aantoonde (2). In sommige landen zoals de Verenigde Staten stelt men nochtans een overconsumptie vast van verdovende middelen. Met 5% van de wereldbevolking gebruiken de V.S. 55% van de morfineproductie en tot 80% van alle opioiden op de legale markt (3). Deze voorschriften komen dikwijls niet meer overeen met de initiële bedoeling van de behandeling en geven aanleiding tot veel ongewenste effecten en een groot aantal patiënten met afhankelijkheid (4). Overmatig gebruik van opioiden leidt niet alleen tot een toename van het afhankelijkheidsrisico en afwijkend gedrag (5), maar ook tot een hoger risico van mortaliteit door overdosis (6). Uit onderzoek in de V.S. blijkt dat het mortaliteitsrisico door overdosis toeneemt met een hogere voorgeschreven dagelijkse dosis (7). In België ligt de productie van opioiden vrij hoog (omdat er in België veel farmaceutische industrie is) (3). Uitgedrukt in dagelijkse dosis per miljoen inwoners gebruikt België half zoveel opioiden als de V.S. en komt qua gebruik op de vierde plaats na de V.S., Canada en Duitsland (3). We beschikken echter niet over statistieken bij niet-kankerpijn en onrechtmatig voorschrijven zou weinig voorkomen. Rond 2010 ontwikkelden de V.S. programma's om het morfinegebruik te monitoren waarbij men pijnklinieken sloot wanneer ze voorschriften met enorme hoeveelheden morfine afleverden. De maatregelen hebben geleid tot een daling van de mortaliteit door overdoses opioiden. Het illegale gebruik en de mortaliteit door de overconsumptie van heroïne zijn echter toegenomen (6). In 2014 verscheen er een kwalitatieve systematische review over de meerwaarde van langwerkende opioiden boven kortwerkende bij patiënten met niet-kankerpijn (8). De auteurs stelden vast dat langwerkende opioiden niet superieur zijn aan kortwerkende op het vlak van pijnstilling, afhankelijkheid of ongewenste effecten. Tot nu toe was er geen specifiek, grootschalig onderzoek gepubliceerd over de impact van de werkingsduur van opioiden.

Miller et al. publiceerden in 2015 over deze vraag een grote cohortstudie bij 840 606 veteranen met de diagnose van chronische niet-kankerpijn gesteld binnen de 90 dagen voorafgaand aan het eerste opioidenvoorschrift (9). De auteurs analyseerden hiervoor gegevens van verschillende databanken, o.m. de gegevens van de Veterans Administration Healthcare System. 801 729 patiënten kregen een kortwerkend en 18 887 een langwerkend opioïd. Tijdens de studieperiode werden 319 accidenten met overdosis vastgesteld: 282 bij patiënten met kortwerkende en 37 bij patiënten met langwerkende opioiden. De hazard ratio voor accidenten met overdosering was 2,5 maal hoger bij de patiënten die langwerkende opioiden gebruikten (HR 2,84; 95% BI van 2,01 tot 4,02). Na correctie voor leeftijd, geslacht en de dosis verhoogde het risico tot 2,56 (95% BI van 1,67 tot 3,93). Tijdens de eerste 2 weken van de behandeling was het risico 5 maal hoger voor patiënten met een langwerkend opioïd (gecorrigeerde HR 5,25; 95% BI van 1,88 tot 14,72) en nog ongeveer 2 maal hoger in de daaropvolgende tijd. Bij patiënten met een hogere initiële dosis (meer dan 50 mg equivalente dosis morfine) was het risico van accidenten meer dan 2 maal hoger dan bij patiënten die een 1-20 mg equivalente dosis morfine namen. Terwijl andere studies de impact van de dagdosis onderzochten (10), is deze studie van Miller et al. de eerste die het relatieve risico van accidenten door overdosering van opioiden onderzoekt in relatie met hun werkingsduur. Het

is dus een origineel onderzoek. De methodologie berust op de analyse van een grote gegevensbank met duizenden patiënten en dat is de belangrijkste sterkte van deze studie. Maar bij alle analyses die zoeken naar statistische verbanden in een grote gegevensverzameling ('data mining'), moeten we goed voor ogen houden dat de databank die de auteurs gebruikten niet opgesteld was om hun onderzoeksvraag te beantwoorden (het gaat hier om administratieve gegevens van een specifieke populatie, namelijk veteranen). De hier besproken studie heeft dus niet de waarde van een prospectieve cohortstudie met een ad-hoc protocol. Bias is bijvoorbeeld mogelijk als patiënten voorschriften kregen buiten het Veterans Administration Healthcare System of doelbewust excessieve doses innamen. Om een mogelijk klein effect aan te tonen is het echter moeilijk om op een andere manier te werk te gaan. Andere gelijkaardige studies moeten deze resultaten nog bevestigen.

## Besluit

Indien opioïden voorgeschreven worden aan patiënten met chronische niet-kankerpijn, wat men best vermijdt, is het beter om geen langwerkende opioïden voor te schrijven omwille van het risico van overdosering met fatale afloop, vooral bij de start van de behandeling.

## Referenties

1. De Corte P. Chronische pijn : opiaten voorschrijven ? [Editoriaal] *Minerva* 2015;14(4):39.
2. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86.
3. International Narcotics Control Board. Narcotic drugs 2014. Estimated world requirements for 2015. Statistics for 2013. Vienna, Austria: United Nations, 2015.
4. Nelson LS, Juurlink DN, Perrone J. Addressing the opioid epidemic. *JAMA* 2015; 314:1453-4.
5. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, et al. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med* 2008; 9:444-59.
6. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241-8.
7. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA* 2011;305:1315-21.
8. Pedersen L, Borchgrevink PC, Riphagen II, Fredheim OM. Long- or short-acting opioids for chronic non-malignant pain? A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:390-401.
9. Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med* 2015;175:608-15.
10. Cheattle MD. Prescription opioid misuse, abuse, morbidity, and mortality: balancing effective pain management and safety. *Pain Med* 2015;16Suppl 1:S3-8.