



# Ongewenste effecten van opioïden gebruikt voor chronische niet-kankerpijn

### Referentie

Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012509.pub2

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB, en Christine Peeters-Asdourian, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston (USA)

In een editoriaal van 2015 in Minerva hebben we het gebruik van opiaten als langetermijnbehandeling voor chronische niet-kankerpijn niet aanbevolen (1). De auteur baseerde zich op een systematische review van de literatuur om een statistisch significant toegenomen risico van potentieel ernstige toxiciteit, in het bijzonder van overdosering (overdosis) en verslaving te onderlijnen (2). In een korte bespreking van 2016 over resultaten die kwamen van grote databanken in de V.S., hebben we ook aanbevolen om in deze context geen gebruik te maken van derivaten met langdurige werking wegens een toegenomen risico van niet-intentionele overdosering met of zonder overlijden, wat vooral duidelijk is bij het begin van de behandeling (3,4). Het gebruik van opiaten voor de behandeling van niet-kankerpijn is vooral in Noord-Amerika fors toegenomen, in die mate dat bij het begin van dit decennium de autoriteiten van de V.S. maatregelen hebben getroffen tegen het buitensporig voorschrijven van morfinepreparaten en een systeem hebben opgezet om voorschriften te monitoren. Ondanks al deze inspanningen en de aanbevelingen van het CDC (Center for Disease Control) om de epidemie van de overconsumptie van opioïden en overlijdens door overdosis in te dijken, hebben de laatste cijfers aangetoond dat 4,3% van de populatie van de V.S. opioïden gebruikt op voorschrift of verkregen op een onwettige manier (5). Volgens de ex-gouverneur van New Jersey Chris Christie, kan men het aantal levens dat op deze manier verloren gegaan is, vergelijken met dat van een aanslag van 11 september die zich alle drie weken zou herhalen. Dat komt neer op een totaal van 60 000 overlijdens in 2016. Deze tendens blijft toenemen (5). De kostprijs van deze crisis is onbetaalbaar. De factuur voor gezondheidszorg van de belastingplichtige, de juridische kosten en het absentisme als gevolg van het gebruik van opioïden zou met 78,5 miljard dollar toegenomen zijn voor het jaar 2015. Deze analgetica veroorzaken een groot aantal verslavingen, sociaal gedrag en ongewenste effecten waaronder overlijdens door overdosis.

In deze context hebben de Canadese auteurs van de Cochrane-groep «Pain, Palliative and Supportive Care» een systematische review opgezet over de ongewenste effecten van opioïden toegediend over middellange en lange termijn (>2 weken) bij volwassenen van 18 jaar of ouder die lijden aan chronische niet-kankerpijn (6). De auteurs gingen op zoek naar gerandomiseerde studies via systematische reviews over dit onderwerp in de databank van de Cochrane Collaboration. In maart 2017 hadden ze 16 systematische reviews gevonden waarvan er 14 gebruikt konden worden voor de kwantitatieve analyse. Als vooraf bepaalde ongewenste effecten zochten ze specifiek naar verslaving, cognitieve stoornissen, constipatie, stemmingsstoornissen met in het bijzonder depressie, hypogonadisme en andere endocriene stoornissen, infecties, ademhalingsdepressie, seksuele stoornissen, slaapapnoe, xerostomie en ook het aantal overlijdens. Ze verzamelden tevens andere ongewenste effecten die gerapporteerd werden in individuele studies zoals anorexie en hoofdpijn. Deze methodologie liet toe om 61 gecontroleerde studies te identificeren (met placebo of een ander analgeticum als controle) met een totaal van 18 679 patiënten en 14 verschillende opioïden. Eén studie duurde 13 maanden maar meestal ging het over studies tussen 6 en 16 weken.

- Globaal genomen was er een statistisch significant toegenomen risico van ongewenste effecten met opioïden versus placebo (6 geanalyseerde studies): relatief risico (RR) van 1,42 met 95% BI van 1,22 tot 1,66.
- Ook voor opioïden versus niet-opioïde analgetica was er een toegenomen risico: RR van 1,21 met 95% BI van 1,10 tot 1,33.
- Ook het risico van ernstige ongewenste effecten was significant toegenomen met opioïden versus placebo: RR van 2,75 met 95% BI van 2,06 tot 3,67.
- Een significant toegenomen risico was duidelijk voor de volgende ongewenste effecten: constipatie, vertigo, somnolentie, moeheid, warmteopwellingen, toegenomen transpiratie, nausea, jeuk en braken.

- In totaal werden er slechts 2 overlijdens gerapporteerd.
- De auteurs van de systematische review vonden geen informatie terug over de vooraf vastgelegde ongewenste effecten van de meta-analyse zoals verslaving, stemmingsstoornissen, cognitieve problemen, verslaving, depressieve symptomen of stemmingsstoornissen, hypogonadisme of andere endocriene stoornissen, ademhalingsdepressie, seksueel disfunctioneren, slaapapnoe of ademhalingsproblemen tijdens de slaap.

## Besluit

De gerandomiseerde studies brengen geen enkel belangrijk gegeven aan wat betreft de veiligheid van het voorschrijven van opioïden voor chronische niet-kankerpijn op middellange en lange termijn. Al zijn de gebruikte systematische reviews van goede kwaliteit, kan dit niet gezegd worden van de geïdentificeerde gerandomiseerde studies voor wat betreft het verzamelen van ongewenste effecten.

## Voor de praktijk

Door een tekort aan gerapporteerde relevante gegevens over ongewenste effecten noch tijdens hun observatie (in het bijzonder over het risico op verslaving, mentale stoornissen en dodelijke overdosis), noch tijdens de langetermijnopvolging van behandelde patiënten, kunnen we de resultaten van de beschikbare gerandomiseerde studies niet gebruiken om besluiten te trekken over de toediening van opioïden voor chronische niet-kankerpijn. De oversterfte uitgelokt door het inadequate gebruik van deze geneesmiddelen in de V.S. moet meer dan ooit aanzetten om deze middelen op middellange en lange termijn bij deze patiënten niet te gebruiken (7). Recente gegevens (8,9) tonen een daling van het gebruik van opioïden in populaties die gedekt zijn door de verzekeringen Medicaid en Medicare in staten van de V.S. waar de wetgeving het toelaat om marihuana voor medisch of recreatief gebruik te gebruiken. Maar sommigen beweren dat de liberalisering van het gebruik van marihuana een toename van het gebruik van opioïden met zich zal meebrengen.... Laten we dus vermijden om aan deze kant van de Atlantische Oceaan op hetzelfde punt uit te komen!

## Referenties

1. De Cort 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. DOI: 10.7326/M14-2559
3. Sculier J-P, Peeters-Asdourian C. Opioïden voor chronische niet-kankerpijn: langwerkende derivaten verhogen het risico van accidenten met overdosering. *Minerva* bondig 15/02/2016.
4. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8071
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2016 national survey on drug use and health. Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2017. Retrieved from: <https://www.samhsa.gov/data/>
6. Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012509.pub2
7. Prescrire Rédaction. Dépendance aux médicaments opioïdes aux Etats-Unis: une énorme épidémie mortelle par surdose. *Rev Prescrire* 2017;37:622-9.
8. Wen H, Hockenberry JM. Association of medical and adult-use marijuana laws with opioid prescribing for medicaid enrollees. *JAMA Intern Med* 2018;178:673-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.1007
9. Bradford AC, Bradford WD, Abraham A, Bagwell Adams G. Association between US state medical cannabis laws and opioid prescribing in the Medicare part D population. *JAMA Intern Med* 2018;178:667-72. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0266