



# Effectiviteit van opioïden versus niet-opioïde pijnstillers voor het functioneren en de pijn bij patiënten met chronische rug-, heup- of kniepijn

### Referentie

Krebs EE, Gravelly A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. JAMA 2018;319:872-82. DOI:10.1001/jama.2018.0899

### Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Per definitie staan patiënten die lijden aan chronische niet-kankerpijn synoniem voor zeer moeilijke behandelingskeuzes of op zijn minst voor ernstige bezorgdheden zowel bij de gezondheidswerkers in de eerste als in de tweede lijn. Minerva analyseerde reeds meerdere onderzoeken over de effectiviteit van opioïden voor deze indicatie. Als enige voordeel werd een superieure effectiviteit van opioïden versus placebo op korte termijn aangetoond (1-3). Wat andere uitkomstmaten betreft (in het bijzonder het functioneren) blijft de effectiviteit van opioïden teleurstellend en zijn de ongewenste effecten zeer ernstig (zoals obstipatie, vertigo, slaperigheid, transpiratie, misselijkheid) (2,4,5). Het hogere mortaliteitsrisico als gevolg van overdosering werd uitgebreid besproken zowel in de literatuur als in Minerva (6-9). Terwijl de meeste geïncludeerde studies in systematische reviews van middellange duur zijn (van 6 tot 16 weken in de systematische review van de Cochrane Collaboration) beschikken we tot vandaag over weinig bewijs uit studies die opioïden op minstens 1 jaar vergelijken met andere geneesmiddelen dan placebo (5). Het is dus mogelijk dat de kortetermijnstudies de effectiviteit van analgetica overschatten (10).

De SPACE-studie includeerde patiënten die lijden aan chronische niet-kankerpijn (chronische rugpijn, heuppijn of kniepijn als gevolg van artrose), om de effectiviteit van opioïde pijnstillers te vergelijken met niet-opioïde pijnstillers op vlak van pijngebonden functioneren (primaire uitkomstmaat), pijnintensiteit alsook ongewenste effecten van geneesmiddelen (11). 240 patiënten werden gerandomiseerd in 2 groepen en gedurende 12 maanden opgevolgd. De effectbeoordelaars waren blind voor de behandeling die de patiënten kregen. In beide groepen gebruikte men een therapeutische strategie in 3 stappen en werd de behandeling in overleg aangepast op basis van een gestructureerde monitoring van de symptomen. In de groep die opioïden kreeg, waren de volgende stappen aanwezig: 1/ morfine of hydrocodon/paracetamol of oxycodon; 2/ morfine of langwerkend oxycodon; 3/ transdermaal fentanyl. In de vergelijkende groep waren de stappen: 1/ paracetamol of NSAID; 2/ idem plus pijnstillers die gebruikt worden voor neuropathische pijn (nortriptyline, amitriptyline, gabapentine) en topische analgetica (capsaïcine, lidocaïne); 3/ idem plus pregabaline, duloxetine en tramadol. De gebruikte pijnschalen (Brief Pain Inventory) scoorden van 0 tot 10, waarbij men 1 punt als minimaal klinisch relevant verschil beschouwde. Een vermindering van de pijn met minstens 30% in vergelijking met het begin zag men als een matige verbetering (12).

Van de 240 initieel gerandomiseerde patiënten (gemiddelde leeftijd 58,3 jaar, 13% vrouwen), beëindigden 234 (97,5%) de studie. Wat het pijngebonden functioneren betreft, stelde men geen statistisch significant verschil vast tussen de 2 groepen ( $p=0,58$ ). De pijnintensiteit was significant beter in de niet-opioïdengroep na 12 maanden ( $p=0,03$ ); de gemiddelde pijnscore was 4,0 in de opioïdengroep en 3,5 in de niet-opioïdengroep: verschil van 0,5 (met 95% BI van 0,0 tot 1,0). De ongewenste effecten waren significant frequenter in de opioïdengroep ( $p=0,03$ ); het gemiddeld aantal ongewenste effecten was 1,8 in de opioïdengroep en 0,9 in de niet-opioïdengroep: een verschil van 0,9 (met 95% BI van 0,3 tot 1,5). Wat betreft de secundaire uitkomstmaten waren alleen de angstsymptomen significant verbeterd in de opioïdengroep. De belangrijkste methodologische bemerking die men over deze studie kan hebben, is dat men tramadol includeerde in de 3<sup>de</sup> stap van de niet-opioïdengroep. Slechts 13 patiënten (11% van deze groep) namen echter deze molecule. Het leeuwendeel van de gerekruteerde patiënten bestond uit mannen met chronische rugpijn; het zou interessant zijn om een gelijkaardige studie uit te voeren bij patiëntengroepen met andere vormen van chronische pijn (men denke hier vooral aan fybromyalgie) om de resultaten te kunnen veralgemenen.

## Besluit

Deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie van 12 maanden, van goede methodologische kwaliteit, bij patiënten met chronische niet-kankerpijn toont geen superieure effectiviteit van opioïden voor pijngebonden functioneren noch voor pijnintensiteit. De ongewenste effecten zijn significant frequenter aanwezig in de opioïdengroep.

## Voor de praktijk

Deze studie, die ook besproken werd door het BCFI (13), bevestigt de duidelijke boodschappen die gegeven worden door klinische praktijkrichtlijnen, zoals deze van het KCE over rugpijn (14) of door de systematische review van de Cochrane Collaboration over het gebruik van hoge dosissen opioïden bij chronische pijn (15). NICE benadrukt het risico van afhankelijkheid en gewenning die met opioïden maar ook met gabapentinoïden gepaard gaan – laten we vermijden om te moeten kiezen tussen de pest en de cholera (16). Revue Prescrire benadrukt de gelijkaardige risico's van zogezegde 'zwakke' opioïden en morfine (17).

Bij patiënten met chronische pijn als gevolg van rugpijn of knie- of heupartrose, is de risico-batenbalans van het gebruik van opioïden dus duidelijk ongunstig. Deze sterke boodschap moet de voorschrijvers in de eerste lijn helpen om de tendens van een onrustwekkende overconsumptie die ook de laatste jaren in België wordt vastgesteld, in te dijken (18).

## Referenties

1. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94. DOI: 10.1503/cmaj.051528
2. De Cort P. Chronische pijn: opiaten voorschrijven? [Editoriaal] *Minerva* 2015;14(4):39.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;14:162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
4. Sculier J.P, Peeters-Asdourian C. Ongewenste effecten van opioïden gebruikt voor chronische niet-kankerpijn. *Minerva bondig* 15/02/2019.
5. 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
6. 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
7. 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
8. Prescrire Rédaction. Dépendance aux médicaments opioïdes aux États-Unis: une énorme épidémie mortelle par surdose. *Rev Prescrire* 2017;37:622-9.
9. Peeters-Asdourian C, Sculier J.P. Opioïden voor chronische niet-kankerpijn: langwerkende derivaten verhogen het risico van accidenten met overdosering. *Minerva bondig* 15/02/2016.
10. Straube S, Derry S, Moore RA, et al. Pregabalin in fibromyalgia – responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:150. DOI: 10.1186/1471-2474-11-150
11. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872-82. DOI: 10.1001/jama.2018.0899
12. Moore AR. What works for whom? Determining the efficacy and harm of treatments for pain. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S77-86. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.024
13. Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2019.
14. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radicaire pijn – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33.
15. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012299.pub2
16. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain. Key therapeutic topic [KTT21]. Published date: January 2017. Last updated: March 2019.
17. Prescrire Rédaction. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol: pas moins de risques qu'avec la morphine. *Rev Prescrire* 2015;35:831-8.
18. DGEC: Analyse van het gebruik van 5 opioïden buiten het ziekenhuis. RIZIV. Jaarverslag 2017.