



Is online mindfulness een nuttige aanvulling op methadonbehandeling bij stoornis in opioïdegebruik?

Referentie

Cooperman NA, Lu S, Hanley AW, et al. Telehealth mindfulness-oriented recovery enhancement vs usual care in individuals with opioid use disorder and pain: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2024;81:338-46. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5138

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van een online mindfulness gebaseerd herstelbevorderingsprogramma voor herval in druggebruik en van therapietrouw aan methadonbehandeling bij pijnpatiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden, in vergelijking met alleen een methadonbehandeling?

Achtergrond

Behandeling van pijn met opioïden kwam reeds meermaals aan bod in eerdere duidingen van Minerva. Hieruit bleek herhaaldelijk dat er onvoldoende evidentie is om het voorschrijven van opioïden in plaats van andere pijnstilling te ondersteunen bij neuropathische pijn (1-4), lage rugpijn en nekpijn (5-8), artrosepijn (9-14), diabetische neuropathie (15,16) en pijn bij nierkolieken (17,18). Daarenboven bleek uit meerdere van de geduide artikels dat er bij personen die opioïden voorgeschreven kregen (1,2,5-8), een verhoogd risico was van misbruik. In de Verenigde Staten is het bekend dat er sprake is van een opioïden crisis. Een recente studie bekeek opioïdengebruik en gerelateerde schadelijke effecten tussen 2000 en 2018 in 19 Europese landen, waaronder België (19). In deze studie concludeerde men dat, met uitzonderlijk van het Verenigd Koninkrijk, er geen aanwijzingen zijn dat er in deze landen sprake is van een vergelijkbare opioïden crisis zoals in de Verenigde Staten. Een andere studie toont dat België, in vergelijking met 20 andere landen, een minder aantal stoornissen in het gebruik van opioïden en afhankelijkheid van opioïden vertoont, met uitzondering voor fentanyl (20). Indien opioïden toch voorgeschreven worden en er dergelijke stoornissen in het gebruik ontstaan, is het van belang om gepaste behandelingen te kunnen aanbieden. Uit eerdere duidingen rond behandeling van misbruik van opioïden, blijkt dat buprenorfine en methadon nuttig kunnen zijn bij afhankelijkheid van opioïden (21-24). Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies tonen aan dat op een mindfulness gebaseerd herstelbevorderingsprogramma kan helpen bij personen met een stoornis in het gebruik van opioïden (25-28).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- deelnemers werden gerekruteerd uit 5 Amerikaanse centra voor behandeling met methadon
- inclusiecriteria: personen met chronische pijn (pijn van $\geq 3/10$ gedurende minstens 3 maanden) en aan wie methadon was voorgeschreven
- exclusiecriteria: actief psychotisch, suïciderisico, cognitief beperkt, eerdere mindfulness training/behandeling in de voorbije 5 jaren

- uiteindelijke inclusie van 154 deelnemers (77 per groep) waarvan 57% vrouwen en een grote meerderheid werkloos (86%); deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 48,5 jaar (SD 11,8) en 23% had geen middelbaar of hoger diploma; deelnemers hadden als primaire pijnandoening rugpijn (23%), aandoeningen aan de wervelkolom (22%), artritis (20%), artrose (16%) of andere aandoeningen zoals migraine of kniepijn (62%); 65% nam voorgeschreven pijnmedicatie of medicatie zonder voorschrift; 53% had reeds opioïden gebruikt in de voorbije maand, 72% gebruikte andere drugs; de gemiddelde dosis methadon bij aanvang gemiddeld was 95,3 mg (SD 40), 95% van de deelnemers testte positief voor methadon en gemiddeld gebruikten ze al 3,6 jaar (SD 4,6) methadon; de interventie- en controlegroep verschilden niet in deze kenmerken, met uitzondering voor druggebruik waarvan een hoger verbruik in de interventiegroep (heroïne, morfine, fentanyl, voorgeschreven pijnmedicatie anders innemen dan voorgeschreven, cocaïne/crack, marihuana, amfetaminen, hallucinogenen, inhaleermiddelen of misbruik van andere geneesmiddelen op voorschrift (bijvoorbeeld benzodiazepines)).

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde beoordelaars, met twee parallelle studiegroepen (19):

- deelnemers uit zowel de interventie- als controlegroep kregen standaardbehandeling bestaande uit een dagelijkse methadonbehandeling
- interventiegroep: aanvullend aan de controlebehandeling kregen zij een online (via videobellen) op mindfulness gebaseerde herstelbevorderingsinterventie; dit is een groepstherapie bestaande uit wekelijkse sessies van 2 uur gedurende 8 weken waarin psycho-educatie en mindfulness technieken gebruikt worden om te leren omgaan met druggebruik, pijn en negatieve emoties te reguleren, craving te beperken door stil te staan bij de gevolgen van druggebruik en bewuster in het leven te staan om positieve emoties te ervaren en bekrachtiging te vinden in niet-druggerelateerde zaken
- randomisatie werd gestratificeerd op geslacht en opioïde gebruik in de voorbije maand.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal dagen tot hervat in druggebruik, gemeten door EMA (ecological momentary assessments) of positieve drug screening
 - behoud van methadonbehandeling op 16 weken, op basis van rapport door clinicus
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal dagen druggebruik (bijvoorbeeld opioïden, cocaïne/crack, marihuana, amfetaminen, hallucinogenen, inhaleermiddelen, kalmerende middelen, stimulerende middelen of misbruik van voorgeschreven medicijnen) in de voorbije 30 dagen nagegaan via een urine of speekseltest en uitgebreide vragenlijst bij aanvang, na 8 en 16 weken, alsook dagelijks via EMA bevraagd over de laatste 24 uur
 - methadon therapietrouw o.b.v. drugtest op 8 en 16 weken
 - pijn (VAS schaal 0-10) via EMA en uitgebreide vragenlijst bij aanvang, na 8 en 16 weken
 - depressie op 8 en 16 weken
 - angst op 8 en 16 weken
- aantal uren opvolging en deelname aan de interventie werden eveneens bijgehouden
- metingen gebeuren bij aanvang, op 8 en op 16 weken; telkens met een urinedrugtest (medisch dossier) of speekseldrugtest en een aantal vragenlijsten en EMA-metingen gedurende 16 weken met 3 uitnodigingen per dag
- ITT-analyse
- controle in analyses voor covarianten zoals klinische opvolging, druggebruik in voorbije 30 dagen, methadondosis.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - significant minder herval in opioïden of andere drugs bij de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep (HR 0,58; 95% BI van 0,37 tot 0,90; p=0,02) op 16 weken ; in de interventiegroep was 50,6% hervallen tegenover 57,1 in de controlegroep
 - significant verschil in therapietrouw aan de methadon behandeling op 16 weken in het voordeel van de interventiegroep (HR 0,41; 95% BI van 0,18 tot 0,96; p=0,04) waarbij 22,1% in de controlegroep en 13,0% in de interventiegroep stopte met de methadonbehandeling
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - significant minder dagen druggebruik in de interventiegroep dan in de controlegroep zowel m.b.t. opioïdegebruik als andere drugs op 16 weken

	Effect (HR met 95% BI)	Aantal in interventiegroep	Aantal in controlegroep
Aantal dagen druggebruik algemeen	0,58; 95% BI van 0,53 tot 0,63, p<0,001	gemiddeld 13,9 dagen (SD 16,9)	gemiddeld 21,7 dagen (SD 23,8)
Aantal dagen druggebruik opioïden	0,72; 95% BI van 0,63 tot 0,81; p<0,001	gemiddeld 7,9 dagen (SD 13,2)	gemiddeld 8,5 dagen (SD 14,8)
Aantal dagen druggebruik andere drugs	0,53; 95% BI van 0,48 tot 0,58; p<0,001	gemiddeld 9,8 dagen (SD 14,8)	gemiddeld 18,3 dagen (SD 23,0)

- geen significant verschil in methadon therapietrouw bij aanvang of na 8 weken ; wel meer therapietrouw (95,5%) bij deelnemers in de interventiegroep op 16 weken vergeleken met de controlegroep (83,6%; p=0,03) (OR 4,56; 95% BI van 1,04 tot 20,05; p=0,04)
- significante daling van pijn bij deelnemers in de interventiegroep (van gemiddeld 5,79 (SD0,29) naar gemiddeld 5,17 (SD0,30), vergeleken met controlegroep (van 5,19 (SD 0,28) naar 4,96 (0,29)) (p<0,001)
- significante reductie van depressie in interventiegroep (van 22,52 (SD1,32) naar 18,98 (SD1,38)) vergeleken met controlegroep (van 22,65 (SD1,25) naar 20,03 (SD1,27)) (p=0,04)
- geen significant verschil in angst
- deelnemers uit de interventiegroep volgden gemiddeld 5,3 (SD 2,8) sessies en 73% vervulde minstens 4 van de 8 sessies; deelnemers hadden gemiddeld 8,6 (SD 11,5; interventiegroep) en 8,0 (SD 10,7; controlegroep) uur begeleiding (exclusief de interventie) op 8 weken; het aantal uren opvolging verschilde niet significant op 16 weken.

Besluit van de auteurs

Deze gerandomiseerde klinische studie toonde aan dat telezorg met een op mindfulness gebaseerd herstelbevorderingsprogramma een haalbare aanvulling was op behandeling met methadon met significante effecten op drugsgebruik, pijn, depressie, behoud van behandeling en therapietrouw.

Financiering van de studie

de studie werd ondersteund door verschillende fondsen van National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs kregen verschillende fondsen tijdens de studie, een van hen kreeg bovendien een persoonlijke vergoeding voor het opleiden van klinici in mindfulness.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Bij de randomisatie van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie stratificeerde men op basis van geslacht en opioïdegebruik in de voorbije maand. Ondanks de randomisatie was er een significant verschil in druggebruik (niet-opioïden) bij aanvang, met een hoger aantal gebruikers in de interventiegroep (81%) dan in de controlegroep (63%). Er werd hier in de analyses rekening mee gehouden, door te controleren voor een aantal belangrijke covarianten, namelijk klinische opvolging, druggebruik in voorbije 30 dagen, en methadondosis. De resultaten hierboven geven de aangepaste resultaten weer. Blindering gebeurde enkel bij de beoordelaars, niet bij deelnemers en klinici. Gezien de aard van de interventie was blindering eigenlijk niet mogelijk. De uitkomstmaten worden op verschillende manieren gemeten: herhaalde zelfrapportage via EMA, zelfrapportage via uitgebreide gevalideerde vragenlijsten op 8 en 16 weken en urine/speekseltesten om druggebruik na te gaan. Door druggebruik niet enkel via zelfrapportage, maar ook objectief te meten, wordt bias door sociale wenselijkheid beperkt.

Er werd op voorhand een powerberekening uitgevoerd waaruit bleek dat 56 deelnemers per groep (dus 112 deelnemers in totaal) nodig waren, rekening houdend met een uitval van 30%. Uiteindelijk werden 154 deelnemers gerandomiseerd, waarvan 136 de metingen op 16 weken vervulde. Er was iets meer uitval in de interventiegroep (12 t.o.v. 6 in de controlegroep).

Beoordeling van de resultaten

De huidige studie toont veelbelovende resultaten van een online mindfulness gebaseerde groepstherapie. Voor de steekproefberekening werd een HR van 0,53 voor herval in druggebruik door de auteurs als klinisch relevant beschouwd. Het gevonden effect (0,58) was echter minder groot dan deze vooropgestelde waarde. De auteurs geven de percentages weer van deelnemers die al dan niet hervallen waren of stopten met de methadonbehandeling, wat het iets makkelijker maakt om de klinische relevantie in te schatten. 50,6% in de interventiegroep was hervallen in druggebruik tegenover 57,1% in de controlegroep. Wat therapietrouw aan methadonbehandeling betreft, stopte 22,1% van de personen in de controlegroep, tegenover 13,0% in de interventiegroep. De eigenschappen van de deelnemers worden helder omschreven (zowel socio-demografisch als soorten pijnandoeningen en druggebruik) wat extrapolatie faciliteert. Het betreft wel een studie in de Verenigde Staten, waar de opioïdecrisis een groot probleem is. Aangezien dit in België een minder duidelijk probleem is, dient men toch op te letten met extrapolatie. Deelnemers kregen in deze studie een tablet en internettoegang om te kunnen deelnemen aan de interventie. Hierdoor werden personen zonder eigen toegang tot internet niet uitgesloten. Voor toepassing in de realiteit is het dus belangrijk dat personen toegang krijgen tot het internet. De inhoud van de sessies wordt in het supplement weergegeven, hoewel de volledige details niet beschikbaar zijn.

De deelnemers moeten een pijn van minstens 3/10 hebben en methadon voorgeschreven krijgen om te kunnen deelnemen aan de studie. Het is echter niet duidelijk hoe lang personen al opioïden gebruikten en wat de oorspronkelijke indicatie was om opioïden voor te schrijven (bijvoorbeeld vanaf welke pijnscore). Ondanks het feit dat de deelnemers gemiddeld reeds 4,6 jaren methadonbehandeling kregen, zien we dat toch meer dan de helft van de deelnemers (53%) in de voorbije maand opioïden gebruikte. Het is belangrijk dat deze zaken mee in rekening worden gebracht bij studies naar behandelingen. Er wordt in deze studie gekeken naar het effect op ander druggebruik dan opioïden. Hierdoor worden mogelijk verschuivingen naar andere middelen ook mee in rekening gebracht. De resultaten tonen een effect op gebruik van opioïden, maar opvallend genoeg nog meer voor andere middelen (zoals cocaïne/crack, marihuana, amfetaminen, hallucinogenen, inhaleermiddelen, kalmerende middelen, stimulerende middelen of misbruik van voorgeschreven medicijnen). Er wordt helaas geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende middelen, alleen tussen 'opioïden' en 'andere'. Deze resultaten zouden wel kunnen suggereren dat de interventie een algemene verbetering in middelengebruik of verslaving teweeg brengt. Dat is een interessante vaststelling omdat personen soms overschakelen naar andere middelen.

Voorts worden ook de ongewenste effecten van de interventie nagegaan. In deze studie waren er geen gerapporteerde ongewenste effecten gerelateerd aan de interventie. De bestudeerde behandeling

is een online interventie. Verder onderzoek waarin de online versie vergeleken wordt met een face-to-face versie kan verder inzicht geven over de voor- en nadelen van beide formaten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In een richtlijn rond geneesmiddelenverslaving van Domus Medica wordt aangeraden om een multidisciplinaire benadering te hanteren bij opiatenverslaving (29). Hierbij wordt gesproken van een cognitief-gedragsmatige aanpak. Mindfulness valt onder de nieuwere technieken van CGT, maar wordt in de richtlijn niet specifiek genoemd. In de GGZ-Richtlijnen over opiaatverslaving wordt het belang van matched care benadrukt, met andere woorden: men moet rekening houden met het verloop en ernst van de klachten en met prognostische factoren (30). Als eerste-stapinterventies worden interventies zoals psycho-educatie aangeraden. Op vlak van psychosociale behandeling raden zij onder andere contingentmanagement, motiverende gespreksvoering en CGT aan.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een online groepsbehandeling gebaseerd op mindfulness een nuttige aanvulling kan zijn op een methadonbehandeling bij pijnpatiënten met een stoornis in het gebruik van opioïden. De resultaten tonen een daling op relatief korte termijn (16 weken) in vergelijking met louter methadonbehandeling op vlak van gebruik van opioïden, maar ook gebruik van andere drugs, therapietrouw aan de methadonbehandeling, pijn en depressieve klachten. Meer onderzoek over de lange termijn (behoud van) effecten van de behandeling, alsook een vergelijking tussen online en live versies van dergelijke behandelingen zijn nodig.

Referenties

1. Hans G. Tramadol bij neuropathische pijn. *Minerva* 2007;6(6):89-90.
2. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3
3. Dequiedt C., Henrard G. Tramadol voor de behandeling van neuropathische pijn: nog steeds geen bewijs van goede kwaliteit beschikbaar. *Minerva Duiding* 15/11/2018.
4. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4
5. Chevalier P, Le Polain B. Opioïden bij chronische lagerugpijn. *Minerva* 2007;6(6):87-8.
6. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic Review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27. DOI: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00006
7. Van Cauwenberg S. Opioïden voor acute lagerugpijn en nekpijn? *Minerva* 2024;23(2):34-7.
8. Jones CM, Day RO, Koes BW, et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:304-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X. Erratum in: *Lancet* 2023;402:612. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01681-1.
9. Feron J-M. Effectiviteit van opioïden versus niet-opioïde pijnstillers voor het functioneren en de pijn bij patiënten met chronische rug-, heup- of kniepijn. *Minerva Duiding* 15/09/2019.
10. 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
11. Crismer A. Effectiviteit en veiligheid van orale of transdermale opioïden voor de behandeling van musculoskeletale pijn bij bejaarde patiënten. *Minerva Duiding* 15/06/2019.
12. Megale R, Deveza L, Blyth F, et al. Efficacy and safety of oral and transdermal opioid analgesics for musculoskeletal pain in older adults: a systematic review of randomized, placebo-controlled trials. *J Pain* 2018;19:475.e1-475.e24. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.12.001
13. Rombouts J.J. Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen? *Minerva* 2022;21(3):50-3.

14. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
15. Devulder J. Oxycodon effectief bij pijn door diabetische neuropathie. *Minerva* 2004;3(7):106-8.
16. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomised controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34. DOI: 10.1212/01.wnl.0000057720.36503.2c
17. Diehl J. Pijnbehandeling van nierkolieken bij volwassenen: een vergelijking van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), opioïden en paracetamol. *Minerva Duiding* 15/06/2019.
18. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol* 2018;73:583-95. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.001
19. Pierce M, van Amsterdam J, Kalkman GA, et al. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *European Psychiatry* 2021;61:e47:1-18. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.2219
20. Robert M, Jouanjus E, Khouri C, et al. The opioid epidemic: a worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database. *Addiction*. 2023;118:771-5. DOI: 10.1111/add.16081
21. Laekeman G. Het nut van opiaatagonisten bij opioïdverslaving? *Minerva* 2022;21(6):115-8.
22. Santo TJ, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:979-93. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0976
23. Chevalier P. Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. *Minerva* 2018;17(1):3-7.
24. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5
25. Garland EL, Manusov EG, Froeliger B, et al. Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from an early-stage randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:448-59. DOI: 10.1037/a0035798
26. Garland EL, Hudak J, Hanley AW, Nakamura Y. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid dose in primary care by strengthening autonomic regulation during meditation. *Am Psychol* 2020;75:840-52. DOI: 10.1037/amp0000638
27. Garland EL, Hanley AW, Riquino MR, et al. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:927-40. DOI: 10.1037/ccp0000390
28. Garland EL, Hanley AW, Nakamura Y, et al. Mindfulness-oriented recovery enhancement vs supportive group therapy for co-occurring opioid misuse and chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:407-17. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0033
29. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. Geneesmiddelenverslaving. *Domus Medica* 2011.
30. GGZ-Standaarden. Opiaatverslaving. 2017. Beschikbaar op: <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/opiaatverslaving>