

Opioïden bij chronische lage rugpijn

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.

Duiding: P. Chevalier en B. Le Polain

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de prevalentie, de werkzaamheid en het risico van verslaving van een behandeling met opioïden bij personen met chronische lage rugpijn?

Achtergrond

De WHO richtlijn voor behandeling van pijn wordt vooral gebruikt in de palliatieve zorg. Over het vertalen van deze 'pijnladder' naar de aanpak van chronische pijn is geen consensus. Men is vooral terughoudend bij de stap naar opioïden vanwege vragen over de werkzaamheid en de mogelijkheid van misbruik en afhankelijkheid. Een meta-analyse die naast de werkzaamheid ook de risico's van een behandeling met opioïden onderzoekt voor één van de meest frequente chronische pijnsyndromen, namelijk chronische lage rugpijn, is daarom nuttig.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, PsychInfo en experten. De auteurs beperkten zich tot Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

Studies met gegevens over opioïden die via orale, lokale of transdermale weg worden toegediend, voor één van de drie onderzoeksvragen: prevalentie van behandeling met opioïden, werkzaamheid en misbruik bij chronische lage rugpijn. Exclusiecriteria: personen ≤ 18 jaar, zwangerschap en voorgeschiedenis van opioïden-afhankelijkheid. De meeste studies over prevalentie en misbruik waren **dwarsdoorsnede-onderzoeken**. Studies over werkzaamheid waren dubbelblinde (53% van de studies) of open-label RCT's, of observatoire studies. Elf studies rapporteren over prevalentie, vijftien over werkzaamheid en in negen studies kon misbruik worden geëvalueerd.

Bestudeerde populatie

De patiënten hadden minstens drie maanden lumbalgie. De context van de prevalentiestudies varieerde van gespecialiseerde multidisciplinaire centra, pijncentra, extramurale centra voor ouderen tot eerstelijnszorgcentra. De studies over werkzaamheid includeerden 1 008 patiënten, die werden behandeld met dextropropoxyfeen (30 mg met 500 mg paracetamol), oxymorfine met vertraagde vrijstelling, oxycodon, oxycodon

met gecontroleerde vrijstelling, tramadol, topische morfine, morfine met verlengde vrijstelling, codeïne, transdermaal fentanyl, dihydrocodeïne met vertraagde vrijstelling, buprenorfine en morfine (methadon bij één persoon). De actieve niet-opioïde behandelingen waren paracetamol 500 mg + coffeïne 50 mg, paracetamol + codeïne, en naproxen. Men vergeleek opioïden met placebo of met niet-opioïden (zes studies, waarvan vier opgenomen in de meta-analyse) of opioïden met opioïden (negen studies, waarvan vijf opgenomen in de meta-analyse).

Uitkomstmeting

Uitkomstmaten voor pijn: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** voor elke vergelijkende studie die in de twee meta-analyses is geïncludeerd. Methodologische beoordeling gebeurde met de Downs en Jadad scores.

Resultaten

Het percentage patiënten dat opioïden kreeg voor chronische lage rugpijn was 3 tot 66% (lager in de eerstelijnszorg dan in een gespecialiseerd centrum). Voor de werkzaamheid van opioïden versus placebo of niet-opioïden was de SMD -0,199 (95% BI -0,49 tot 0,11; $p=0,136$). Voor de onderlinge vergelijking tussen opioïden, rapporteren de auteurs alleen een SMD versus initiële waarden: -0,93 (-1,89 tot -0,03; $p=0,055$); een niet-significante reductie van pijn onder opioïden versus start van de behandeling. De prevalentie van analgeticamisbruik (vermeld in drie van de negen studies) was 36 tot 56% over de ganse levensloop en 3 tot 43% tijdens gebruik. Afwijkend medicatiegebruik werd vastgesteld bij 5 tot 24% van de patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat opioïden vaak worden voorgeschreven bij chronische lumbalgie en dat ze op korte termijn werkzaam zijn. Werkzaamheid op lange termijn (≥ 16 maanden) is echter niet duidelijk. Misbruik en afwijkend medicatiegebruik komen vaak voor.

Financiering

De eerste auteur werd ondersteund door een Veterans Administration Career Development Award.

Belangenvermenging

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.



BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De auteurs vermelden zelf de mogelijke bronnen van vertekening van hun literatuuronderzoek: alleen Engelstalige publicaties, publicatiebias en zwakke methodologische kwaliteit van studies met uiteenlopende opzet. Vooral de studies over opioïdenmisbruik bij deze indicatie zijn methodologisch zwak; slechts één studie heeft een aanvaardbare score. Bovendien is de studieduur zeer kort. Ook al stelt men momenteel dat een studie voor chronische pijn minstens twaalf weken moet duren¹ (vijf op vijftien studies), toch lijkt dit nog te kort voor een chronische aandoening. Het aantal geïncludeerde patiënten is over het algemeen klein (<100 per groep) en de studie-uitval is aanzienlijk (in tien van de vijftien studies (67%) beëindigen maximaal 55 personen de studie). De vóór de studie gebruikte analgetica worden vaak inadequaet beschreven. Er is bovendien grote klinische heterogeniteit: patiënten die al dan niet vertrouwd waren met opioïden, diverse soorten lumbalgie (nociceptieve of mechanische, met of zonder radiculopathie), andere medicatie dan de studiemedicatie, verschillende primaire uitkomstmaten. In de literatuur worden lumbalgie en lumbo-ischialgie vaak samengevoegd, wat problemen stelt voor de interpretatie en de vergelijking. Van de vijftien effectstudies waren er elf gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Interpretatie van de resultaten

De schatting van de prevalentie van opioïdengebruik bij chronische lumbalgie lijkt nogal willekeurig en brengt niets bij. De twee meta-analyses over werkzaamheid tonen geen voordeel van een behandeling met opioïden versus placebo of niet-opioïden (drie dubbelblinde studies op vier), en geen beter pijnstillend effect van opioïden vergeleken met de pijn bij aanvang van de studie (slechts één dubbelblinde studie). Het aantal studies is echter klein. Bovendien leidt een vermindering van de pijnintensiteit niet noodzakelijk tot een verbetering van de functionele status. Deze laatste parameter is vooral bij patiënten met chronische pijn belangrijker dan pijnintensiteit. Samen met de patiënt realistische objectieven vastleggen en regelmatig evalueren of ze bereikt zijn, is in de praktijk vaak relevanter dan de pijnintensiteit bepalen met een meetlat. Studies die enig effect aan-

tonen duren minder dan vier maanden. Aanvullende studies op lange termijn zijn onontbeerlijk.

Opioïdenmisbruik komt vaak voor (meer dan de helft van de patiënten volgens deze meta-analyse). De twee studies die zoeken naar risicofactoren voor verslaving stellen vast dat dit vaker voorkomt bij vrouwen, co-morbiditeit, groter medicatiemisbruik en op jongere leeftijd. Een recente studie bevestigt dit en voegt er pijn na een trauma door auto-ongevallen aan toe². Deze meta-analyse vergelijkt de verschillende opioïden (waarvan de kostprijs zeer verschillend is) niet onderling, en onderzoekt noch de ongewenste effecten (behalve verslaving), noch hun plaats in de behandeling van chronische lumbalgie.

Analgetica bij chronische lage rugpijn

Een systematische review van RCT's over analgetica bij chronische lumbalgie³ vermeldt alleen dat tramadol en tramadol met paracetamol werkzaam zijn dan placebo en diflunisal als equivalent van paracetamol. Een andere review⁴ besluit dat de bewijskracht voor een effect van zwakke opioïden voor deze indicatie zwak is, en dat er onderling geen verschil is (maar wel met relatief meer gewenning, waardoor 4 tot 35% van de patiënten wegens ongewenste effecten met de medicatie stopt). De bewijskracht voor een effect van sterke opioïden is zeer zwak (met kans op belangrijke ongewenste effecten, zoals verslaving). De hoge kans op misbruik vraagt om zorgvuldige selectie van patiënten: voorgeschiedenis van medicatiemisbruik is een contra-indicatie voor opioïden bij chronische pijn of vereist op zijn minst een zeer nauwe opvolging.

Voor de praktijk

De auteurs bespreken de problemen met pijnstudies en doen een aantal voorstellen. Zij pleiten voor gebruik van referentieschalen, die pijnintensiteit en functionele status afzonderlijk meten, voor een placebo dat de ongewenste effecten van opioïden imiteert (maar dit is een probleem bij alle placebogecontroleerde studies), voor studies met een voldoende lange opvolging, en voor het opnieuw kaderen van de medicamenteuze behandeling in de totale strategie. Dit is het tegenovergestelde van de studies opgenomen in deze meta-analyse. Ten slotte zijn er grote prijsverschillen tussen de opioïden.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat opioïden op korte termijn werkzaam zijn bij chronische lumbalgie. Er is echter geen onderbouwing voor een effect op lange termijn, maar wel een duidelijk risico van misbruik. De meeste studies hebben belangrijke methodologische tekortkomingen. Op basis hiervan is de plaats van opioïden in de behandeling van chronische lumbalgie nog onduidelijk.

Literatuur

- Guidelines on clinical medical products intended for the treatment of neuropathic pain. www.emea.eu
- Manchikanti L, Kimberly A, Damron K. Controlled substance abuses and illicit drug use in chronic pain patients: an evaluation of multiple variables. *Pain Physician* 2006;9:215-26.
- van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clin Evid* 2006;15:1634-53.
- Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, et al. Chronische lage rugpijn. KCE reports vol. 48A. Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.