
Editorials

Opioid therapy and chronic non-cancer pain

Alexander J. Clark MD FRCPC,* Mary E. Lynch MD FRCPC†

PATIENTS with chronic non-cancer pain, which includes neuropathic pain, experience high pain levels, have had pain for a long time, and frequently are under-, or inappropriately, treated with medications that may be of benefit to them. In Gilron and Bailey's report¹ in this issue of the *Canadian Journal of Anesthesia* overall mean worst pain intensity experienced by their subjects in the month prior to being surveyed was 7.7 (0–10 scale) and mean duration of pain was 4.7 yr. Over 40% had not used an opioid medication and almost 25% had never used an antineuropathic medication despite these high levels of pain. Another Canadian survey (340 subjects) of known pain sufferers, who were taking prescription medications for pain, completed in 2001 by Moulin *et al.*,² demonstrated that these individuals had an average pain intensity of 6.3 (1–10 scale) with 80% reporting moderate to severe pain. The average duration that pain had been experienced was 10.7 yr. Only 22% of the sufferers were taking an opioid medication and 2/3 of these were on a codeine preparation only.

Why are patients with chronic non-cancer pain not being treated with the pharmacological modalities that are readily available in Canada when they experience significant levels of pain?

Collett³ has suggested there are fears that opioids will be ineffective in the long-term, their use will lead to deterioration in the patient's condition, medical prescription will lead to an increase in their non-medical use within society and prescribing may trigger regulatory scrutiny and sanctions. Guidelines published by the Canadian Pain Society⁴ for the use of opioid analgesics in the treatment of chronic non-cancer pain also itemize a number of presumed barriers to the optimum use of opioids in these patients. These include the perceived risk of addiction and the development of tolerance, confusion between physical dependence and addiction,

the wide variability of opioid dose required, dose responsiveness, perceived risk of permanent organ damage, and fear of diversion into the community. Both physicians and patients hold these fears and assumptions, as Gilron and Bailey note. Similar fears are also reported in recent surveys of Canadian physicians⁵ and pain sufferers.² Misconceptions that impact on care are also held about the use of antineuropathic medication (antidepressants, anticonvulsants).⁶

Are these fears and assumptions based in fact?

Addiction and substance abuse disorders are commonly confused with physical dependence. Addiction is a nonspecific term and can mean different things to different people. A more specific term is substance dependence; both terms refer to a maladaptive pattern of substance abuse characterized by the compulsive use of a substance and preoccupation with obtaining it, with persistent desire or unsuccessful efforts to control use despite evidence that its continued use results in physical, emotional, social or economic harm. Physical or physiological dependence (as opposed to "substance" dependence) is a state that develops as a result of physical tolerance. Physical tolerance is a situation where a higher dose of a drug is required to obtain the same effect once obtained at a lower dose. If an opioid is stopped or reduced a withdrawal syndrome can be precipitated. Common signs and symptoms of opioid withdrawal include restlessness, irritability, chills, tremors, sweats, abdominal cramps, diarrhea, vomiting, myalgias/artralgias, dilation of the pupils, increased blood pressure, tachycardia, and piloerection. There is clear evidence that the risk of iatrogenic addiction or maladaptive use is rare when opioids are carefully prescribed in association with appropriate screening for risk factors and regular follow-up.⁷

In the past it was believed that tolerance to analgesic effect always occurred: it is now recognized that this is

From the Departments of Anesthesiology,* and Psychiatry,† Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada.

Address correspondence to: Dr. Alexander J. Clark, Director, Pain Management Unit, Room 4090, Dickson Building, Capital Health, 5820 University Avenue, Halifax, Nova Scotia B3H 1V8, Canada. Phone: 902-473-6428; Fax: 902-473-4126; E-mail: ajclark@dal.ca

inaccurate.⁸ There are several controlled trials of oral opioids in chronic non-cancer pain where pain relief of 30–50% occurs with chronic dosing without tolerance.⁴ Tolerance to some side effects, such as nausea and sedation, often does occur, which is beneficial.

There is wide variability in the dosing of medications used clinically to treat chronic non-cancer pain. Examples include amitriptyline 10–200 mg·day⁻¹, gabapentin 100–6000 mg·day⁻¹, and morphine 10–2000+ mg·day⁻¹. The general principle usually followed in the pharmacological treatment of chronic non-cancer pain is that a medication should be started at a low dose and titrated to an appropriate level of analgesia or until unacceptable and/or persistent side effects occur. However, physicians generally prefer a precise, straightforward approach to the prescribing of a medication and this wide variability of dosing possibly leads to reluctance to prescribe. Commonly, those of us who provide consultations on patients referred to pain management programs experience reluctance of the primary care physician to prescribe opioid medications.

There is no evidence that long-term opioid therapy leads to major organ toxicity⁷ whereas other analgesics, such as the nonsteroidal anti-inflammatory drugs, account for up to 400 deaths per year in Canada.⁹ The effect of opioids on the immune system is unclear.¹⁰ Vainio *et al.* have concluded that long-term stable opioid therapy does not effect psychomotor performance such that driving would be hazardous.¹¹ Haythornthwaite *et al.* have demonstrated no deterioration in cognitive function in patients with chronic non-cancer pain during long-acting opioid treatment. They also showed improvement in sustained attention and psychomotor speed associated with the decrease in pain intensity as a result of opioid use.¹²

The risk of diversion of opioid medication into the community can be reduced by the prescriber being aware of the characteristic patterns of drug diversion and by the behaviours of drug-seeking patients.⁴ In Canada (1994 data) it is estimated that 0.006 to 0.07% of prescriptions for opioid medications were forged and that 0.1 to 0.9% of all opioids prescribed were lost or stolen.¹³ Physicians also have a wide-held misconception that sanctions by the regulatory bodies are frequent. To our knowledge it is extremely rare for a physician to have opioid prescribing limited or to lose his/her license to practice medicine because of inappropriate use of opioids.

Opioid medications are clearly safe and effective in the treatment of chronic non-cancer pain, and are often associated with improvement in function and quality of life. Barriers to and incorrect assumptions

about their use continue to exist and need to be broken down and dispelled. Opioid analgesics should be used as part of a comprehensive pain treatment program that includes physical, psychological, pharmacological and behavioural therapies.

Le traitement aux opioïdes et la douleur non cancéreuse

Les malades souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses, y compris de douleurs neuropathiques, subissent des douleurs intenses, depuis longtemps, et sont souvent sous-traités - ou de façon inappropriée - avec des médicaments qui pourraient leur être bénéfiques. Dans l'article de Gilron et Bailey, du présent numéro du *Journal canadien d'anesthésie*,¹ la moyenne globale de la pire douleur éprouvée par leurs sujets pendant le mois précédant l'enquête a été de 7,7 (échelle de 0–10) et la durée moyenne des douleurs était de 4,7 ans. Plus de 40 % n'avaient pas utilisé d'opioïdes et presque 25 % n'avaient jamais pris d'antineuropathiques malgré les niveaux de douleur élevés. Une autre enquête canadienne a été réalisée en 2001 par Moulin *et coll.*² auprès de 340 malades connus pour leurs douleurs et qui prenaient des analgésiques de prescription. Elle a démontré des douleurs d'intensité moyenne de 6,3 (échelle de 1–10) et 80 % de patients avec des douleurs de modérées à sévères. La durée moyenne des douleurs était de 10,7 ans. Seulement 22 % des malades prenaient des opioïdes et 2/3 d'entre eux, une préparation de codéine seulement.

Pourquoi les patients qui ont des douleurs chroniques non cancéreuses ne sont-ils pas traités selon des modalités pharmacologiques facilement accessibles au Canada quand ils subissent des douleurs intenses significatives?

Collett³ pense qu'on a peur que les opioïdes soient inefficaces à long terme, que leur usage conduise à la détérioration de l'état du patient, que la prescription médicale mène à une augmentation de leur usage non médical dans la société et que les prescriptions déclenchent des enquêtes minutieuses et des sanctions. Les normes publiées par la Société canadienne pour le traitement de la douleur,⁴ concernant l'usage d'analgésiques opioïdes contre les douleurs chroniques non cancéreuses, présentent aussi un certain nombre de bar-

rières à l'usage optimal des opioïdes dans les circonstances. Ces limites comprennent le risque perçu d'accoutumance et du développement de tolérance, la confusion entre la dépendance physique et l'accoutumance, la grande variabilité de la dose d'opioïde requise, la réaction à la dose, le risque perçu de dommage organique permanent et la peur d'un détournement des médicaments vers la communauté. Les médecins et les patients entretenaient également ces craintes et ces suppositions comme le notent Gilron et Bailey et comme le rapportent des enquêtes récentes menées auprès de médecins⁵ et de malades canadiens.² Des idées fausses, qui influencent le traitement, sont aussi entretenues sur l'usage d'antineuropathiques (antidépresseurs, anticonvulsivants).⁶

Ces craintes et suppositions sont-elles fondées?

Les troubles d'accoutumance et de pharmacodépendance sont souvent confondus avec la dépendance physique. L'accoutumance est un terme non spécifique et peut signifier différentes choses à différentes personnes. Un terme plus spécifique est la dépendance à des substances médicamenteuses; les deux termes font appel à un modèle inadapté de l'abus de drogues caractérisé par l'usage compulsif de substances médicamenteuses et la préoccupation de les obtenir; la situation s'accompagne d'un désir persistant ou d'efforts infructueux d'en contrôler la consommation malgré l'évidence d'atteinte physique, émotionnelle, sociale ou économique. La dépendance physique ou physiologique (opposée à la dépendance aux "drogues") est un état qui se développe en réaction à la tolérance physique. La tolérance physique est la situation où une dose plus importante de drogue est nécessaire pour obtenir l'effet obtenu auparavant avec une dose plus faible. Si un opioïde est retiré ou réduit, un syndrome de sevrage peut être précipité. Les signes et les symptômes habituels du sevrage aux opioïdes comprennent l'agitation, l'irritabilité, les frissons, les tremblements, les sueurs, les crampes abdominales, la diarrhée, les vomissements, les myalgies/arthralgies, la dilatation des pupilles, l'augmentation de la tension artérielle, la tachycardie et l'horripilation. Il existe une preuve claire que le risque d'accoutumance iatrogène ou l'usage inadapté soient rare quand les opioïdes sont soigneusement prescrits en association avec un dépistage approprié des facteurs de risque et un suivi régulier.⁷

Dans le passé, on croyait que la tolérance à l'effet analgésique survenait toujours. On sait maintenant que ce n'est pas exact.⁸ Certains essais contrôlés ont montré que la douleur chronique non cancéreuse est soulagée à 30–50% sans tolérance à la suite d'une administration prolongée.⁴ La tolérance à certains

effets secondaires comme les nausées et la sédation survient souvent, ce qui est positif.

En clinique, il existe une grande variabilité de dosage des médicaments contre les douleurs chroniques non cancéreuses. Par exemple, 10–200 mg·jour⁻¹ d'amitriptyline, 100–6 000 mg·jour⁻¹ de gabapentine et 10–2 000+ mg·jour⁻¹ de morphine. Le principe général habituellement suivi dans le traitement pharmacologique de la douleur chronique non cancéreuse est qu'une médication doit être amorcée à faible dose et ajustée à un niveau approprié d'analgésie ou jusqu'à ce que surviennent des effets secondaires inacceptables et/ou persistants. Cependant, les médecins préfèrent généralement une manière précise et franche de prescrire et la diversité de dosage peut entraîner une résistance à prescrire. Il arrive couramment que ceux parmi nous qui reçoivent des patients en consultation pour des programmes de traitement de la douleur éprouvent la réticence du médecin de premier recours à prescrire des opioïdes.

Il n'existe pas de preuve que le traitement de longue durée aux opioïdes provoque une toxicité organique majeure⁷ tandis que d'autres analgésiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont responsables de près de 400 décès par année au Canada.⁹ L'effet des opioïdes sur le système immunitaire n'est pas clair.¹⁰ Vainio *et coll.* ont conclu qu'un traitement stable de longue durée aux opioïdes n'influence pas la performance psychomotrice, comme celle de conduire une automobile, de façon telle que cela pourrait la rendre dangereuse.¹¹ Haythornthwaite *et coll.* ont démontré qu'il n'y a pas de détérioration de la fonction cognitive chez des malades qui souffrent de douleurs chroniques non cancéreuses pendant un traitement aux opioïdes à action prolongée. Ils ont aussi montré une amélioration de l'attention soutenue et de la rapidité psychomotrice associées aux douleurs moins intenses avec l'usage d'opioïdes.¹²

Le risque de détournement des opioïdes vers la communauté peut être réduit si les prescripteurs connaissent les modèles caractéristiques de détournement de médicaments et les comportements des patients toxicophiles.⁴ Au Canada, selon les données de 1994, on estime que de 0,006 à 0,07 % des prescriptions d'opioïdes sont falsifiées et que de 0,1 à 0,9 % de tous les opioïdes prescrits sont perdus ou volés.¹³ Les médecins ont aussi une fausse idée tenace qui veut que les sanctions par les instances de contrôle soient fréquentes. Autant que nous sachions, il est extrêmement rare qu'un médecin se soit vu limité dans son droit de prescrire ou qu'il ait perdu son droit de pratique à cause de prescriptions inappropriées d'opioïdes.

Les opioïdes sont réellement sans danger et efficaces dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse et sont souvent associés à l'amélioration de la compétence fonctionnelle et de la qualité de vie. Des obstacles à leur usage doivent être brisés et des idées fausses, réfutées. Les analgésiques opioïdes doivent faire partie d'un programme complet de traitement de la douleur et comporter des composantes physique, psychologique, pharmacologique et comportementale.

References

- 1 *Gilron I, Bailey JM.* Trends in opioid use for chronic neuropathic pain: a survey of patients pursuing enrollment in clinical trials. *Can J Anesth* 2003; 50: 42–7.
- 2 *Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK.* Chronic pain in Canada. A patient survey. 10th World Congress on Pain. San Diego, California, USA. 2002: 93 (abstract).
- 3 *Collett BJ.* Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 133–43.
- 4 *Jovey JD, Ennis J, Gardner-Nix J, et al.* Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 1998; 3: 197–222.
- 5 *Morley-Forster P.* Attitudes towards opioid use for chronic pain – a Canadian physician study. *Pain Res Manage* 2002; 7(Suppl A): 32A (abstract).
- 6 *Watson CPN, Watt-Watson JH.* Treatment of neuropathic pain: focus on antidepressants, opioids and gabapentin. *Pain Res Manage* 1999; 4: 168–78.
- 7 *Portenoy RK.* Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current status. *In: Fields HL, Liebeskind JC (Eds.). Progress in Pain Research and Management. Vol 1., Seattle: IASP Press; 1994: 247–87.*
- 8 *Zenz M, Strumpf M, Tryba M.* Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69–77.
- 9 *Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, et al.* Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 1997; 127: 429–38.
- 10 *Palm S, Lebzien S, Mignat C, Steinmann J, Leimenstoll G, Maier C.* Does prolonged oral treatment with sustained-release morphine tablets influence immune function? *Anesth Analg* 1998; 86: 166–72.
- 11 *Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E.* Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667–70.
- 12 *Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Papagallo M.* Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 185–94.
- 13 *Darke AC, Stewart JH.* Efficacy and abuse potential of opioid analgesics and the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Res Manage* 1999; 4: 104–9.