

Pijncentrum Vitaz maakt zich hard voor bestrijden opioïden crisis

Auteurs: Ali Jerjir MD; Jean-Pierre Van Buyten MD, PhD

INTRODUCTIE

Het streven naar optimale pijnbestrijding heeft de afgelopen jaren helaas geleid tot het liberale gebruik van krachtigste pijnstillers; de opioïden, niet zelden in combinatie met hoge dosissen benzodiazepines en/of antineuropathe medicatie. Vanwege de neiging om pijn tot elke prijs te onderdrukken, krijgen patiënten vaak supra-therapeutische doses van een mengsel van opioïden, benzodiazepinen en gabapentinoïden voorgeschreven. Vanwege de vele risico's van opioïden zoals misbruik, overdosissen, fracturen, cardiovasculaire problemen, ernstige endocrinologische problemen en verkeersongevallen zijn er talrijke sterfgevallen door opioïden te betreuren.

Het risico op verslaving en misbruik van deze moleculen, in een tijdperk van deze zogenaamde opioïde crisis, vraagt om vroegtijdige multidisciplinaire beoordeling van de patiënt en het overwegen van minimaal invasieve behandelingen, waaronder neuromodulatie, voorafgaand aan het gebruik van systemische narcotica bij chronische niet-kankerpijnpatiënten.

Dit moet leiden tot een betere pijnbeheersing, terwijl het risico van afhankelijkheid en misbruik wordt vermeden. Dit verhoogt de kwaliteit van leven en de mate van participatie in de samenleving van deze individuen. Als we deze patiënten actief kunnen houden op de arbeidsmarkt, zullen de initiële kosten van deze therapie, naast de besparingen door het vermijden van vele jaren polyfarmacie, vrij snel door de samenleving worden terugverdiend.

BENZODIAZEPINES

Benzodiazepines en de zogenaamde z-moleculen (zopiclone, zolpidem) worden gekenmerkt door het ontwikkelen van gewenning en afhankelijkheid. Patiënten die deze moleculen gebruiken hebben niet alleen een verhoogd risico om te vallen (met fracturen tot gevolg) of voor het ontwikkelen van cognitieve stoornissen, maar hebben een 4x hoger risico om opioïden te misbruiken. (1,2) Onderzoek wees uit dat preoperatief gebruik van anxiolytica en spierrelaxantia gelinkt is aan een verlengd postoperatief opioïdengebruik. (3)

GABAPENTINOÏDEN

De gabapentinoïden pregabaline en gabapentine worden meer en meer voorgeschreven in de behandeling van neuropathe pijn. Recente data suggereert een potentiëel voor addictie aan deze moleculen, vooral in patiënten met een verhoogde verslavingsgevoeligheid, met een groeiende pool data die misbruik van deze moleculen doet vermoeden omwille van hun eigenschappen om euforie te induceren en voor hun dissociatieve effecten. Er is ook een verhoogde kans op mortaliteit rechtstreeks gelinkt aan de inname van deze medicatie, vooral in combinatie met opioïden. (4) Bovendien hebben gabapentinoïden een hoge Number Needed to Treat (NNT) van 7.2-7.7 om 50% pijnverlichting te bekomen bij de behandeling van neuropathe pijn. (5)

OPIOÏDEN

In de chronische behandeling van niet-kankerpijn hebben opioïden geen bewezen nut, met zelfs sterkte evidentie voor het induceren van schade, vooral bij hoge dosissen. Deze risico's, die dosisafhankelijk lijken te zijn, omvatten misbruik, overdosissen, fracturen, cardiovasculaire problemen, ernstige endocrinologische problemen en verkeersongevallen. (6) De zogezegde zwakke opioïden

zoals tramadol, codeïne en tapentadol kunnen eveneens leiden tot afhankelijkheid. (7, 8, 9, 10, 11) Tramadol lijkt de nieuwe paracetamol geworden te zijn, hetgeen een verontrustende trend is. We moeten kritisch durven kijken naar ons eigen voorschrijfgedrag, want patiënten krijgen deze middelen uiteraard enkel mee uit de apotheek omdat iemand het hen voorschrijft.

We weten bovendien dat de inname van opioïden een negatieve invloed heeft op de outcome van neurostimulatie.

OPIOÏDENCRISES

Er is actueel een opioïden crisis gaande, die begon in de Verenigde Staten, maar die zich over de rest van de (vooral Westerse) wereld spreidde als een olievlek. (2) Een kort opiniestuk uit 1980 in de New England Journal of Medicine door Porter en Jick met als titel "Addiction rare in patients treated with narcotics" wordt algemeen beschouwd als het zaadje waaruit de crisis is gebloeid. (12) De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) introduceerde de pijnladder in 1986 door toenemende aandacht voor adequate pijnbestrijding. Het concept van analgeticagebruik afhankelijk van de pijnintensiteit werd initieel ontwikkeld voor kankerpijn, maar werd geleidelijk aan doorgetrokken naar chronische niet-kankerpijn. Een campagne van de American Pain Society in 1996 introduceerde pijn als de vijfde vitale parameter (naast hartslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur), waardoor er meer aandacht op gevestigd werd. Het probleem escaleerde in Noord-Amerika door de ongeëvenaarde promotie van opioïden op medisch voorschrift. De introductie van de slow release versie van oxycodon zorgde ervoor dat de verkoopscijfers tussen 1996 en 2010 stegen met een waanzinnige factor maal 650. Deze massieve stijging kan slechts gedeeltelijk verklaard worden door de de "pijn als vijfde vitale parameter" campagne. (13) Na 2010 steeg het aantal doden door opioïden in de Verenigde Staten verder, doordat patiënten overschakelden op het goedkopere en zeer beschikbare opiaat heroïne. De top 3 voorgeschreven opioïden in Europa bestaat uit oxycodon, fentanyl en tramadol. De stijging in fentanylconsumptie is vermoedelijk deels te verklaren door het gebruiksgemak van transdermale en transmucosale toedieningsvormen. (14)

CHRONISCHE PIJNPATIËNTEN EN POLYFARMACIE

Patiënten die zich aanmelden bij een pijncentrum hebben meestal reeds verschillende soorten behandelingen ondergaan en nemen helaas vaak hoge dosissen opioïden, niet zelden in combinatie met hoge dosissen benzodiazepines en/of antineuropathe medicatie. Deze cocktail zorgt ervoor dat ze volledig emotioneel afgevlakt worden. Het afbouwen en stoppen van deze medicatie is niet eenvoudig, omdat allerlei onverwerkte problemen uit het verleden naar boven komen wanneer de mist in hun hoofd opklaart. Deze patiënten leven in constante roes en kunnen niet langer actief participeren in de maatschappij, met sociale isolatie en financiële problemen door arbeidsongeschiktheid tot gevolg. Het is daardoor moeilijk om deze patiënten te motiveren om hun medicatiegebruik te temperen, zelfs wanneer interventionele of andere behandelingen aanslaan.

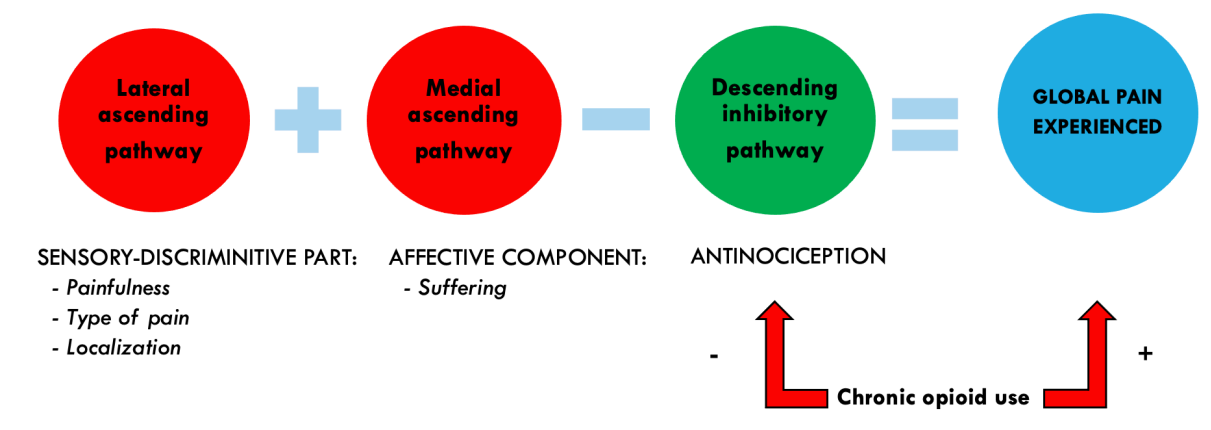
PATHOFYSIOLOGIE VAN CHRONISCH OPIOÏDENGEBRUIK

Pijnervaring is de som van de effecten van twee opstijgende spinothalamische pijnbanen, min het effect van een descenderende pijnbaan. Er is een lateraal opstijgende baan, verantwoordelijk voor het sensorisch-discriminatieve deel van pijn, namelijk de pijnintensiteit, het soort pijn en de localisatie van pijn. De mediaal opstijgende baan is verantwoordelijk voor de verwerking van de affectieve component, die zorgt voor het lijden door de pijn. (15) Als iemand op een feestje, in een vrolijke setting, per ongeluk met een brandende sigaret tegen iemands arm zou komen is de pijnervaring helemaal anders dan wanneer diezelfde persoon vastgebonden zou worden op een stoel en heel traag een sigaret richting diens arm zou zien gaan, zelfs wanneer het fysieke contact ervan met de arm exact hetzelfde zou zijn. Dit verschil komt door de invloed van de mediale baan. De descenderende baan heeft een soort brandweermanfunctie die de spreekwoordelijke vlammen, de pijnsignalen in de opstijgende banen, tracht te blussen en voor antinociceptie zorgt. Mu-receptoren,

waar opioïden maar ook onze lichaamseigen endorfines op inwerken, spelen hierbij een belangrijke rol. (16) De drie banen zijn van belang bij therapeutische aangrijpingspunten voor langdurige pijnverlichting, bvb. doormiddel van neuromodulatie. Chronisch opioïdengebruik legt het descenderende pijnmodulerende systeem plat door de bezetting van mu-receptoren door exogene opioïden, waardoor de vrijzetting van inhiberende neurotransmitters wordt geblokkeerd die signalen in deze opstijgende banen moeten temperen.

Deze descenderende baan omvat het periaqueductale grijs (PAG), rostrale ventromediale medulla (RVM) en de dorsale hoorn van het ruggemerg. Normaal zorgt mu-receptor expressie in deze structuren voor antinociceptie, door de directe excitatie van OFF-cellen in de RVM, wat leidt tot verdere inhibitie van pijnprikkels in het ruggemerg. Veranderingen in deze RVM door chronische opioïdentherapie zorgen voor het ontstaan van hyperalgesie. Mu-receptoren in het PAG spelen een belangrijke rol bij het induceren van tolerantie aan opioïden, met verdere effecten op het verloop van de descenderende baan. (17, 18)

Er is een natuurlijke progressie naar afhankelijkheid van opioïden wanneer het gebruik evolueert van intermitterend naar continu gebruik. Waar opioïden initieel zorgen voor analgesie (verdooving) en euforie, evolueert dit naar steeds hogere dosissen die nodig zijn om hyperalgesie en dysforie te vermijden. Deze dosisescalatie zorgt voor een situatie waarbij de maximale dosis die de behandelende artsen durven voorschrijven niet meer volstaat. Deze patiënten ontwikkelen tolerantie en afhankelijkheid en komen in feite dus in een toestand van chronische ontwenning. De ontwenningverschijnselen induceren hunkering en zoekgedrag. (19)



Afbeelding: Invloed op de globale pijn met toename van de pijn bij chronisch opioïdengebruik.

MINIMAAL INVASIEVE LANGETERMIJNSBEHANDELINGEN VOOR CHRONISCHE PIJN

In plaats van symptomen te onderdrukken met farmaca is het belangrijk om de oorzaak van pijn aan te pakken, inclusief mobilisatie/revalidatie van gedeconditioneerde patiënten en psychotherapie/cognitieve gedragstherapie bij patiënten met acute of chronische stressoren die hun pijn beïnvloeden. Er zijn allerhande soorten infiltraties mogelijk in pijncentra, voor een oorzakelijke dan wel symptomatische behandeling van uiteenlopende pijnsyndromen. Zo kunnen epidurale infiltraties nuttig zijn bij discoradiculaire of neuroforaminale conflicten, continue radiofrequente behandelingen van de sensorische innervatie van artrotische facetgewrichten, gepulseerde radiofrequentie van het dorsal root ganglion (DRG) van fibrotische zenuwwortels,... In het huidige algoritme van chronische therapieresistente pijn, ondanks bovenstaande maatregelen en behandelingen, komen opioïden om onbegrijpelijke redenen lager op de ladder voor dan neuromodulatie. Uiteraard verdienen de minst invasieve en oorzakelijke behandelingen de voorkeur op invasievere en/of zuiver symptomatische therapieën.

NEUROSTIMULATIE VOOR NEUROPATHE/NOCIOPLASTISCHE PIJN

De superioriteit van ruggemergstimulatie (spinal cord stimulatie of SCS) ten opzichte van conventionele medische behandelingen, waaronder medicatie, ter aanpak van een persisterend spinale pijn syndroom (PSPS) werd uitvoerig bewezen. (20, 21, 22) Na implantatie kan SCS het opioïdengebruik stabiliseren of zelfs verminderen. (22, 23, 24, 25, 26, 27) We weten echter ook dat de inname van opioïden een negatieve invloed heeft op de outcome van neurostimulatie. De resultaten van SCS zijn beter als patiënten reeds voor de proef opioïdenvrij zijn. (27) Het risico op explantatie van SCS materiaal is rechtstreeks gelinkt aan polyfarmacie en de dagelijkse dosis van opioïden, uitgedrukt in Mean Morphine Equivalent (MME, of de equivalente dagdosis uitgedrukt in mg morfine). (28) Dit werd ook bewezen voor andere soorten neurostimulatie, zoals occipitale stimulatie (ONS of occipitale nerve field stimulatie). (29) Verschillende soorten neurostimulatie worden heden ten dage wereldwijd succesvol gebruikt in de behandeling van allerlei neuropathe pijnsyndromen. Zo kan SCS niet alleen voor PSPS zinvol zijn, maar ook voor de behandeling van een chronisch complex regionale pijnsyndroom (CRPS). (26) DRG-stimulatie wordt eveneens met succes gebruikt in de behandeling van CRPS, maar ook bijvoorbeeld bij de aanpak van chronische focale neuropathe pijn. (31, 32, 33) Perifere zenuwstimulatie wordt met goede resultaten uitgevoerd bij allerhande chronische focale neuropathe pijnsyndromen, inclusief chronische ondraaglijke hoofd- en aangezichtspijnen. Stimulatie van ganglia uit het trigeminocervicale complex, een functionele eenheid die een belangrijke rol speelt bij allerlei hoofd- en aangezichtspijnsyndromen, is eveneens een mogelijkheid. (30) Andere indicaties die gunstig reageren op neurostimulatie zijn onder meer een pijnlijke diabetische perifere neuropathie, ischemische rustpijn, etc. (34, 35) De hoge initiële kost van deze therapiën heeft ertoe geleid dat beleidsmakers reeds lange tijd weigerachtig staan om deze terug te betalen, hoewel de langetermijns kosteneffectiviteit van de verschillende neurostimulatievormen intussen veelvuldig werd bewezen. (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42) In België zijn enkel SCS voor PSPS type 2 (na rug- of nekchirurgie) en DRG stimulatie voor CRPS van de onderste ledematen terugbetaalde indicaties.

INTRATHECALE MORFINEPOMP VOOR ANDERE NIET-KANKERPIJN

Intrathecale pompen voor de behandeling van kankerpijn werden geïntroduceerd in 1981. (43) De lange termijnsvoordelen van de toediening van opioïden rechtstreeks in het cerebrospinale vocht werden bewezen voor allerhande chronische pijncondities, inclusief chronische niet-kankerpijn. Dosis-gerelateerde bijwerkingen zoals bij systemische opioïden komen geregeld voor. Endocrinologische stoornissen, met in de eerste plaats een onderdrukking van de hormonale as, zijn de reden dat deze therapie relatief gecontraïndiceerd is bij jongere patiënten. (44) Een trend bij intrathecale morfinetherapie is microdosing. Hiervoor worden patiënten eerst gedetoxt van systemische opioïden, waarna een periode van abstinentie volgt om terug naar een opioïdenaïeve status te gaan. Vervolgens wordt intrathecale morfine aan microgram range dagdosissen opgestart, waarbij een uniforme lage startdosis en concentratie kan gebruikt worden. (45, 46) Voordelen zijn minder (uitgesproken) bijwerkingen, minder risico bij (her)programmeringsfouten, maar vooral het vermijden van de vorming van granuloma's ter hoogte van de tip van de catheter. Granulomavorming is een zeldzame doch ernstige complicatie die tot verlamming kan leiden, waar zowel een hoge dagdosis als hoge concentratie morfine aan bijdragen. (46, 47)

ACTIEVE DETOXIFICATIE VOORAFGAAND AAN NEUROMODULATIE (49)

Een relatief snelle detoxificatie is niet voor elke patiënt geschikt, maar aan de andere kant heeft een langzame reductie van opioïden tot nul in de thuissituatie als nadeel dat de patiënt deze verslavende moleculen moet stoppen in de omgeving waar ze ze vaak hebben gebruikt. jarenlang, met een grotere kans op terugval als ze een persoonlijke tegenslag ervaren. Een goed detoxificatieprotocol voor opioïden moet verschillende doelen bereiken bij het herstel van een patiënt. Vooreerst het elimineren van de fysieke afhankelijkheid van opioïde medicijnen; ten tweede, de pijn van ontwenning verminderen of verlichten; ten derde elk ander medisch probleem aanpakken; en tot slot terugval te

voorkomen. In een recente pilotstudie van actieve detox vóór neuromodulatie werd de haalbaarheid en veiligheid van een gestandaardiseerd opioïde detoxificatieprotocol in een multidisciplinaire setting bevestigd. Afhankelijk van de dagelijkse dosis in MME, inclusief de “minor” opioïden, werden patiënten opgenomen in het ziekenhuis (≥ 90 mg MME) gevolgd door een ambulante deel van het protocol, of kregen ze alleen dit ambulante deel (< 90 mg MME).

Psychological assessment + education		
<i>In-hospital part</i>		
Psychological support and coaching	STOP opioids + benzodiazepines	
	IV fluid depending on oral intake: - sufficient: saline 20 ml/h - low: balanced crystalloids at higher rate	
	IV paracetamol 15 mg/kg 4dd IV diclofenac 1 mg/kg 2dd	
	Dilute clonidine 1200 µg with saline to a total of 48 ml	
	START IV drip 2 ml/h	
	Decrease daily dose by 150 µg/d until stop	
	Pause drip if symptomatic hypotension or HR < 40 bpm	
	Restart drip at 1 ml/h until normal hemodynamic parameters	
	Decrease daily dose by 300 µg/d if needed	
	Fluid challenge if hypotension without bradycardia	
	Discharge after 8 days	
	<i>Out-clinic part</i>	
	PO Compounded clonidine 25 µg per capsule 3dd until 3 weeks after stop	
	(In case of Restless Legs Syndrome: PO clonazepam 1 or 2 mg/d)	
(If high doses of benzodiazepines: PO clorazepate 15 mg/d)		

Afbeelding: Detoxificatieschema dat veilig en efficiënt werd bevonden, zoals het gepubliceerd werd in Neuromodulation.

PSYCHOLOGISCHE ONDERSTEUNING

Patiënten werden geïnformeerd over de voor- en nadelen van een dergelijke detoxificatie. Een dagelijkse follow-up door de pijnartsen en toegewijde pijnpsychologen was een eerste vereiste. Voorafgaand aan het detoxificatieprogramma waren er meerdere sessies gepland met toegewijde pijnpsychologen, waarbij gebruik werd gemaakt van motiverende en coachende technieken. De eerste sessie was gericht op de verwachtingen en doelen van een patiënt. Dit werd gevolgd door educatieve sessies over ontwenningssverschijnselen, bijwerkingen van medicatie, de principes van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie en de mogelijkheid van een tijdelijke toename van pijnintensiteit. Tijdens de ziekenhuisopname waren de dagelijkse sessies gericht op deze educatieve onderwerpen en werd het ambulante deel na de opname besproken. De hoeksteen van het omgaan met de ambulante situatie was gebaseerd op het identificeren en interpreteren van triggers en alternatieven. Tijdens deze sessies werden ook herstelstrategieën met betrekking tot terugval en mislukkingen besproken. Intrinsieke motivatie van deze patiënten is erg belangrijk en het primaire doel/beloning zou niet de proef met neuromodulatie moeten zijn, maar het herwinnen van de controle over hun leven door hun afhankelijkheid van deze gevaarlijke en verslavende moleculen te overwinnen.

CONCLUSIE

Het streven naar optimale pijnbestrijding heeft helaas geleid tot het liberale gebruik van de krachtigste pijnstillers, de opioïden. Vanwege de neiging om pijn tot elke prijs te onderdrukken, krijgen patiënten vaak suprathérapeutische doses van een mengsel van opioïden, benzodiazepinen en

gabapentinoïden voorgeschreven. Tegenwoordig zijn talrijke sterfgevallen door opioïden te betreuren. Het risico op verslaving en misbruik van deze moleculen, in een tijdperk van de zogenaamde opioïde crisis, vraagt om vroege multidisciplinaire beoordeling van de patiënt en het overwegen van minimaal invasieve behandelingen, waaronder neuromodulatie, voorafgaand aan het gebruik van systemische narcotica bij chronische niet-kankerpijnpatiënten. Dit moet leiden tot een betere pijnbeheersing, terwijl het risico op afhankelijkheid en misbruik wordt vermeden. Als we deze patiënten actief kunnen houden op de arbeidsmarkt, zullen de initiële kosten van deze therapie, naast de besparingen door het vermijden van vele jaren polyfarmacie, vrij snel door de samenleving worden terugverdiend. Dit verhoogt ook de kwaliteit van leven en de mate van participatie in de samenleving van deze individuen.

REFERENTIES

1* Seldenrijk A, Vis R, Henstra M, et al. Aandacht voor bijwerkingen van benzodiazepinen is belangrijk: een systematisch overzicht [Systematic review of the side effects of benzodiazepines]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;161:D1052.

2* Morley KI, Ferris JA, Winstock AR, Lynskey MT. Polysubstance use and misuse or abuse of prescription opioid analgesics: a multi-level analysis of international data. *Pain.* 2017;158(6):1138-1144. doi:10.1097/j.pain.0000000000000892

3* Labaran L, Aryee JNA, Bell J, et al. Opioids and Spinal Cord Stimulators: Pre- and Postoperative Opioid Use Patterns and Predictors of Prolonged Postoperative Opioid Use. *Neurospine.* 2020;17(1):246-253. doi:10.14245/ns.1938308.154

4* Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs.* 2016;30(7):647-654. doi:10.1007/s40263-016-0359-y

5* Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0

6* 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(4):276-286. doi:10.7326/M14-2559

7* Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;211(4):457-466. doi:10.1007/s00213-010-1919-3

8* Nielsen S, MacDonald T, Johnson JL. Identifying and treating codeine dependence: a systematic review. *Med J Aust.* 2018;208(10):451-461. doi:10.5694/mja17.00749

9* Van Hout MC, Norman I, Rich E, Bergin M. Experiences of Codeine Use, Misuse and Dependence: Application of Liese and Franz's Cognitive Developmental Model of Substance Abuse. *Behav Cogn Psychother.* 2017;45(3):238-252. doi:10.1017/S1352465817000030

10* Mukherjee D, Shukla L, Saha P, et al. Tapentadol abuse and dependence in India. *Asian J Psychiatr.* 2020;49:101978. doi:10.1016/j.ajp.2020.101978

11* Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, et al. Assessment of Tapentadol API Abuse Liability With the Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance System. *J Pain.* 2018;19(4):439-453. doi:10.1016/j.jpain.2017.11.007

12* Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980;302(2):123. doi:10.1056/nejm198001103020221

13* Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? [The American opioid overdose crisis: A threat for France?]. *Rev Med Interne*. 2019;40(6):389-394. doi:10.1016/j.revmed.2018.10.389

14* Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1324-1334. doi:10.1111/bcp.13564

15* Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci*. 2005;21(11):3133-3142. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04098.x

16* Tobaldini G, Sardi NF, Guilhen VA, Fischer L. Pain Inhibits Pain: an Ascending-Descending Pain Modulation Pathway Linking Mesolimbic and Classical Descending Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2019;56(2):1000-1013. doi:10.1007/s12035-018-1116-7

17* Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(7):565-575. doi:10.1038/nrn1431

18* Lueptow LM, Fakira AK, Bobeck EN. The Contribution of the Descending Pain Modulatory Pathway in Opioid Tolerance. *Front Neurosci*. 2018;12:886. Published 2018 Nov 27. doi:10.3389/fnins.2018.00886

19* Ballantyne JC. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1769-1778. doi:10.1213/ANE.0000000000002500

20* Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-188. doi:10.1016/j.pain.2007.07.028

21* Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63(4):762-770. doi:10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9

22* Rigoard P, Basu S, Desai M, et al. Multicolumn spinal cord stimulation for predominant back pain in failed back surgery syndrome patients: a multicenter randomized controlled trial. *Pain*. 2019;160(6):1410-1420. doi:10.1097/j.pain.0000000000001510)

23* Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T. Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med*. 2014;15(3):347-354. doi:10.1111/pme.12294

24* Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2015;123(4):851-860. doi:10.1097/ALN.0000000000000774

25* Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Carganillo R, et al. 10 kHz SCS therapy for chronic pain, effects on opioid usage: Post hoc analysis of data from two prospective studies. *Sci Rep.* 2019;9(1):11441. Published 2019 Aug 7. doi:10.1038/s41598-019-47792-3

26* Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain.* 2005;9(4):363-373. doi:10.1016/j.ejpain.2004.09.003

27* Gee L, Smith HC, Ghulam-Jelani Z, et al. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Pain Reduces Opioid Use and Results in Superior Clinical Outcomes When Used Without Opioids. *Neurosurgery.* 2019;84(1):217-226. doi:10.1093/neuros/nyy065

28* Sharan AD, Riley J, Falowski S, et al. Association of Opioid Usage with Spinal Cord Stimulation Outcomes. *Pain Med.* 2018;19(4):699-707. doi:10.1093/pm/pnx262

29* Paemeleire K, Van Buyten JP, Van Buynder M, et al. Phenotype of patients responsive to occipital nerve stimulation for refractory head pain. *Cephalalgia.* 2010;30(6):662-673. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.02022.x

30* Antony AB, Mazzola AJ, Dhaliwal GS, Hunter CW. Neurostimulation for the Treatment of Chronic Head and Facial Pain: A Literature Review. *Pain Physician.* 2019;22(5):447-477.

31* Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Pract.* 2015;15(3):208-216. doi:10.1111/papr.12170

32* Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract.* 2017;17(4):533-545. doi:10.1111/papr.12513

33* Deer TR, Hunter CW, Mehta P, et al. A Systematic Literature Review of Dorsal Root Ganglion Neurostimulation for the Treatment of Pain. *Pain Med.* 2020;21(8):1581-1589. doi:10.1093/pm/pnaa005

34* van Beek M, Geurts JW, Slagen R, et al. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(1):32-38. doi:10.2337/dc17-0983

35* Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation.* 2014;17(6):515-550. doi:10.1111/ner.12208

36* Taylor RS, Taylor RJ, Van Buyten JP, Buchser E, North R, Bayliss S. The cost effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(4):370-378. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.09.009

37* Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med.* 2013;14(11):1631-1649. doi:10.1111/pme.12146

38* Mekhail N, Deer TR, Poree L, et al. Cost-Effectiveness of Dorsal Root Ganglion Stimulation or Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Neuromodulation.* 2021;24(4):708-718. doi:10.1111/ner.13134

39* Niyomsri S, Duarte RV, Eldabe S, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations Reporting the Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation. *Value Health*. 2020;23(5):656-665. doi:10.1016/j.jval.2020.02.005

40* Pietzsch JB, Garner A, Gaul C, May A. Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic cluster headache: a model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *J Headache Pain*. 2015;16:530. doi:10.1186/s10194-015-0530-8

41* Mekhail NA, Aeschbach A, Stanton-Hicks M. Cost benefit analysis of neurostimulation for chronic pain. *Clin J Pain*. 2004;20(6):462-468. doi:10.1097/00002508-200411000-00012

42* Hoelscher C, Riley J, Wu C, Sharan A. Cost-Effectiveness Data Regarding Spinal Cord Stimulation for Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42 Suppl 14:S72-S79. doi:10.1097/BRS.0000000000002194

43* Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(8):516-520.

44* Kleinmann B, Wolter T. Intrathecal Opioid Therapy for Non-Malignant Chronic Pain: A Long-Term Perspective. *Neuromodulation*. 2017;20(7):719-726. doi:10.1111/ner.12617

45* Grider JS, Harned ME, Etscheidt MA. Patient selection and outcomes using a low-dose intrathecal opioid trialing method for chronic nonmalignant pain. *Pain Physician*. 2011;14(4):343-351.

46* Wilkes DM, Orillosa SJ, Hustak EC, et al. Efficacy, Safety, and Feasibility of the Morphine Microdose Method in Community-Based Clinics. *Pain Med*. 2018;19(9):1782-1789. doi:10.1093/pm/pnx132

47* Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Baker C, Ashford RL. Intrathecal granuloma formation as result of opioid delivery: systematic literature review of case reports and analysis against a control group. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):577-584. doi:10.1016/j.clineuro.2011.12.007

48* Duong S, Bravo D, Todd KJ, Finlayson RJ, Tran Q. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. *Traitement du syndrome douloureux régional complexe : étude systématique actualisée et synthèse narrative*. *Can J Anaesth*. 2018;65(6):658-684. doi:10.1007/s12630-018-1091-5

49* Jerjir A, Goudman L, Van Buyten JP, et al. Detoxification of Neuromodulation Eligible Patients by a Standardized Protocol: A Retrospective Pilot Study [published online ahead of print, 2021 Mar 16]. *Neuromodulation*. 2021;10.1111/ner.13384. doi:10.1111/ner.13384