



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 6 december 2018

Het rationeel gebruik van de opioiden bij chronische pijn



Juryrapport
Korte tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, T. CHRISTIAENS, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, F. DEMEULENAERE, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, A. DUPONT, J. GERARD, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, N. MAVROUDAKIS, T. POELMAN, R. RADERMECKER, A. SANTI, A. SMITS, E. SOKOL, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter (Deskundige): G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: R. FONTAINE

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: A. BAITAR, G. GOESAERT, N. MORTIER, A. VAN MEERHAEGHE

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Leden CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

Bibliografiegroep

BCFI + Leescomité (A. CRISMER (ULg), E. CROMBEZ (Ugent), E. VAN LEEUWEN (Ugent), A. VAN MEERHAEGHE (CHU Charleroi))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, G. GOESAERT, N. MORTIER, E. VAN LEEUWEN)

Deskundigen (sprekers)

L. DECOUTERE, E. DE MOOTER, G. DOM, P. DUQUENNE, M.-E. FAYMONVILLE, B. LE POLAIN DE WAROUX, B. MORLION

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

6 december 2018

Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn

Juryrapport Korte tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Virginie Bedoret (huisarts)
Vincent Brouillard (specialist)
Jean Colin (huisarts)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Marleen Moeremans (specialist)
Quentin Verwacht (specialist) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Steven Brabant
Thomas De Grootte

Vertegenwoordigers van de apothekers

Dieter De Meestere
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Susan Broekmans
Nadine Chard'homme
Els De Reuwe

Vertegenwoordiger van het publiek

Eddy Claes

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING.....	2
<i>i.1. Methodologie van de consensus-vergadering</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Overzicht van de specialiteiten</i>	<i>6</i>
BESLUITEN	7
1. <i>Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden?.....</i>	<i>7</i>
2. <i>Welke belangrijke verschillen moet men onderscheiden in de aanpak van acute pijn en chronische pijn, meer specifiek met betrekking tot farmacologische behandelingen (algemene principes)?</i>	<i>9</i>
3. <i>Wat is de plaats van een behandeling door middel van opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn?</i>	<i>10</i>
3.1. <i>De bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn</i>	<i>10</i>
3.2. <i>De plaats van opioïden</i>	<i>10</i>
4. <i>Wat is de doeltreffendheid van de verschillende opioïden en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn die behandeld moet worden?</i>	<i>12</i>
5. <i>Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende opioïden in omstandigheden van chronische pijn?.....</i>	<i>13</i>
5.1. <i>Algemeen</i>	<i>13</i>
5.2. <i>Specifieke productgebonden ongewenste effecten</i>	<i>14</i>
6. <i>Bestaan er specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden? Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?</i>	<i>16</i>
6.1. <i>Contra-indicaties</i>	<i>16</i>
6.1.1. <i>Risico's van farmacologische interacties</i>	<i>16</i>
6.1.2. <i>Risico's van middelenmisbruik of verslaving</i>	<i>16</i>
6.1.3. <i>Comorbiditeiten</i>	<i>16</i>
6.2. <i>Galenische vorm: effect.....</i>	<i>17</i>
7. <i>Noodzaken sommige patiëntenpopulaties bijzondere aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten)?.....</i>	<i>18</i>
7.1. <i>Patiënten met leverinsufficiëntie</i>	<i>18</i>
7.2. <i>Patiënten met verminderde nierfunctie</i>	<i>19</i>
7.3. <i>Ouderen</i>	<i>20</i>
7.4. <i>Adolescenten.....</i>	<i>21</i>
8. <i>Welke voorzorgsmaatregelen moeten worden nageleefd en welke opvolging (monitoring van optreden van tolerantie en hyperalgesie aan opioïden) is noodzakelijk voor de verschillende opioïden? Bestaan er hieromtrent verschillen tussen de verschillende opioïden?.....</i>	<i>22</i>
9. <i>In welke klinische omstandigheden (klinische syndromen) bestaat er een indicatie voor uitvoering van een opioïdrotatie?</i>	<i>24</i>
10. <i>In welke situaties / indicaties is een « deprescribing » van de opioïden aangewezen en onder welke modaliteiten moet dit worden uitgevoerd?.....</i>	<i>25</i>
11. <i>Hoe worden de preventie, de detectie en de behandeling van opioïd-abusus het best georganiseerd?</i>	<i>26</i>
ALGEMEEN BESLUIT.....	28

Gebruikte afkortingen

AUC	Area Under the Curve
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BPI	Brief Pain Inventory
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CNKP	Chronische niet-kankerpijn
COPD	Chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRPS	Complex regionaal pijn syndroom (Complex regional pain syndrome)
EBM	Evidence-Based Medicine
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	International Association for the Study of Pain
mg	Milligram ($10^{-3}g$)
mL	Milliliter ($10^{-3}L$)
MME	Morphine milligram equivalent
NNT	Number needed to treat
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SF-36	Short form health survey (36 items)
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
TD	Transdermaal
TDS	Transdermaal systeem
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie (WHO - World Health Organization)

Inleiding

Op donderdag 6 december 2018 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn.

Deze consensusvergadering is de veertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Deze jubileum-consensusvergadering zal zich, zoals hierboven gesteld, richten op het gebruik van opioïden bij chronische pijnklachten. Pijn is wereldwijd de belangrijkste reden om advies van een arts in te winnen. Hierbij dient een onderscheid gemaakt te worden tussen acute pijn (duur van minder dan 3 maanden) en chronische pijn (duur langer dan 3 maanden). Epidemiologische gegevens duiden aan dat er in ons land maar liefst 980.000 chronischepijnpatiënten zijn die een medische opvolging nodig hebben. Chronische pijnklachten vergen een totaal verschillende aanpak dan meer acute pijnklachten. De laatste decennia is het gebruik van opioïden sterk toegenomen in het kader van chronische pijnsyndromen. De laatste tijd worden echter in toenemende mate vragen gesteld rond de wetenschappelijke motivatie van dit stijgend gebruik. De term opioïd-epidemie is wellicht voor niemand onbekend.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot het gebruik van de opioïden in het kader van chronische pijn. De behandeling en aanpak van acute pijn wordt buiten beschouwing gelaten. Ander analgetica (zoals NSAID's of paracetamol), alsook de adjuvantia worden eveneens buiten beschouwing gelaten. Deze farmaca zullen in een volgende consensusvergadering meer uitgebreid aan bod komen. Deze consensusvergadering zal starten met een overzicht van het gebruik van de sterke opioïden. Vervolgens zal de pathofysiologie van chronische pijn uitgelegd worden aangezien dit de basis vormt voor een rationele farmacologische benadering. Vervolgens zal de werkzaamheid van de opioïden bij chronische pijn beschreven worden, en dit in uiteenlopende specifieke populaties. Tevens zal het ongewenste effectenprofiel van de opioïden in verschillende condities in beschouwing genomen worden. Gezien chronisch gebruik van opioïden kan leiden tot specifieke ongewenste effecten, zoals opioïd-geïnduceerde hyperalgesie, dienen de artsen voldoende kennis te hebben over rotatie van opioïden, afbouw van opioïd-behandeling en switch naar andere behandelingsopties. Dit komt derhalve ook uitgebreid aan bod. Tenslotte wordt ook aandacht besteed aan de detectie, aanpak en opvolging van verslavingssyndromen.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op zeer veel artsen van andere medische specialismen, zoals neurologen, chirurgen, gastro-enterologen, reumatologen, geriateren en vele anderen. Maar ook vele paramedici zullen zich aangesproken voelen door dit onderwerp. Hierbij wordt een verbetering van de samenwerking tussen de voorschrijvers van opioïden en alle andere zorgverleners in de chronische pijnsyndromen nagestreefd.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).
Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De **methodologie** gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografiegroep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence-Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 6 december 2018. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 6 december 2018 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden?

Op dit ogenblik is er geen eenduidige consensus over de definitie van pijn, maar in de medische wereld wordt de definitie van de International Association for the Study of Pain (IASP) het meest gebruikt. Volgens de IASP-definitie is pijn "...een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging". Uit deze definitie blijkt duidelijk dat pijn meer is dan alleen een zuiver gevoelsmatige ervaring, maar ook altijd een emotionele impact heeft.

De laatste decennia is echter ook duidelijker geworden dat pijn een multidimensioneel bio-psycho-sociaal fenomeen is en dat de huidige definitie onvoldoende rekening houdt met de moderne inzichten. Daarom werd recent aandacht gevraagd om de definitie te herzien en een eerste voorstel geformuleerd dat rekening houdt met de verschillende dimensies van pijn, namelijk "pijn is een zorgwekkende ervaring, die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging, met sensorische, emotionele, cognitieve en sociale componenten". De auteurs stellen dat klinische pijn altijd méér is dan enkel een "onplezierige ervaring".

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd.

Chronische pijn wordt gedefinieerd als "Pijn die langer dan 3 maanden bestaat". Alhoewel de termijn van 3 maanden eerder arbitrair werd vastgelegd, is deze definitie helder en operationeel bruikbaar. Voor klinisch onderzoek is eerder een termijn van 6 tot zelfs 12 maanden gangbaar. Een minder operationele definitie luidt: "Pijn die langer blijft bestaan dan de verwachte hersteltijd". Bij chronische pijn gaat de correlatie tussen eventuele oorspronkelijke weefselschade en de huidige pijnklachten verloren.

Pijnsyndromen kunnen op verschillende manieren beschreven en ingedeeld worden: op basis van de tijdsduur (acuut, chronisch), het onderliggende mechanisme (nociceptief, neuropathisch, nociplastisch), de relatie tot orgaansystemen (bijv. musculoskeletaal, visceraal), aandoeningen (bijv. kankerpijn, niet-kankerpijn) of medische behandelingen (bijv. postoperatief, postchemotherapie). Chronische pijn bij kankerpatiënten is niet altijd pijn als gevolg van de kanker zelf, maar ook chronische pijn veroorzaakt door de pathologie of de behandeling ervan. Ze moet op dezelfde manier worden onderzocht als andere chronische pijnsyndromen.

Vanuit mechanistisch standpunt kunnen drie pijntypes onderscheiden worden: nociceptieve, neuropathische en nociplastische pijn.



Nociceptieve pijn (weefselpijn) ontstaat ten gevolge van een rechtstreekse stimulatie van de nociceptoren (pijnreceptoren) door schadelijke prikkels. Dit kunnen mechanische, chemische of thermische stimuli zijn. Indien deze pijn ontstaat ter hoogte van de pijnreceptoren in de huid, de botten, de spieren of het tussenliggend weefsel, spreken we van *somatische pijn*. Ook ter hoogte van de holle organen zoals de maag, het darmstelsel, het hart en de urineleiders bevinden zich pijnreceptoren. Pijn in deze organen wordt *viscerale pijn* genoemd. Samenvattend kunnen we dus stellen dat nociceptieve pijn ontstaat door de prikkeling van het normale waarschuwingssysteem.

Hiertegenover staat de neuropathische pijn, beter gekend als zenuwpijn. Deze pijn ontstaat na beschadiging van de zenuwen, het ruggenmerg of de hersenen. We spreken dus niet meer over een normaal waarschuwingproces. Typische voorbeelden van zenuwpijn zijn een brandende pijn na het doormaken van gordelroos, pijnlijk brandende voeten bij diabetici, aanrakingspijn na een ongeval of een operatie, blijvende ischiaspijn na een discushernia, enz. Zenuwpijn evolueert meestal naar een chronisch pijnprobleem en kan in vele gevallen niet genezen worden.

Over het laatste derde mechanistische pijntype, nociplastische pijn, bestaat tot op vandaag nog veel discussie. Soms liggen de wetenschappelijke, medische opvattingen zelfs lijnrecht tegenover elkaar. Getuige hiervan zijn de verschillende termen die over de laatste jaren door elkaar gebruikt werden: functionele pijn, dysfunctionele pijn, centraal overgevoeligheidssyndroom. De IASP kwam pas eind 2017 tot een formele beslissing over de terminologie en koos voor de term “nociplastische pijn”. Nociplastische pijn is pijn die ontstaat door veranderingen in nociceptieve processen (pijnzin) terwijl geen bewijs gevonden wordt voor activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli of een ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem. Met andere woorden: pijnsyndromen die geen mechanistische kenmerken vertonen van nociceptieve of neuropathische pijn.



2. Welke belangrijke verschillen moet men onderscheiden in de aanpak van acute pijn en chronische pijn, meer specifiek met betrekking tot farmacologische behandelingen (algemene principes)?

Bij acute pijn is er vanuit mechanistisch standpunt in vele gevallen sprake van nociceptieve inflammatoire pijn. Zelfs zeer acute neuropathische pijnen kunnen ook inflammatoire pijncomponenten hebben. Bij nociceptieve-inflammatoire pijnmechanismen zijn klassieke analgetica relatief goed werkzaam en kunnen zowel niet-opioïde alsook opioïde analgetica gebruikt worden. De Number Needed to Treat (NNT) bewegen zich tussen 1,5 en 2,5 (heel effectief). Tot de niet-opioïde analgetica behoren paracetamol, anti-inflammatoire farmaca en natriummetamizol. Opioïde analgetica zijn bij acute pijn slechts geïndiceerd bij matige tot hevige pijn die onvoldoende reageert op niet-opioïde pijnstillers.

Een adequate en indien nodig multimodale behandeling van acute pijn is belangrijk teneinde evolutie naar chronische pijn te voorkomen.

Chronische pijn is nog meer dan acute pijn een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische, psychologische en sociale factoren. Vanuit mechanistisch standpunt is chronische pijn bijna altijd een gemengde vorm met verschillende pijncomponenten. De graad van chroniciteit gaat gepaard met toename van nociplastische pijn, maladaptieve neuroplasticiteit en cognitieve stoornissen. In deze gevallen is een multidisciplinaire en multimodale behandelstrategie aangewezen. De farmacotherapie maakt slechts een onderdeel uit van de multimodale aanpak van chronische pijn. Bij chronische pijn is de werkzaamheid van de klassieke pijnstillers beduidend lager dan bij acute pijn en bewegen zich de NNT's tussen 4 en 8 (weinig effectief).

Verschillende deskundigen verwijzen naar het belang dat de meeste patiënten met chronische pijn tot de nociplastische groep kunnen gerekend worden. De jury sluit zich aan bij de expert opinion dat opioïden bij deze patiëntenpopulatie slechts een beperkte plaats hebben. (*Sterke aanbeveling*)

“Our mistake is to treat chronic pain as it were acute or end of life pain” - J. Ballantyne BMJ 2016



3. Wat is de plaats van een behandeling door middel van opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn?

3.1. De bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn

De jury sluit zich aan bij de meeste geselecteerde richtlijnen die kort of meer gedetailleerd het belang bespreken van de bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn en waarbij gesteld wordt dat pijn beoordeeld moet worden binnen de context van psychologische, sociale en mentale aspecten. De jury volgt de redenering van de deskundige dat de bio-psycho-sociale benadering primordiaal is in de aanpak van chronische pijn en dat de toepassing ervan meer plaats zou moeten krijgen. Daarom moeten artsen voldoende tijd kunnen voorzien voor het gesprek met de patiënt. Aanpassing van de huidige financieringswijzen is hiervoor aangewezen. (*Expert opinion*) Ook moet eerst de bio-psycho-sociale benadering en de niet-opioïde pijnstilling maximaal worden aangewend vooraleer opioïde pijnstilling wordt overwogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Deze visie moet een belangrijk onderdeel van de opleiding van toekomstige artsen uitmaken. In de literatuurstudie zijn geen studies te vinden rond de optimale niet-opioïde behandeling van chronische pijn. De jury beveelt dan ook aan om in toekomstige studies meer aandacht te schenken aan niet-opioïde farmacologische en niet-farmacologische behandeling van chronische pijn.

De jury meent dat focus op pijnvermindering niet het belangrijkste doel kan zijn in de aanpak van chronische pijn, maar vooral het optimaliseren van het functioneren en de levenskwaliteit. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) De jury adviseert in dat kader het gebruik van multidimensionale meetinstrumenten, zoals o.a. de [BPI](#) en de [SF-36](#). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury volgt de richtlijnen die een sterke voorkeur weergeven voor optimalisatie van niet-opioïde farmacotherapie en niet-farmacologische therapie aanbevelen voor patiënten met chronische pijn, eerder dan een poging met opioïden te ondernemen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

3.2. De plaats van opioïden

De jury sluit zich aan bij het standpunt van de deskundige en stelt dat, net als voor alle andere geneesmiddelen, therapeutische zorgvuldigheid geboden is bij opioïden in de indicatiestelling, de selectie en de opvolging van patiënten.

Ook hebben opioïden een erg beperkte plaats in de multimodale behandeling van bepaalde chronische pijnsyndromen, maar zelfs dan zijn ze meestal niet de eerste keuze. De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen (langer dan drie maanden) ontbreekt.

De jury stelt dat een poging met opioïden eventueel nog kan voorgesteld worden bij patiënten met persisterende problematische pijn ondanks geoptimaliseerde niet-opioïde therapie. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)



De jury volgt de richtlijnen eveneens als ze benadrukken dat de mogelijke risico's en voordelen beoordeeld moeten worden bij het opstarten van een behandeling die het langetermijngebruik van opioïden omvat. Voor de beoordeling van winst moet de duidelijke verbetering van pijn en functioneren worden vastgesteld. Indien deze winst niet wordt vastgesteld, moet de poging met opioïden niet worden voortgezet. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De aanbeveling voor opioïden gemaakt in de WGO-pijntrapladder is vooral gebaseerd op de pijnintensiteit, nauwelijks op het pijnmechanisme en helemaal niet op functionaliteit. De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige dat de WGO-richtlijn (1986) ongeschikt is voor de behandeling van de talrijke kankeroverlevers en oncologische patiënten met “stable disease”, laat staan voor patiënten met nociplastische pijnmechanismen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De beslissing om opioïden op te starten bij neuropathische pijn *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)* mag enkel overwogen worden als andere multimodale strategieën uitgeput zijn en wordt best enkel doorgevoerd door medische specialisten in de behandeling van chronische pijn met expertise terzake *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*.

Omwille van de complexiteit en individualiteit van chronische pijn moet het opstarten van een opioïd steeds op individueel niveau benaderd worden. Hierbij zijn een zorgvuldige selectie en regelmatige evaluatie van de patiënt primordiaal. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Bij de selectie moeten de individuele doelstellingen gedocumenteerd worden, risicofactoren voor ongewenste effecten, inclusief verslavingsrisico, ingeschat worden en heldere patiënteninformatie over de voor- en nadelen gegeven worden.

Vanuit de studies is er heel weinig evidentie over het effect van opioïden op chronische pijn en op functionaliteit; dit moet steeds op individueel niveau bekeken worden.

Indien de patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met opioïden, stelt de deskundige een proefbehandeling voor. Indien bij de herevaluatie blijkt dat er geen winst wordt geboekt door de patiënt, moet men het beëindigen van deze behandeling overwegen en bespreken met de betrokkene. *(Sterke aanbeveling)*



4. Wat is de doeltreffendheid van de verschillende opioïden en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn die behandeld moet worden?

De jury maakt de volgende vaststellingen bij het bestuderen van de literatuurstudie:

1) qua **doeltreffendheid** van de verschillende opioïden:

- bij de behandeling van chronische niet-kanker pijn is er onvoldoende wetenschappelijke evidentie voorhanden voor het gebruik van opioïden, noch voor langetermijngebruik, noch voor hoge dosis
- er wordt geen statistisch significant verschil gevonden tussen opioïden en strategieën zonder opioïden
- er is voor opioïden versus placebo zwakke evidentie gevonden in het voordeel van opioïden wat pijn en het 'zelfstandig functioneren' betreft bij patiënten met een al geoptimaliseerde behandeling met een niet-opioïd. Opioïden hebben wel meer ongewenste effecten zoals misselijkheid, obstipatie, slaperigheid, drop-outs. Ook zeer zwak bewijs in het voordeel van de kwaliteit van leven.

2) qua doeltreffendheid naargelang **het type van chronische pijn**:

- Bij osteoartritis van knie of heup en bij lage rugpijn:
 - voor tramadol, buprenorfine, hydromorfon, oxycodon, tapentadol is er een lichte pijnvermindering aangetoond
 - voor codeïne, tilidine, morfine zijn er geen studies voorhanden
- Bij neuropathische pijn:
 - voor buprenorfine, oxycodon bij diabetische perifere neuropathische pijn is er een lichte verbetering qua pijn, maar met bijkomende ongewenste effecten
 - voor tapentadol is er een zeer zwak effect aangetoond
 - voor de andere is er onvoldoende evidentie aanwezig
- Bij kankerpijn is er onvoldoende evidentie

Na ook de deskundige gehoord te hebben, komt de jury tot de volgende besluiten:

- 1) Alle opioïden lijken qua doeltreffendheid vergelijkbaar, ongeacht de indicatie. De aanbeveling van één opioïd ten opzichte van een ander is niet mogelijk, maar er moet rekening gehouden worden met titratie, kosten, ongewenste effecten, actuele wetenschappelijke gegevens en terugbetaling.
- 2) De doeltreffendheid van de opioïden is matig, hun gebruik kan in tweede instantie of in associatie, na het stellen van een etiologische diagnose en het falen van een specifieke behandeling van het pijnsyndroom. Dit kan, afhankelijk van de context, als onderdeel van een multidisciplinaire aanpak van de pathologie, in combinatie met gedefinieerde therapeutische doelstellingen en een zorgcontract.
- 3) Naargelang het type pijn is er een gebrek aan gegevens om de specifieke doeltreffendheid te evalueren. Er komen ook vaak niet-classificeerbare pathologieën voor. Bij fibromyalgie en hoofdpijn is de doeltreffendheid omstreden.

De gebruiksmodaliteiten van opioïden maken geen deel uit van deze vraag.



5. Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende opioïden in omstandigheden van chronische pijn?

5.1. Algemeen

De jury wil voorafgaandelijk de beperkingen van het literatuuronderzoek betreffende de gerapporteerde ongewenste effecten benadrukken:

- veel drop out tijdens de geïncludeerde RCT's (gemiddeld 25,1% tot zelfs 50 %) ten gevolge van ongewenste effecten
- de relatief korte duur van de RCT's
- bias door de inclusie/exclusiecriteria voor patiënten: bijv. enkel includeren van patiënten die opioïden in het verleden goed tolereerden
- het beperkte aantal patiënten in de RCT's, de slechte rapportering van ongewenste effecten
- enkel RCT's werden opgenomen
- sommige pijnsyndromen (palliatieve pijnsyndromen en CRPS) werden uitgesloten

Volgens de jury kan dit mogelijk een onderschatting van de ongewenste effecten van de opioïden teweeg gebracht hebben.

De jury stelt vast dat de bestaande evidentie voor het optreden van ongewenste effecten verkregen werd uit onderzoek bij acute kankerpijn. Hieruit ontstaat het vermoeden dat deze bevindingen ook gelden voor chronische pijn. Over de lange termijneffecten is er weliswaar onvoldoende evidentie om harde conclusies te trekken.

De jury besluit dat er voor onderstaande opgesomde ongewenste effecten toch voldoende evidentie bestaat:

Constipatie is een veelvoorkomend en meestal persistent ongewenste effect (geschatte frequentie 11,3%). Persisterende opioïdgeïnduceerde constipatie vraagt een - soms dure - behandeling. Conventionele behandelingen voor constipatie zijn van toepassing. Constipatie werd met matige evidentie gerapporteerd in de Cochrane review van Els 2017.

Sedatie en slaperigheid zijn eveneens vaak voorkomende ongewenste effecten die met matige evidentie werden gerapporteerd in de Cochrane review van Els (geschatte frequentie van 10,3%). Hierbij moet rekening gehouden worden bij het besturen van voertuigen. (Zie antwoord op vraag 8) In sommige situaties (bijv. palliatieve setting) kan dit ongewenst effect aanvaardbaar zijn voor de patiënt.

Misselijkheid en braken werd met respectievelijk matige en lage evidentie gerapporteerd in de Cochrane review van Els met een geschatte frequentie van 20,9% voor nausea en 8,9% voor braken. Het is ook het meest voorkomende ongewenst effect tijdens de start van een opioïdbehandeling. De misselijkheid neemt vaak af na enkele dagen, maar blijft bij sommige patiënten toch langer aanhouden. Verschillende mechanismen spelen een rol (stimulatie van het braakcentrum door de trigger-chemoreceptorzone, stimulatie vanuit het spijsverteringskanaal, vestibulaire stimulatie, corticale stimulatie).



De behandeling omvat metoclopramide in de eerste lijn, vooral wanneer misselijkheid dicht bij de maaltijd optreedt en gepaard gaat met een opgeblazen gevoel; ook de setronen en haloperidol kunnen nuttig zijn. De persistentie van misselijkheid vereist soms de rotatie van opiaten. Men moet een evenwicht vinden tussen pijnverlichting en de misselijkheid. Bij chronische pijn zal aanhoudende misselijkheid niet goed getolereerd worden door de patiënt (*Expert opinion*).

De jury meent dat volgende ongewenste effecten eveneens belangrijk zijn ondanks dat de literatuurgroep hiervoor onvoldoende evidentie aangaf:

Vertigo werd niet weerhouden in het rapport van de bibliografiegroep maar werd door de deskundige wel aangehaald als een belangrijk ongewenst effect.

Hyperalgesie werd niet gerapporteerd in de door de bibliografiegroep geselecteerde studies, maar is het onderwerp geweest van veel onderzoek bij het gebruik van hoge doses opioïden tijdens anesthesie (*Expert opinion*). Het is zeldzaam maar kan ook optreden (aanwezig zijn) tijdens chronische behandeling van de patiënten aan het einde van hun leven of behandeling, zelfs relatief snel (kort) bij personen die waarschijnlijk gevoelig zijn. (*Expert opinion*)

Respiratoire depressie is het meest gevreesde ongewenst effect bij perioperatieve anesthesie van patiënten op opioïden en is ook de oorzaak van de vele dodelijke gevallen van overdosering met opioïden in de Verenigde Staten. De jury geeft een aanbeveling om waakzaam te zijn voor dit ongewenst effect. Zeker in geval van risicofactoren zoals bijv. slaapapneu. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Depersonalisatie-gevoelens worden door patiënten gemeld bij bevraging na afbouw van de opiaten en wordt omschreven als "het is gebruikelijk om deze patiënten niet te horen praten over slaperigheid, maar wel over bewolkte achtergronden, mist die hun gedachten voortdurend teistert terwijl ze onder invloed van de opioïden waren". De indruk van een verandering in persoonlijkheid wordt als even belangrijk beschouwd.

Gerapporteerde zeldzame ongewenste effecten waarvoor weinig evidentie werd teruggevonden in de literatuurstudie en waarover de jury geen aanbeveling kan geven, zijn: hypogonadisme, voortplantingsstoornissen bij vrouwen, erectiestoornissen en testosterononderdrukking bij mannen, dysimmune effecten.

5.2. Specifieke productgebonden ongewenste effecten

Onderstaande specifieke ongewenste effecten werden niet weerhouden in het bibliografische onderzoek maar werden wel aangehaald door de deskundige.

Fentanyl: Bij chronische toepassing van een pleister zijn huidreacties mogelijk: de bestanddelen van de kleefstof spelen hierbij vaak een rol; overschakelen op een pleister van een ander merk biedt soms een oplossing.

Tramadol kan aanleiding geven tot hypoglycemie en men moet dus voorzichtig zijn met hypoglycemiserende geneesmiddelen (en bij diabetes in combinatie met nierinsufficiëntie). Ook het risico op convulsies moet in overweging genomen worden. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)



De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de ongewenste effecten van opioïden te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica.

De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.



6. Bestaan er specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden? Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?

6.1. Contra-indicaties

Contra-indicaties voor opioïden moeten worden aangepast aan de context van de patiënt (palliatieve patiënten versus patiënten met chronische niet-kankerpijn (CNKP)). De relatieve contra-indicaties waarmee CNKP-patiënten rekening moeten houden zijn: ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD), ernstige astma, slaapapneu, patiënten met risico op middelenmisbruik. (Zie vraag 11)

6.1.1. Risico's van farmacologische interacties

Bij het combineren van opioïden met andere psychotrope medicijnen (benzodiazepinen, antidepressiva, neuroleptica, anti-epileptica), maar ook bij het gebruik van stoffen zoals alcohol of cannabis, nemen de risico's toe. Deze risico's omvatten niet alleen ademhalingsdepressie, maar ook de andere ongewenste effecten die hierboven in het overzicht worden genoemd. Tramadol, maar mogelijk ook andere opioïden, kunnen het risico op serotoninesyndroom verhogen wanneer ze worden gecombineerd met medicijnen die betrokken zijn bij serotonine- en noradrenaline-heropname (SSRI, SNRI, TCA).

6.1.2. Risico's van middelenmisbruik of verslaving

De opsporing van patiënten met risico op middelenmisbruik moet verder worden gezet en nog worden geïntensiveerd.

Voor meer details verwijst de jury naar het antwoord op vraag 11.

In de aanbevelingen van SFETD 2016 zijn verschillende eenvoudige hulpmiddelen beschikbaar.

6.1.3. Comorbiditeiten

Algemeen

Bij de keuze van de opioïdtherapie moet duidelijk rekening worden gehouden met de actieve voorgeschiedenis en pathologie van de patiënt, waaronder medicamenteuze of mechanische ileus, slaapapneu, ernstig astma en ernstig COPD.

Prostatisme en biliopancreatische pathologieën kunnen worden verergerd door opioïden (verhoging van de tonus van de cirkelvormige spiervezels).



Hoewel overgevoeligheid voor opiaten zeer zeldzaam is, worden veel gevallen van huidreacties op de pleister waargenomen. Verergering van astma door morfine wordt veroorzaakt door het vrijkomen van histamine.

Dit punt moet worden aangevuld met de gebruikelijke aanbevelingen met betrekking tot kwetsbare patiënten (ouderen, adolescenten, nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie). Deze bijzonderheden worden behandeld in vraag 7.

Molecuulspecifiek

Voor volgende moleculen kunnen welbepaalde comorbiditeiten een contra-indicatie voor gebruik betekenen:

- **Codeïne:** bekende ultrasnelle metabolizers voor CYP2D6 (zie “Interacties”). Er staat geen hulpmiddel ter beschikking om deze in de dagelijkse praktijk op te sporen.
- **Methadon:** risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus). Methadon kan een QT-verlenging veroorzaken. Dit effect lijkt dosisafhankelijk. Speciale waakzaamheid moet worden gegeven aan patiënten met een lang QT-interval en deze molecule moet dan waarschijnlijk worden vermeden.
- **Tapentadol:** leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie.
- **Tramadol:** niet-gecontroleerde epilepsie. Ernstige nierinsufficiëntie.

6.2. Galenische vorm: effect

De richtlijnen bevelen een continue behandeling van achtergrondpijn aan door middel van medicijnen met verlengde afgifte.

Bepaalde uitzonderlijke situaties kunnen het gebruik van snellere afgiftevormen rechtvaardigen voor pijn bij de zorg of activiteiten die af en toe meer pijn veroorzaken op ad-hocbasis gedurende de dag. (*Expert opinion*)

Er is geen verschil in werkzaamheid tussen de verschillende orale morfinesulfaatpreparaten (4 uur, 12 uur, 24 uur). Een doseringsschema voor orale opioïden moet rekening houden met de voorkeur van de patiënt om de therapietrouw te vergroten. Bij CNKP is er in het algemeen een voorkeur voor de vormen met vertraagde afgifte en voor de transcutane vormen. In de praktijk kan het echter nuttig zijn om vormen met vertraagde en met snelle afgifte te combineren.

Voor transdermaal fentanyl varieert de duur van de werkzaamheid van een pleister sterk.

De transcutane absorptie van pleisters kan worden beïnvloed door koorts, overvloedig zweten en externe blootstelling aan warmtebronnen (douche, warmwaterkruik).

Bij zeer magere patiënten is de transcutane absorptie gewijzigd met risico op onderdosering. Injecteerbare vormen horen niet thuis in de behandeling van chronische pijn. (*Expert Opinion, sterke aanbeveling*)



7. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten) bijzondere aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten)?

7.1. Patiënten met leverinsufficiëntie

Een probleem bij leverinsufficiëntie is dat er geen formule bestaat om de ernst van functiedaling te meten en hieruit dosisaanpassingen af te leiden.

Vooraf bij uitgebreide leverfunctiestoornissen in combinatie met portale hypertensie en nierinsufficiëntie kan het gebruik van opioïden het ontstaan van hepatische encefalopathie versnellen.

Alle opioïden moeten opgestart worden in een lagere dosis en met een verlengd dosisinterval gezien het therapeutisch venster smaller is bij deze subpopulatie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De keuze en de dosering van het opioïd wordt bepaald door de wijze van metabolisatie, de betrokkenheid van het first pass mechanisme, de beschikbaarheid op de Belgische markt, de kostprijs en de terugbetaling. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Producten

Morfine: De biologische beschikbaarheid kan toenemen door afname van het first pass mechanisme. De glucuronidatie wijzigt echter niet zodat een opstapeling minder snel zal optreden (geen erge vermindering).

Starten dus met lagere dosissen, langzaam op te bouwen onder monitoring van sedatie, respiratoire depressie en hypotensie. Indien het leverfalen progressief toeneemt, kan het toedieningsinterval verlengd worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Preparaten met verlengde vrijstelling zijn niet aanbevolen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). In België is er geen oraal (gecommercialiseerd) morfine met immediate release terugbetaald.

Hydromorfon wordt via glucuronidatie gemetaboliseerd en is hierdoor te verantwoorden in deze populatie. Het is 5x krachtiger dan morfine, waardoor er kan gestart worden met een lage dosering van 1,3 mg.

Aangezien oraal hydromorfon immediate release (1,3 en 2,6 mg) terugbetaald is in België, is dit een goedkoper alternatief (dan niet-terugbetaald oraal morfine) voor patiënten met leverinsufficiëntie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Fentanyl: Pleisters (TDS) worden niet aanbevolen omwille van de onvoorspelbare resorptie. Soms is er toch nood aan als een orale toediening onmogelijk wordt. Indien er een combinatie is met nierfalen, is deze keuze toch te verantwoorden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**Te vermijden producten** (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tramadol, Oxycodon, Codeïne, Buprenorfine, Methadon

7.2. Patiënten met verminderde nierfunctie

Niet enkel de klaring van het opioïd vertraagt, ook kan er een accumulatie optreden van zijn - al dan niet actieve - metabolieten. Er bestaat geen eenduidige relatie tussen de nierfunctie van een bepaalde patiënt en de eliminatie van de opioïdmetabolieten, zodat er geen concrete aanbevelingen van dosisreductie mogelijk zijn. Men baseert zich op farmacokinetisch onderzoek, voorkeur van de patiënt en ervaring in klinische praktijk. In het algemeen zijn weinig problemen te verwachten bij het gebruik van opioïden, zolang de klaring zich tussen 89 en 30 mL/minuut bevindt, mits inachtnaam van een dosisvermindering of een verlenging van het doseerinterval.

Producten die veilig gebruikt kunnen worden (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Fentanyl en buprenorfine kunnen naar voren geschoven worden als mogelijke keuze bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Fentanyl: Dit product is kortwerkend, wordt snel gemetaboliseerd in de lever en slechts 5-10% wordt ongewijzigde geëxcreteerd in de urine. Hierdoor is er geen klinisch relevante accumulatie.

De voorschrijver moet voldoende ervaring hebben met dit krachtige opioïd. Men moet starten met een immediate-release preparaat. Een transdermale toediening moet, omwille van risico op ademhalingsdepressie, pas worden opgestart nadat pijncontrole is bereikt met een perorale of parenterale toedieningswijze.

Patiënten met hoge ureumwaarden vertonen al een verminderde alertheid en hierom kan de dosis best verlaagd worden.

Buprenorfine: wordt via de lever gemetaboliseerd in een inactieve metaboliet en het zwakke norbuprenorfine, dat de bloed-hersenbarrière niet passeert en dus geen neurologische ongewenste effecten veroorzaakt.

De transdermale dosering kan dezelfde zijn als deze bij patiënten zonder nierinsufficiëntie en kan ook toegepast worden bij patiënten in hemodialyse. Soms wordt een betere tolerantie gezien dan met fentanyl. Bij doorbraakpijn kan de sublinguale toedieningswijze geassocieerd worden.

Opioïden die met de nodige omzichtigheid gebruikt moeten worden (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tramadol: Het is aanbevolen om het doseerinterval te verlengen tot 12 uur bij patiënten met een klaring van <30 mL/minuut en tramadol te mijden bij klaring van <10 mL/minuut.

Oxycodon: wordt in de lever gemetaboliseerd tot oxymorfon en noroxycodon. Oxycodon en zijn metabolieten vertonen verhoogde AUC-waarden. De producent raadt aan de dosis met 50% te reduceren.

Methadon: Er vindt geen accumulatie plaats bij nierinsufficiëntie. De producent raadt het gebruik af of beveelt dosissen aan die niet op de Belgische markt gecommmercialiseerd zijn. De jury raadt aan om



het gebruik van methadon bij nierinsufficiëntie te beperken tot pijnspecialisten en dit onder strikte controle.

Te vermijden producten bij patiënten met nierinsufficiëntie *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Het gebruik van codeïne, morfine en hydromorfon wordt bij ernstige nierinsufficiëntie ontraden.

7.3. Ouderen

De werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn zijn nog niet nauwkeurig bepaald.

Er is een risico op onderbehandeling van de pijn door verminderde communicatiemogelijkheden van sommigen, zoals bijv. patiënten met een dementieel ziektebeeld. Voor hen is het raadzaam om herhaaldelijk een geschikte hetero-evaluatieschaal te gebruiken (bijv. Painad - Algoplus). *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Er bestaat een grotere kans op ongewenste effecten. Daardoor is de toedieningsvorm en een verhoogde monitoring (klinische opvolging) van belang. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

In combinatie met frailty, resulteren het optreden van draaierigheid, verminderde cognitieve en zintuiglijke functies, optreden van verwardheid en sedatie, in een verhoogd valrisico. Tevens is er een negatief effect op eetlust en komt obstipatie meer voor.

Vooraleer opioïden op te starten beveelt de jury aan

- De ernst van de pijn goed te evalueren en alternatieven te overwegen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- De comorbiditeit en de huidige medicatie goed in kaart te brengen en zich af te vragen of er ongewenste effecten en/of interacties te verwachten zijn. Bij depressie en behandeling met antidepressiva moet de grootste voorzichtigheid in acht genomen worden en wordt best doorverwezen voor psychologische ondersteuning *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*.
- Na te gaan wie de opioïdtherapie zal beheren, of de patiënt dit zelf kan of dat een zorgverlener deze taak moet overnemen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Een algemene aanbeveling voor dosering bij ouderen is: **“Start low, go slow”**. Men kan best starten met een lage dosis van de immediate release vorm. In een latere fase kan deze bijgegeven worden als rescue-medicatie. Starten met een te hoge dosis die ongewenste effecten kan uitlokken, wordt afgeraden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Bij ouderen moet ook rekening gehouden worden met eventueel aanwezige slikproblemen of cachexie, in functie waarvan de toedieningsweg (oraal, transdermaal) moet aangepast worden. Orale preparaten genieten de voorkeur. Slow release preparaten kunnen echter niet geplet worden. In dat geval kan men op druppels of smelttabletten terugvallen. De voorkeur gaat dan eerder naar fentanyl pleisters. Bij episodes van intense pijn, kan een immediate release preparaat als rescue bijgegeven worden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Hoewel de productinformatie vermeldt dat pleisters niet geknipt mogen worden, valt dit toch te overwegen omdat dit een meer voorzichtige titratie toelaat. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



7.4. Adolescenten

Het voorgelegde literatuuronderzoek bevat uiterst weinig gegevens en de richtlijnen zijn enkel gericht op gebruik van opioïden bij volwassenen.

Bij adolescenten bestaat er een verhoogd risico op misbruik zowel tijdens een actuele behandeling (20%), als op latere leeftijd bij een chronische behandeling. (*Expert opinion*)

De jury raadt aan volgende controlemechanismen in te bouwen:

Het initiëren van elk opioïdgebruik bij adolescenten over te laten aan specialisten in de behandeling van chronische pijn in deze leeftijdsgroep (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

- Met **morfine**, waarmee het meeste ervaring bestaat, rekening te houden met (over)gewicht (lean body mass).
- Rekening te houden met het feit dat **oxycodon** iets meer potent is en een langere halfwaardetijd heeft.
- Dat, om langdurige pijncontrole te verkrijgen, **fentanyl** kan gebruikt worden, na opstarten met morfine of oxycodon en eens er een steady state en een pijncontrolebereikt is.
- Wegens beschreven fatale toxiciteit voorzichtigheid geboden is met **codeïne en tramadol**.

Het aantal voorschriften te beperken tot een welbepaalde periode (en een bepaald aantal verpakkingen) en om die behandelingsduur regelmatig te evalueren. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Het beperken van het voorschrijven en het afleveren van de opioïden tot één kanaal. In concreto betekent dit één vaste arts/voorschrijver en één apotheker! (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Afhankelijk van de situatie – in overleg - het beheer van de medicatie over te laten aan een ouder of een andere verantwoordelijke. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



8. Welke voorzorgsmaatregelen moeten worden nageleefd en welke opvolging (monitoring van optreden van tolerantie en hyperalgesie aan opioïden) is noodzakelijk voor de verschillende opioïden? Bestaan er hieromtrent verschillen tussen de verschillende opioïden?

De jury volgt de expert opinion dat vooraleer wordt overgegaan op opioïdtherapie een aantal voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden:

- Een correcte etiologisch diagnose stellen vanuit een bio-psycho-sociale benadering van pijn
- Optimalisatie van de niet-opioïde farmacotherapie en niet-medicamenteuze behandeling
- Afwegen van de voordelen van de behandeling ten opzichte van de mogelijke risico's
- Opbouw van een therapeutische relatie met de patiënt
 - o Nagaan van eventuele risicofactoren voor verslaving
 - o Kaderen van het belang van een bio-psycho-sociale aanpak
 - o Informeren over de mogelijke risico's
 - o Opstellen van realistische doelstellingen
 - o Van meet af aan meegeven dat opioïdtherapie voor een beperkte duur is, zolang het nodig is (zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijke behandeling)
 - o Een langdurig gebruik van opioïden kan enkel in een welomschreven kader en binnen een multimodale pijntherapie

Eens de therapie opgestart wordt, moeten de volgende overwegingen in acht worden genomen:

- Starten met een zo laag mogelijke dosis en traag opbouwen
- Een snelle en regelmatige follow-up inplannen: een eerste (telefonisch) contact binnen de week, een fysieke consultatie binnen de 4 weken, vervolgens minstens om de 3 maanden
- Monitoring voor ongewenste effecten, hyperalgesie en toxiciteit, naast opvolgen van de pijnverlichting
- Waarschuwen voor een aantasting van de rijvaardigheid (de eerste 2 weken na de opstart van een behandeling geen voertuig besturen; niet rijden wanneer men ongewenste effecten ervaart die de rijvaardigheid kunnen aantasten, zoals slaperigheid)
- Waarschuwen voor een gelijktijdig gebruik van alcohol, benzodiazepines, ...
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van kanker, screenen voor een eventuele heropflakking of nieuwe kanker

Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen, waarbij 1 enkele voorschrijver de laagst mogelijke dosis (titratie tot 50 – 90 MME/dag (“morphine milligram equivalent”)) voorschrijft, in samenwerking met 1 huisapotheker, rekening houdend met alle nodige psychosociale factoren. *(Sterke aanbeveling)*



Gezien de risico's verbonden aan de specifieke farmacologische en farmacodynamische eigenschappen van transdermale toediening, wordt aanbevolen dat fentanyl TD en buprenorfine TD worden opgestart door artsen met de vereiste expertise. Het gebruik van methadon wordt enkel aanbevolen onder toezicht van een specialist of artsen met de vereiste expertise. *(Sterke aanbeveling)*



9. In welke klinische omstandigheden (klinische syndromen) bestaat er een indicatie voor uitvoering van een opioidrotatie?

Onder opioidrotatie wordt verstaan het vervangen van het ene opioid door het andere.

Het doel van de opioidrotatie is het verbeteren van de analgesie en het beperken van de ongewenste effecten.

Klinische omstandigheden waarbij een indicatie bestaat voor opioidrotatie zijn:

- Bij overschakeling op een andere toedieningsweg
- Om dosisverlaging te vergemakkelijken
- Bij ondraaglijke ongewenste effecten (neurotoxiciteit, hyperalgesie, onverwacht snelle ontwikkeling van tolerantie)
- Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde chronische pijn die voldoen aan alle voorwaarden voor opioidtherapie

De jury beveelt aan om opioidrotatie enkel te laten uitvoeren door personen met een relevante klinische expertise. *(Sterke aanbeveling)*



10. In welke situaties / indicaties is een « deprescribing » van de opioïden aangewezen en onder welke modaliteiten moet dit worden uitgevoerd?

Tijdens elke follow-up consultatie moet afgewogen worden of “deprescribing” aan de orde is. *(Sterke aanbeveling)*

Afbouw van opioïdtherapie is aangewezen in volgende situaties:

- Gebrek aan verbetering in pijn en/of functioneren
- Hoogrisicoschema's (≥ 50 MME/dag; combinatie met benzodiazepines)
- Niet-naleving van het behandelingsplan
- Tekenen van middelenmisbruik
- Ernstige ongewenste effecten
- Op vraag van de patiënt zelf en na bevraging van de redenen daartoe

Het juiste afbouwplan moet individueel bepaald worden voor elke patiënt.

Snelle afbouw zal bij voorkeur plaatsvinden in een ziekenhuisomgeving. Voor de ambulante praktijk wordt een tragere afbouw aanbevolen in overleg met de betrokkenen. *(Sterke aanbeveling)*

Voorbeeld van trage afbouw:

De richtlijnen bevelen voor de trage afbouw een dosisvermindering met ongeveer 10% per maand aan.

Wanneer de laagst mogelijk dosis bereikt is, moet men het interval tussen de innames vergroten.

Wanneer de inname beperkt is tot 1 maal daags de laagste dosis, kan het geneesmiddel volledig gestopt worden.



11. Hoe worden de preventie, de detectie en de behandeling van opioïd-abusus het best georganiseerd?

De jury volgt hierin de *expert opinion*.

Preventie van misbruik kan op 3 vlakken worden georganiseerd.

1. Keuze van het opioïd
 - a. Na titratie wordt aanbevolen om de voorkeur te geven aan een per oraal traag en langwerkend preparaat (daar snel en kortwerkende middelen een grotere kans op verslaving inhouden)
 - b. Steeds de laagst mogelijke dosis aanhouden en de kortst mogelijke behandelingsduur
 - c. Indien beschikbaar, voorkeur geven aan preparaten die omwille van hun specifieke galeniek vermijden dat het preparaat anders gebruikt wordt dan initieel voorzien (vermijden van oplosbaarheid, toevoeging van naloxon, ...)
2. Artsgebonden aspecten
 - a. Up-to-date kennis van vaardigheden betreffende screening, risicostratificatie, monitoring voor het opstarten en continueren van de behandeling
 - b. Voldoende tijd besteden aan de patiënt voor zowel de opbouw van een therapeutische relatie als de opvolging van de therapie
3. Patiëntkenmerken
 - a. Screenen van het risico op verslaving aan de hand van gevalideerde screenings- en risicostratificatie-instrumenten. De jury beveelt aan om deze instrumenten te vertalen naar de verschillende landstalen en te valideren in de Belgische context.
 - b. Detecteren van misbruik van andere middelen zoals alcohol en benzodiazepines
 - c. Na goede informatie, bereidheid tot opvolgen van het behandelplan dat contractueel vastgelegd wordt tussen de verschillende actoren en de patiënt, inclusief toestemming voor het delen van gebruiksgegevens met de verschillende betrokken zorgverstrekkers met een therapeutische relatie met de patiënt
 - d. Betrekken van familie en mantelzorgers bij het behandelplan mits de nodige toestemming en in de mate van het mogelijke

Detectie van misbruik

- Op basis van gedragskenmerken van de patiënt die kunnen wijzen op problematisch gebruik:
 - o Sneller terug op consultatie komen
 - o Medical shopping
 - o Tekens van intoxicatie tijdens de consultatie
 - o Voorschrijver onder druk zetten
 - o Overdrijven van de pijnklachten
 - o Uitgesproken functionele beperkingen
 - o Onduidelijke etiologie van de pijn
- Biologische opvolging via regelmatige analyse van lichaamsmateriaal (bijv. urine)



- Via een centraal digitaal registratie- en communicatiesysteem dat een intensieve samenwerking tussen de verschillende actoren die de patiënt behandelen (pijncentra, verslavingszorgcentra, eerstelijns huisarts & huisapotheker) mogelijk maakt

Behandeling van misbruik:

- De doorverwijzing van zowel eerste lijn als pijncentra naar gespecialiseerde centra moet zo laagdrempelig mogelijk gemaakt worden. De nodige financiering moet hiervoor voorzien worden
- Wordt best georganiseerd door gespecialiseerde psychiatrische verslavingsexperten en -centra in samenwerking met de pijncentra
- De nazorg kan opgevolgd worden in samenwerking met de eerste lijn waarbij duidelijke afspraken uitgewerkt worden tussen de verschillende actoren (cfr. supra: schriftelijk contract, schriftelijke afspraken m.b.t. de voorschrijvers en een agenda die stipuleert wie de patiënt op welbepaalde tijdstippen terug evalueert)

Algemeen besluit

De jury stelt vooreerst vast dat de WGO-trapladder dateert van 1986, niet evidence-based is en slechts beperkt gevalideerd is bij kankerpijn. Hij kan nog wel gebruikt worden voor pijncontrole in symptoomgerichte palliatie en bij terminale kankerpatiënten.

De jury formuleert daarnaast een aantal meer specifieke conclusies met klinische implementatie:

De visie dat eerst de bio-psycho-sociale benadering en de niet-opioïde pijnstilling maximaal moet aangewend worden vooraleer opioïde pijnstilling wordt overwogen, moet een belangrijk onderdeel zijn van de opleiding van toekomstige artsen. Ook aan de opvang, de aanpak en de behandeling van de chronische pijnpatiënt moet in het onderwijs meer aandacht worden besteed. Dit geldt ook voor de navorming van alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

De jury stelt vast dat er geen onderzoek te vinden is rond de (optimale) toepassing van de bio-psycho-sociale benadering, die rekening houdt met de dynamische interacties op individueel niveau tussen biologische, sociale en psychologische factoren. Ook hierbij dringt verder onderzoek, methodologisch een uitdaging, zich op om gerichte behandelingen te kunnen aanbevelen.

De jury sluit zich aan bij de aanbeveling van de deskundige om, bij het meten van de outcome van behandelingen voor chronische pijn, multidimensionele meetinstrumenten te gebruiken zoals bijvoorbeeld de BPI en de SF-36, gezien deze meer aansluiten bij een bio-psycho-sociale benadering van pijn.

Met betrekking tot het voorschrijven van opioïden beveelt de jury aan om

- het voorschrijven van opioïden zoveel mogelijk te vermijden bij niet-kankerpatiënten
- in eerste instantie de niet-medicamenteuze en niet-opioïde behandelingen te optimaliseren
- de behandeling met opioïden te beschouwen als een zo kort mogelijk durende behandeling met een zo laag mogelijke dosering
- altijd te informeren over de risico's en de ongewenste effecten van geneesmiddelen en
- systematisch de voordelen te evalueren met behulp van gevalideerde instrumenten en de risico's en ongewenste effecten van het opioïd bij elke raadpleging te beoordelen

Voor de jury geniet een multidisciplinaire aanpak van alle betrokken zorgverleners de voorkeur (huisarts, specialist, verpleegkundige, psycholoog, apotheker, en anderen).

De jury beveelt speciale waakzaamheid aan bij ouderen en bij mensen met nier- of leverinsufficiëntie.

In de literatuur is er nauwelijks onderzoek te vinden dat het langdurig gebruik van opioïden evalueert. Om evidence-based voorschrijven mogelijk te maken adviseert de jury om in toekomstig onderzoek hier aandacht aan te besteden.

De jury beveelt aan om het langdurig gebruik van opioïden bij chronische pijn altijd te kaderen in een bio-psycho-sociale aanpak. Bij het vaststellen van een gebrek aan analgesie en/of te veel ongewenste effecten dienen andere vormen van pijnstilling aangewend te worden.



De jury beveelt aan om advies aan te vragen aan een specialist met een pijntherapie-vorming en meer specifiek in chronische pijn, bij kinderen en adolescenten, in geval van (groter risico op) misbruik van opioïden, alcohol of benzodiazepines, enz.

De jury beveelt eveneens het consulteren van een specialist in de pijntherapie aan bij (moeilijke) gevallen van opioïdrotatie of opioïdrotatie naar methadon en vooraleer neuropathische pijn te behandelen met opioïden. Uit het besluit van de jury blijkt duidelijk dat opioïden niet aan te raden zijn bij dit type pijn.

De jury beveelt de bevoegde overheid aan de toegankelijkheid van de pijncentra te verbeteren, zowel door pijncentra op redelijke afstand van alle patiënten te voorzien, als door het verhogen van de capaciteit waardoor elke patiënt op korte termijn een afspraak kan krijgen. Ook de verwijzing naar verslavingsexperten van risicopatiënten voor addictie, moet op kortere termijn mogelijk gemaakt worden.

Systematisch screenen op misbruik wordt door de jury tevens noodzakelijk geacht.

Om misbruik te voorkomen, moet over het algemeen de voorkeur worden gegeven aan opioïden met een lange werkingsduur (behalve bij kwetsbare patiënten (ouderen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie)) en met orale toediening (per os).

Tijdens de conferentie werd geopperd de opioïdvoorschriften, voor een welbepaalde patiënt, aan één arts toe te vertrouwen en door één apotheker te laten uitvoeren.

De nazorg van opioïdenmisbruik kan gebeuren door verslavingsdeskundigen in samenwerking met de eerste lijn waarbij duidelijke afspraken uitgewerkt worden tussen de verschillende actoren (cf. supra: schriftelijk contract, schriftelijke afspraken m.b.t. de voorschrijvers en een agenda die stipuleert wie de patiënt op welbepaalde tijdstippen terug evalueert)

Gezien er in de populatie met chronische pijn veel psychiatrische comorbiditeit aanwezig is, meent de jury dat het belangrijk is aan deze groep in studies meer aandacht te besteden en in toekomstig onderzoek deze patiënten te includeren en niet uit te sluiten.

In deze context stelt de jury voor om een goede afstemming en afspraken tussen pijnkliniek en de verslavingszorg te voorzien en te organiseren. Die samenwerking moet dringend ondersteund en geïntensifieerd worden, waardoor in de praktijk misbruik en lange wachttijden kunnen beperkt worden.

De jury adviseert zoveel mogelijk vastgestelde ongewenste effecten te melden aan het FAGG via https://www.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/ https://www.afmps.be/fr/notification_effets

De jury wil alle artsen, huisartsen en specialisten, vragen deze aanbevelingen te volgen bij het voorschrijven van opioïden bij chronische pijn en zo veel mogelijk advies te vragen aan deskundige collega's alvorens een behandeling met opioïden te initiëren.

De jury wil er tevens op wijzen dat, door het belang van de gedeelde bio-psycho-sociale visie, meer tijd en aandacht moet voorzien worden voor de consultaties van artsen. Organisatorische en financiële omkadering moet dit mogelijk maken.