



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 6 december 2018

# Het rationeel gebruik van de opioiden bij chronische pijn



**Juryrapport**

Volledige (lange) 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**  
Volledige (lange) 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](http://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](mailto: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

<b>GEBRUIKTE AFKORTINGEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INLEIDING.....</b>	<b>3</b>
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering .....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen .....	7
i.4. Definities.....	8
<i>i.4.1. Algemene definities .....</i>	<i>8</i>
<i>i.4.2. Specifieke definities .....</i>	<i>9</i>
i.5. Overzicht van de specialiteiten .....	10
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury .....	11
i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	12
<i>i.7.1. Richtlijnen .....</i>	<i>12</i>
<i>i.7.2. Risico-baten .....</i>	<i>12</i>
<i>i.7.3. Plaatsbepaling van de opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van pijn .....</i>	<i>13</i>
i.7.3.1. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde behandeling .....	13
i.7.3.2. Opioïden versus placebo .....	14
<i>i.7.4. Studieduur .....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.5. Populatie.....</i>	<i>14</i>
i.7.5.1. Soorten chronische pijn .....	14
i.7.5.2. Subgroepen .....	15
<i>i.7.6. Interventies.....</i>	<i>15</i>
<i>i.7.7. Eindpunten.....</i>	<i>15</i>
i.7.7.1. Pijn.....	15
i.7.7.2. Functioneren en kwaliteit van leven .....	15
i.7.7.3. Ongewenste effecten .....	16
<i>i.7.8. Stopzetting tijdens de studie .....</i>	<i>16</i>
<i>i.7.9. Bijkomende opmerkingen van het leescomité.....</i>	<i>17</i>
<i>i.7.10. Enkele methodologische kwesties toegelicht .....</i>	<i>17</i>
i.7.10.1. Meta-analyses .....	17
i.7.10.2. Ontbrekende waarden .....	17
i.7.10.3. Enriched enrollment .....	18
i.7.10.4. Statistisch significant versus klinisch relevant .....	18
i.8. Cijfers over de terugbetaling van de opioïden (De Mooter 2018).....	20
<i>i.8.1. Inleiding .....</i>	<i>20</i>
<i>i.8.2. Resultaten.....</i>	<i>20</i>
i.8.2.1. Evolutie verbruik 5 opioïden: 2006-2017 .....	20
i.8.2.2. Verzekerden met hoog en chronisch verbruik.....	22
i.8.2.3. Snelwerkende opioïden / opioïden met verlengde afgifte .....	23
i.8.2.4. Medical shopping .....	24
i.8.2.5. Codeïne N02AJ06.....	24
<i>i.8.3. Besluit .....</i>	<i>25</i>
<b>BESLUITEN .....</b>	<b>26</b>
1. Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden? .....	26
1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	26

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	26
1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	26
1.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	26
1.3. Wat besluit de jury? .....	28
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)? .....	31
2.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	31
2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	31
2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	31
2.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	31
2.3. Wat besluit de jury? .....	32
3. Wat is de plaats van een behandeling door middel van opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn? .....	33
3.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	33
3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	33
3.1.1.1. Opioïden en de bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn .....	33
3.1.1.2. Aanpak van chronische pijn met opioïden .....	33
3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	35
3.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	35
3.2.1. Selectie van richtlijnen .....	35
3.2.2. Onkritische toepassing en generalisatie van de WGO analgetische trapladder voor kankerpijn in richtlijnen voor pijn .....	36
3.2.3. Methodologische uitdagingen om de exacte plaats te bepalen van opioïden binnen het kader van een multimodale aanpak van chronische pijn .....	36
3.2.4. Opioïden bij neuropathische pijn .....	38
3.2.5. Kritische reflectie rond de recente richtlijnen uit de Verenigde Staten en Canada .....	38
3.2.6. Waarschuwing voor het concept “doorbraakpijn” bij chronische pijn .....	39
3.2.7. Besluit .....	39
3.3. Wat besluit de jury? .....	40
3.3.1. Inleidende bemerkingen .....	40
3.3.2. Besluiten van de jury .....	41
3.3.2.1. De bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn .....	41
3.3.2.2. De plaats van opioïden .....	41
4. Wat is de doeltreffendheid van de verschillende opioïden en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn die behandeld moet worden? .....	43
4.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	43
4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	43
4.1.1.1. Doeltreffendheid .....	43
4.1.1.2. Verschillende opioïden .....	43
4.1.1.3. Type van pijn .....	44
4.1.1.4. Dosering van opioïden en duur .....	44
4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	45
4.1.2.1. Chronische (niet-kanker)pijn, algemeen .....	45
4.1.2.1.1. Opioïden op lange termijn voor chronische (niet-kanker)pijn .....	45
4.1.2.1.2. Opioïden in hoge dosis voor chronische niet-kankerpijn .....	45
4.1.2.2. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde therapie voor chronische (niet-kanker)pijn .....	46
4.1.2.2.1. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïden voor chronische niet-kankerpijn .....	46
4.1.2.2.2. Opioïde medicatiestrategie versus niet-opioïde medicatiestrategie voor chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van knie of heup .....	46
4.1.2.3. Opioïden versus placebo voor chronische (niet-kanker)pijn .....	48
4.1.2.3.1. Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn bij patiënten met geoptimaliseerde niet-opioïde behandeling maar persisterende pijn .....	48
4.1.2.3.2. Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: kwaliteit van leven .....	49
4.1.2.4. Opioïden versus placebo voor specifieke musculoskeletale pijn .....	50
4.1.2.4.1. Opioïden versus placebo voor chronische pijn bij osteoartritis .....	50
4.1.2.4.2. Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn .....	51

4.1.2.4.2.1.	Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn .....	51
4.1.2.4.2.2.	Sterkwerkende opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn .....	51
4.1.2.5.	Individuele opioïden versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn .....	52
4.1.2.5.1.	Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis	52
4.1.2.5.2.	Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische lagerugpijn....	54
4.1.2.5.3.	Buprenorfine transdermaal versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis van knie of heup .....	55
4.1.2.5.4.	Buprenorfine versus placebo voor chronische lagerugpijn .....	55
4.1.2.5.5.	Methadon versus placebo voor chronische niet-kankerpijn .....	56
4.1.2.5.6.	Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn.....	56
4.1.2.5.6.1.	Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie ...	56
4.1.2.5.7.	Oxycodon versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis .....	57
4.1.2.5.8.	Oxycodon versus placebo voor chronische lage rugpijn .....	58
4.1.2.5.9.	Tapentadol versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn.....	59
4.1.2.5.10.	Codeïne voor chronische niet-kankerpijn.....	59
4.1.2.5.11.	Tilidine voor chronische niet-kankerpijn .....	60
4.1.2.5.12.	Morfine voor chronische niet-kankerpijn .....	60
4.1.2.6.	Opioïden voor neuropathische pijn.....	60
4.1.2.6.1.	Opioïden in het algemeen voor neuropathische pijn .....	60
4.1.2.6.2.	Codeïne voor neuropathische pijn .....	60
4.1.2.6.3.	Tramadol voor neuropathische pijn .....	60
4.1.2.6.4.	Tilidine voor neuropathische pijn .....	61
4.1.2.6.5.	Buprenorfine voor neuropathische pijn .....	61
4.1.2.6.6.	Fentanyl voor neuropathische pijn.....	62
4.1.2.6.7.	Hydromorfon voor neuropathische pijn.....	62
4.1.2.6.8.	Methadon voor neuropathische pijn.....	62
4.1.2.6.9.	Morfine voor neuropathische pijn.....	62
4.1.2.6.10.	Oxycodon voor neuropathische pijn .....	63
4.1.2.6.11.	Tapentadol voor neuropathische pijn .....	63
4.1.2.7.	Opioïden voor kankerpijn.....	64
4.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Duquenne 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i> .....	65
4.2.1.	Inleiding .....	65
4.2.2.	Wat zijn de onderzochte chronische pijnen? .....	66
4.2.2.1.	Soorten pijn .....	66
4.2.2.2.	Beoordelingscriteria .....	66
4.2.3.	Opioïden bij kankerpijn?.....	66
4.2.3.1.	Aanbevelingen.....	67
4.2.3.2.	Plaats van "zwakke" opioïden bij kankerpijn.....	68
4.2.4.	Opioïden bij niet-kankerpijnen? .....	68
4.2.4.1.	Opioïden bij osteoarticulaire pijn en lage rugpijn .....	68
4.2.4.1.1.	Artrose van de heup en knie .....	68
4.2.4.1.2.	Chronische lage rugpijn .....	69
4.2.4.1.3.	Musculoskeletale pijn.....	69
4.2.5.	Opioïden bij neuropathische pijn? .....	70
4.2.6.	Persoonlijke opmerkingen.....	70
4.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	71
5.	Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende opioïden in omstandigheden van chronische pijn? .....	73
5.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i> .....	73
5.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	73
5.1.2.	Wat zeggen de studies?.....	73
5.1.2.1.	Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: ongewenste effecten.....	73
5.1.2.2.	Zeldzame ongewenste effecten .....	74
5.1.2.2.1.	Opioïden en hypogonadisme.....	74
5.1.2.2.2.	Opioïden en voortplantingsstoornissen bij vrouwen .....	74
5.1.2.2.3.	Opioïden en erectiestoornis bij mannen .....	75

5.1.2.2.4.	Opioïden en testosterononderdrukking bij mannen .....	75
5.1.2.2.5.	Opioïdgebruik en recidief van borstkanker .....	75
5.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (le Polain de Warroux 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	75
5.2.1.	Ongewenste effecten in het algemeen .....	75
5.2.2.	Ongewenste effecten van bepaalde opioïden in het bijzonder .....	79
5.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	80
5.3.1.	Algemeen .....	80
5.3.2.	Specifieke productgebonden ongewenste effecten .....	82
6.	Bestaan er specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden? Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm? .....	83
6.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i> .....	83
6.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	83
6.1.1.1.	Specifieke waarschuwingen en contra-indicaties voor de verschillende opioïden .....	83
6.1.1.2.	Het gebruik van verschillende galenische formuleringen en toedieningswegen .....	83
6.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	84
6.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (le Polain de Warroux 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	84
6.2.1.	Contra-indicaties voor opioïden .....	84
6.2.2.	De galenische vorm .....	85
6.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	85
6.3.1.	Contra-indicaties .....	85
6.3.1.1.	Risico's van farmacologische interacties .....	85
6.3.1.2.	Risico's van middelenmisbruik of verslaving .....	85
6.3.1.3.	Comorbiditeiten .....	86
6.3.2.	Galenische vorm: effect .....	86
7.	Noodzaken sommige patiëntenpopulaties bijzondere aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten)? .....	88
7.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i> .....	88
7.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	88
7.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	89
7.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Decoutere 2018) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)</i> .....	89
7.2.1.	Algemeen .....	89
7.2.2.	Patiënten met nierinsufficiëntie .....	89
7.2.2.1.	Opioïden die veilig gebruikt kunnen worden bij nierinsufficiëntie .....	89
7.2.2.1.1.	Fentanyl .....	90
7.2.2.1.2.	Buprenorfine .....	90
7.2.2.2.	Opioïden die met de nodige omzichtigheid gebruikt dienen te worden bij nierinsufficiëntie .....	90
7.2.2.2.1.	Tramadol .....	91
7.2.2.2.2.	Morfine .....	91
7.2.2.2.3.	Hydromorfon .....	92
7.2.2.2.4.	Oxycodon .....	92
7.2.2.2.5.	Methadon .....	92
7.2.2.3.	Opioïden te mijden bij nierinsufficiëntie .....	93
7.2.2.3.1.	Codeïne .....	93
7.2.3.	Patiënten met leverinsufficiëntie (UpToDate 2018a) .....	94
7.2.3.1.	Opioïden die mits de nodige omzichtigheid moeten gebruikt worden bij leverinsufficiëntie .....	95
7.2.3.1.1.	Morfine .....	95
7.2.3.1.2.	Hydromorfon .....	95
7.2.3.1.3.	Fentanyl .....	96
7.2.3.2.	Opioïden welke best vermeden worden bij leverinsufficiëntie .....	96
7.2.3.2.1.	Tramadol .....	96
7.2.3.2.2.	Oxycodon .....	97
7.2.3.2.3.	Codeïne .....	97
7.2.3.2.4.	Buprenorfine .....	97
7.2.3.2.5.	Methadon .....	97



7.2.4. Ouderen.....	97
7.2.4.1. Algemeen .....	97
7.2.4.2. Keuze en dosering .....	98
7.2.4.2.1. Keuze .....	98
7.2.4.2.2. Dosering .....	99
7.2.5. Adolescenten.....	102
7.2.5.1. Keuze van het opioïd .....	102
7.2.5.1.1. Morfine.....	103
7.2.5.1.2. Oxycodon .....	103
7.2.5.1.3. Fentanyl.....	103
7.2.5.2. Te mijden opioïden .....	103
<b>7.3. Wat besluit de jury?</b> .....	<b>104</b>
7.3.1. Patiënten met leverinsufficiëntie .....	104
7.3.2. Patiënten met verminderde nierfunctie.....	105
7.3.3. Ouderen.....	106
7.3.4. Adolescenten.....	107
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? .....	108
<b>8.1. Wat zegt de literatuurstudie?</b> .....	<b>108</b>
8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	108
8.1.1.1. Aanpak van chronische pijn met opioïden .....	108
8.1.1.1.1. Overzicht van de geselecteerde richtlijnen .....	108
8.1.1.1.2. Voorschrijven van opioïden voor chronische pijn .....	108
8.1.1.1.3. Dosering van opioïden en duur .....	110
8.1.1.1.4. Doorbraakpijn.....	110
8.1.1.1.5. Veiligheidsprofiel van opioïden .....	111
8.1.1.1.6. Specifieke waarschuwingen en contra-indicaties voor de verschillende opioïden ....	111
8.1.1.2. Opioïdformuleringen en toedieningsweg.....	112
8.1.1.2.1. Het gebruik van verschillende galenische formuleringen en toedieningswegen .....	112
8.1.1.2.2. Alternatieve orale toedieningswegen voor opioïden .....	112
8.1.1.3. Opioïden en middelengerelateerde stoornis .....	113
8.1.1.3.1. Opioïdgebruik bij patiënten met een middelengerelateerde stoornis.....	113
8.1.1.3.2. Risicobeperking/preventie van misbruik/verkeerd gebruik .....	113
8.1.2. Wat zeggen de studies?.....	114
<b>8.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....</b>	<b>115</b>
8.2.1. Welke voorzorgen moeten in acht worden genomen? .....	115
8.2.2. Voor de voorschrijver van opioïden .....	116
8.2.3. Tolerantie en hyperalgesie veroorzaakt door opioïden.....	117
<b>8.3. Wat besluit de jury?</b> .....	<b>119</b>
9. In welke klinische omstandigheden (klinische syndromen) bestaat er een indicatie voor uitvoering van een opioïdrotatie? .....	120
<b>9.1. Wat zegt de literatuurstudie?</b> .....	<b>120</b>
9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	120
9.1.2. Wat zeggen de studies?.....	120
<b>9.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....</b>	<b>121</b>
<b>9.3. Wat besluit de jury?</b> .....	<b>122</b>
10. In welke situaties / indicaties is een « deprescribing » van de opioïden aangewezen en onder welke modaliteiten moet dit worden uitgevoerd? .....	123
<b>10.1. Wat zegt de literatuurstudie?</b> .....	<b>123</b>
10.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	123
10.1.2. Wat zeggen de studies?.....	123
<b>10.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....</b>	<b>123</b>
<b>10.3. Wat besluit de jury?</b> .....	<b>125</b>
11. Hoe worden de preventie, de detectie en de behandeling van opioïd-abusus het best georganiseerd? ....	126
<b>11.1. Wat zegt de literatuurstudie?</b> .....	<b>126</b>

11.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	126
11.1.1.1. Opioïdgebruik bij patiënten met een middelengerelateerde stoornis .....	126
11.1.1.2. Risicobeperking/preventie van misbruik/ verkeerd gebruik .....	126
11.1.2. Wat zeggen de studies? .....	127
<b>11.2. Wat zegt de deskundige? (Dom 2018) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....</b>	<b>127</b>
11.2.1. Inleiding .....	127
11.2.2. Prevalentie stoornissen in het gebruik van middelen (SGM) bij chronische pijn patiënten.....	127
11.2.3. Risicofactoren .....	128
11.2.3.1. Product gebonden aspecten .....	128
11.2.3.2. Arts (voorschrijver) gebonden aspecten .....	129
11.2.3.3. Patiëntkenmerken .....	130
11.2.4. Herkennen en screenen van verslavingsrisico .....	130
11.2.4.1. Screenings- en risicostratificatie-instrumenten .....	130
11.2.4.2. Patiëntenkenmerken .....	131
11.2.4.2.1. Gedragskenmerken in het nu .....	131
11.2.4.2.2. Kenmerken uit de anamnese en heteroanamnese .....	131
11.2.4.3. Samengestelde assessment .....	131
11.2.5. Herkennen risico op (fatale) overdosis .....	131
11.2.6. Behandeling .....	132
11.2.7. Preventie .....	132
11.2.7.1. Arts .....	132
11.2.7.2. Middel .....	133
11.2.7.3. Patiënt .....	133
11.2.8. Monitoring .....	133
11.2.9. Conclusie en aanbevelingen .....	134
<b>11.3. Wat besluit de jury?.....</b>	<b>134</b>
<b>ALGEMEEN BESLUIT .....</b>	<b>136</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>138</b>

# Gebruikte afkortingen

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Area Under the Curve
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BOCF	Baseline observation carried forward
BPI	Brief Pain Inventory
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CNKP	Chronische niet-kankerpijn
COPD	Chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
COX	Cyclo-oxygenase
CrCl	Creatinine Clearance
CRPS	Complex regionaal pijn syndroom (Complex regional pain syndrome)
CZS	Centrale zenuwstelsel
DDD	Defined Daily Dose
DGEC	Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle (RIZIV)
DIPS	Diffuus idiopathisch polyalgisch syndroom (Diffuse Idiopathic Polyalgic Syndrome)
EBM	Evidence-Based Medicine
EFIC	European Pain Federation
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
ER	Verlengde afgifte (Extended-release)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FBSS	Failed Back Surgery Syndrome
FDA	Food and Drug Administration
H3G	Hydromorfon-3-glucuronide
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases
IR	Onmiddellijke afgifte (Immediate release )
LA	Langwerkend (Long-acting)
LOCF	Last observation carried forward
LPT	Lateral pontine tegmentum
m <sup>2</sup>	Vierkante meter
M3G	Morfine-3-glucuronide
M6G	Morfine-6-glucuronide
µg	Microgram (10 <sup>-6</sup> g)
mg	Milligram (10 <sup>-3</sup> g)
mL	Milliliter (10 <sup>-3</sup> L)
MME	Morphine milligram equivalent

n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NAS	Neonataal abstinentiesyndroom
NIH	National Institutes of Health
NMDA	N-methyl-D-aspartaat
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PAMORA	Peripherally acting mu-opioid receptor antagonist
PEG	PolyEthyleenGlycol
PTSS	Posttraumatische stressstoornis
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SA	Aanhoudende werking (Sustained-action)
SF-36	Short form health survey (36 items)
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
SR	Aanhoudende vrijstelling (Sustained-release)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
TD	Transdermaal
TDS	Transdermaal systeem
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
VAS	Visual Analogue Scale
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).

# 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 GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>) (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.

---

<sup>1</sup> 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 vragen

1. Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden?
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)?
3. Wat is de plaats van een behandeling door middel van opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn?
4. Wat is de doeltreffendheid van de verschillende opioïden en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn die behandeld moet worden?
5. Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende opioïden bij chronische pijn?
6. Bestaan er specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden? Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?
7. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties een bijzonder aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten)?
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?
9. In welke klinische omstandigheden (klinische syndromen) bestaat er een indicatie voor uitvoering van een opioïd-rotatie?
10. In welke situaties/indicaties is een 'deprescribing' van de opioïden aangewezen en onder welke modaliteiten moet dit worden uitgevoerd?
11. Hoe worden de preventie, de detectie en de behandeling van opioïd-abusus het best georganiseerd?

## i.4. Definities

### i.4.1. Algemene definities

#### Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098>)

#### Evidence-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

#### Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe ziekten in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

#### On demand

‘On demand’-behandeling betekent starten van behandeling bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole. (Naar Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

#### Prevalentie

De prevalentie is het aantal ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal ziekten of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-

epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking:  $P = I \times D_m$ , hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

## Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

### Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

### Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

### Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

### Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

## i.4.2. Specifieke definities

### Naturalistische studie

Een soort studie waarin de onderzoeker zeer zorgvuldig bepaalde gedragingen of verschijnselen, soms over een langere periode, in hun natuurlijke omgeving observeert en vastlegt, terwijl hij zich zo min mogelijk inlaat met de onderwerpen of verschijnselen.

Bij medisch onderzoek houdt een naturalistische studie meestal in dat men mensen observeert bij het uitvoeren van hun normale activiteiten. De aanwezigheid van een waarnemer heeft natuurlijk een effect wanneer men zijn dagelijkse activiteiten verricht.

([www.MedecineNet.com](http://www.MedecineNet.com): MedTerms Dictionary)

## i.5. 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>).

## i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury merkt op dat er ondanks vraag 7 *'Noodzaken sommige patiëntenpopulaties een bijzonder aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten?)'* in de literatuurstudie uiterst weinig gegevens over adolescenten terug te vinden zijn.

## i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

De literatuurstudie vindt u terug op de RIZIV-website: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#).

### i.7.1. Richtlijnen

De meeste richtlijnen erkennen de beperkte voordelen van opioïden die in de klinische trials worden teruggevonden en de belangrijke ongewenste effecten gerelateerd aan opioïdgebruik. Het feit dat het toevoegen van opioïden aan een pijnbehandeling (die geoptimaliseerd werd door een zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze niet-opioïde behandeling) een zwakke aanbeveling is, getuigt hiervan.

Richtlijnen raden doorgaans aan om de risico's en de voordelen tegen elkaar af te wegen voor de (langetermijn)behandeling van chronische pijn met opioïden, maar geven weinig advies over hoe deze afweging moet gebeuren. Om winst te beoordelen, raden de richtlijnen aan om, vóór het opstarten van opioïden, duidelijke doelstellingen te bepalen voor functionele verbetering en pijnverlichting, zodat duidelijk kan worden beoordeeld of deze doelstellingen al dan niet bereikt worden. Voor de evaluatie van risico's is er enig advies over de risicobeoordeling van misbruik en verkeerd gebruik, en de mogelijke ongewenste effecten zijn beschreven.

Het gebruik van tapentadol werd niet in alle richtlijnen besproken. Het gaat om een relatief nieuw opioïd en het was vermoedelijk nog niet in de handel toen sommige van de richtlijnen opgesteld werden. Slechts 1 richtlijn publiceerde een omrekeningstabel van doseringen waarin tapentadol werd opgenomen.

### i.7.2. Risico-baten

Het leescomité zou de jury willen vragen om te proberen beoordelen in welke omstandigheden de voordelen van opioïdgebruik tegen de risico's opwegen. Natuurlijk is er waarschijnlijk geen formeel wetenschappelijk antwoord op deze vraag, en geen algemeen antwoord voor elke situatie. In het beste geval kan de beschikbare evidentie voor elke situatie een benadering van de mogelijke voordelen en nadelen geven, maar geen eenduidig resultaat. De beoordeling van de risico-batenverhouding dient rekening te houden met verschillende waarden en verschillende dimensies van voordelen en nadelen. De werkelijke voordelen en nadelen zullen ook patiëntgebonden zijn. Een patiënt zal misschien ook een andere waarde toekennen aan mogelijke voordelen en nadelen, in vergelijking met een arts. Een patiëntgerichte benadering zal dus van groot belang zijn in deze context.

Palliatieve situaties maakten geen deel uit van dit literatuuronderzoek, maar de levensverwachting is zeker een belangrijke factor bij het maken van deze beslissingen.

Daarnaast dienen mogelijke nadelen van opioïden te worden afgewogen tegen mogelijke nadelen van andere analgetische middelen of procedures. Het gebruik van NSAID's zal bijvoorbeeld beperkt of gecontra-indiceerd zijn bij oudere patiënten of patiënten met een chronische nieraandoening, wegens het risico op ongewenste effecten, waardoor we met weinig alternatieven overblijven wat analgetica betreft.

## i.7.3. Plaatsbepaling van de opioïden binnen het kader van een bio-psycho-sociale aanpak van pijn

Het organiserend comité had 2 belangrijke onderzoeksvragen waarvoor een volledige search naar meta-analyses, systematische reviews en RCT's uitgevoerd diende te worden. Deze onderzoeksvragen steunden op een behandelplan van chronische pijn binnen een bio-psycho-sociaal model van pijn, waarbij multimodale en mogelijke multidisciplinaire behandeling overwogen wordt. Het organiserend comité wenst de plaats van de opioïden binnen dit behandelkader adequaat te bepalen.

De eerste onderzoeksvraag onderzoekt het opstarten van een opioïdbehandeling vergeleken met de optimalisatie van de pijnbehandeling met niet-opioïden bij een patiënt met chronische pijn die behandeld wordt met niet-opioïde analgetica (en niet-medicamenteuze behandelingen).

De tweede onderzoeksvraag concentreerde zich op patiënten met chronische pijn die een geoptimaliseerde pijnbehandeling krijgen (met niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen), maar nog altijd pijn ondervinden. De vraag was dan hoe het opstarten van een opioïd vergeleken met placebo invloed zou hebben op de pijn, het functioneren en de ongewenste effecten. Jammer genoeg zou het onder deze specifieke onderzoeksvoorwaarden onmogelijk geweest zijn om de vrijwel enige RCT te includeren voor de tweede onderzoeksvraag. Heel wat RCT's starten opioïden op bij patiënten die onvoldoende pijncontrole ondervinden met hun huidige behandeling, maar deze huidige behandeling wordt doorgaans enkel gedefinieerd door de gebruikte analgetica. Niet-medicamenteuze behandelingen worden ofwel niet beschreven, zijn beperkt toegelaten of zelfs verboden binnen de onderzoekscontext. Er heerst ook een grote variabiliteit binnen en tussen de studies met betrekking tot deze "huidige" pijnstillende behandeling. Bovendien is een "geoptimaliseerde" behandeling moeilijk te definiëren.

De inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van deze Consensusvergadering werden "versoepeld" om RCT's te kunnen opnemen die het opstarten van opioïden bij patiënten met onvoldoende pijnstilling met hun "huidige behandeling" onderzoeken. Deze behandeling diende wel beschreven te worden zodat de lezer kan oordelen of deze behandeling aan de criteria van goede klinische praktijkvoering voldoet.

Het kan moeilijk zijn om, op basis van de beschikbare evidentie, de plaats van opioïden binnen de bio-psycho-sociale aanpak te bepalen. Opioïden werden onvoldoende onderzocht binnen deze algemene context. De beschikbare evidentie geeft ons wel enig idee over de werkzaamheid en (sommige) veiligheidsaspecten van opioïdgebruik in het algemeen.

### i.7.3.1. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde behandeling

De bibliografiegroep heeft nauwelijks enige studies van voldoende lengte voor deze vergelijking teruggevonden.

De interessantste studie voor deze vergelijking is de SPACE-trial, waarin een opioïdbehandelingsschema in 3 trappen vergeleken wordt met een niet-opioïde behandelingsschema in 3 trappen. Jammer genoeg mocht in de niet-opioïde behandelingsgroep trap 3 het gebruik van tramadol inhouden. Toch is deze trial een belangrijke informatiebron over de mogelijke plaats van opioïden binnen de behandeling van chronische pijn. Deze studie is ook uniek door het gebruik van een patiëntgericht zorgkader en zijn toepasbaarheid op de dagelijkse klinische zorgverlening.

## i.7.3.2. Opioiden versus placebo

De bibliografiegroep vond heel wat trials voor deze vergelijking (na "versoepeling" van de inclusiecriteria voor deze onderzoeksvraag). Geen enkele ervan had betrekking op een populatie met een "geoptimaliseerde bio-psycho-sociale aanpak van pijn" of, indien dit toch het geval was, werd dit niet als dusdanig beschreven.

Deze trials proberen te bewijzen dat opioiden betere pijnverlichting bieden dan placebo. Met dit doel zijn alle andere variabelen die de pijnverlichting kunnen beïnvloeden dikwijls strikt gecontroleerd. Sommige studies organiseren een wash-out-periode waarin sommige of alle vorige analgetica worden stopgezet. Andere analgetica worden gewoonlijk verboden binnen de trial, met uitzondering van rescue analgetica.

Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die als co-analgeticum gebruikt kunnen worden, is ofwel niet gerapporteerd ofwel soms een exclusie criterium. Het gebruik van fysiotherapie, biofeedback, TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation) en andere niet-medicamenteuze interventies is dikwijls niet beschreven of het gebruik van deze interventies wordt slechts beperkt toegelaten binnen de trial.

## i.7.4. Studieduur

Heel wat trials met opioiden hebben, zelfs bij chronische pijn, een korte studieduur. Om het mogelijke langetermijngebruik van opioiden in een chronische pijnsituatie te beoordelen, is er nood aan trials met langdurig opioïdgebruik.

Het organiserend comité koos een minimale behandelingsduur van 12 weken als inclusie criterium voor dit literatuuronderzoek. Men zou kunnen aanvoeren dat 12 weken nog steeds vrij kort is om een langetermijnbehandeling te beoordelen, maar we moeten ergens een grens trekken. Jammer genoeg diende de bibliografiegroep toch wel tamelijk veel studies uit te sluiten omdat de studieduur korter was.

De systematische search uitgevoerd voor de CDC-richtlijn over het voorschrijven van opioiden (Dowell 2016) was strikter in de inclusiecriteria en zocht enkel naar trials die resultaten op 1 jaar rapporteerden. Hierdoor voldeed geen enkele trial aan de inclusiecriteria.

## i.7.5. Populatie

### i.7.5.1. Soorten chronische pijn

De bibliografiegroep zocht naar informatie over alle soorten chronische pijn (met uitzondering van enkele uitgesloten populaties, zie 'methodologie'). De meeste studies die aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voldeden, werden uitgevoerd bij patiënten met musculoskeletale pijn (osteoartritis van knie of heup en lagerugpijn).

Er waren minder studies over neuropathische pijn die aan de inclusiecriteria voldeden.

Voor kankerpijn voldeed geen enkele studie aan de inclusiecriteria, meestal door een te korte studieduur.

Er bestaan weinig studies over rotatie en afbouw van opioiden. Geen van deze studies voldeed aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte en duur.



## i.7.5.2. Subgroepen

Er is weinig specifieke informatie over het gebruik van opioïden voor chronische pijn bij ouderen (>65 jaar) en vooral bij ouderen op hogere leeftijd (>80 jaar). Sommige trials definieerden geen bovenste leeftijdsgrens bij de inclusiecriteria van hun patiënten. Andere trials hadden een bovenste leeftijdslimiet van 75 jaar. De gemiddelde leeftijd in de RCT's was ongeveer tussen 53 jaar en 63 jaar voor osteoartritis en tussen 48 jaar en 58 jaar voor lagerugpijn.

De meeste studies includeerden volwassen patiënten, gedefinieerd als  $\geq 18$  jaar. De bibliografiegroep beschikt over weinig informatie in verband met het gebruik van opioïden voor chronische pijn bij adolescenten.

Patiënten met een middelengerelateerde stoornis werden meestal uit de RCT's uitgesloten, net als de patiënten met comorbide psychiatrische aandoeningen.

Patiënten met een chronische nier- of leveraandoening werden soms specifiek uit de studies uitgesloten, maar doorgaans niet openlijk vermeld in de exclusiecriteria van de RCT's. Gewoonlijk sloot een algemene zin patiënten uit met een onstabiele tegelijk aanwezige aandoening, (ernstige) orgaanfunctie of omstandigheden die met de toediening van de doses konden interfereren.

In het onderdeel "richtlijnen" rapporteert de bibliografiegroep leeftijdsspecifieke aanbevelingen, evenals aanbevelingen voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met een (huidige of vroegere) middelengerelateerde stoornis.

## i.7.6. Interventies

Voor codeïne, tilidine, morfine en methadon vond de bibliografiegroep geen studies terug die aan zijn inclusiecriteria voldeden.

Voor neuropathische pijn kon de bibliografiegroep buprenorfine, oxycodon en tapentadol includeren.

## i.7.7. Eindpunten

### i.7.7.1. Pijn

Er was een vrij grote variabiliteit in de rapportering van de eindpunten voor pijn in de trials. Gewoonlijk werd er een schaal van 0 - 10 gehanteerd, maar de manier waarop de resultaten werden voorgesteld was niet consistent tussen de trials, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Sommige auteurs verklaren dat de gemiddelde verandering op een pijnschaal geen ideale manier is om eindpunten over pijn te rapporteren, omdat gemiddelde resultaten gewoonlijk niet de beleving van een specifieke patiënt in een trial beschrijven (McNicol 2017). Het percentage responders (patiënten die een vooraf bepaalde vermindering in pijnscore bereiken, bijv. 30% of 50%) zou een meer robuuste manier zijn om de werkzaamheid van analgetica te meten. De meeste, maar niet alle trials rapporteren eindpunten voor pijn op die manier.

De placeborespons kan vrij hoog zijn in trials die analgetica beoordelen.

### i.7.7.2. Functioneren en kwaliteit van leven

Eindpunten over functioneren en kwaliteit van leven werden minder frequent gerapporteerd.

Er bestaan verschillende instrumenten om invaliditeit, functioneren en kwaliteit van leven te meten, die gewoonlijk in verschillende subdomeinen worden opgesplitst. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Meta-analyses proberen soms de resultaten te standaardiseren.

In sommige vragenlijsten worden zowel het functioneren als de kwaliteit van leven beoordeeld over de verschillende subdomeinen heen.

De SF-36 (36-item Short Form Health Survey) bijvoorbeeld beoordeelt de kwaliteit van leven in verschillende fysieke en mentale dimensies, waarvoor samenvattende scores kunnen worden gemaakt, bijvoorbeeld een fysieke componentscore en een mentale componentscore. Sommige auteurs rapporteren de scores op fysieke componenten onder "functionele eindpunten", andere auteurs rapporteren ze als "kwaliteit van leven" eindpunten.

### i.7.7.3. Ongewenste effecten

Het aantal stopzettingen omwille van ongewenste effecten was zeer hoog in alle trials.

Enkele veelvoorkomende ongewenste effecten zoals obstipatie, nausea, braken, slaperigheid werden frequent gerapporteerd in de trials. De frequentie van deze ongewenste effecten is weergegeven in de evidentietabellen. De GRADE-beoordeling is doorgaans laag: hoge uitval (drop out), studiedesign, (het poolen van) verschillende opioïddoses en opioïden van verschillende sterkte zullen de betrouwbaarheid van de schatting van ware eventpercentages beïnvloeden.

De omvang van de studies was onvoldoende om zeldzame ongewenste effecten betrouwbaar op te sporen. Deze worden in sommige studies gerapporteerd, maar inconsistent. Er is onvoldoende rapportering over de mogelijkheid van misbruik, verslaving, overdosis of andere ernstige ongewenste effecten in de RCT's. Observationale studies geven enige informatie over deze zeldzame eindpunten, maar ze maakten geen deel uit van de literatuuronderzoeksopdracht.

De ontwikkeling van tolerantie en hyperalgesie maakte geen deel uit van het literatuuronderzoek. Zelden rapporteerde een RCT het aantal patiënten met ontweningsverschijnselen na het stopzetten van de behandeling.

De bibliografiegroep zocht naar observationele studies (cohortstudies) over endocrinologische disfunctie. Hoewel de meeste auteurs het erover eens zijn dat opioïdgebruik tot hypogonadisme kan leiden, is de literatuur rond actuele studies hierover heel schaars en meestal gaat het om cross-sectionele studies en zeer kleine cohorten. De bibliografiegroep kon 1 cohortstudie met een voldoende grootte voor dit eindpunt includeren.

De bibliografiegroep zocht ook naar observationele studies over immunologische disfunctie met opioïdgebruik. Er lijkt onder de verschillende auteurs enige twijfel te bestaan over de mogelijke immunosuppressieve effecten van opioïden. Ook hier zijn de gegevens schaars en ze hebben meestal betrekking op het peri-operatieve gebruik van opioïden. De bibliografiegroep kon 1 cohortstudie voor dit eindpunt includeren, die recidief van borstkanker bestudeerde.

In het hoofdstuk "Ongewenste effecten" rapporteert de bibliografiegroep informatie van BCFI-bronnen en van Martindale (39<sup>th</sup>) editie, ter aanvulling van de gerapporteerde informatie in de in het overzicht van de bibliografiegroep opgenomen studies.

### i.7.8. Stopzetting tijdens de studie

De RCT's die opioïden met placebo vergelijken, vertonen hoge uitvalpercentages. Stopzetting van de studiemedicatie tot 50% en meer is geen uitzondering. Ongewenste effecten zijn de hoofdreden om opioïden voortijdig stop te zetten, terwijl gebrek aan werkzaamheid doorgaans de meest aangehaalde reden is om de placebobehandeling stop te zetten. De hoge uitvalspercentages, waarvan de redenen doorgaans niet in evenwicht zijn tussen de groepen, leiden tot een hoog risico op vertekende studieresultaten (bias).

## i.7.9. Bijkomende opmerkingen van het leescomité

Het leescomité merkt op dat de richtlijnen weinig informatie geven over multidisciplinaire zorg, in het bijzonder wat de eerstelijnszorg betreft.

Ook al is de beschikbare evidentie gering, lijkt het vanzelfsprekend dat er nood is aan samenwerking, coördinatie en communicatie in de eerste lijn, tussen de arts en de apotheker, de fysiotherapeut, de verpleger, de verzorger, ..., in het kader van goede klinische praktijken. Bijvoorbeeld wat betreft de communicatie over het juiste gebruik van analgetica, controle van overmatig gebruik en “medical shopping”, ... Verder is er ook nood aan goede communicatie en samenwerking tussen de zorg in eerste en in tweede lijn, voor soortgelijke redenen. Bijvoorbeeld om meerdere voorschriften te vermijden, om interacties of andere nadelen te vermijden, om situaties te bespreken waarin de arts in eerste lijn gevraagd wordt om herhaalvoorschriften te schrijven voor opioïden die opgestart werden in de tweedelijnszorg, ...

## i.7.10. Enkele methodologische kwesties toegelicht

### i.7.10.1. Meta-analyses

De bibliografiegroep rapporteerde veel meta-analyses. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting mogelijk maakt dan een individuele RCT, is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende populaties (bijv. patiënten met onvoldoende pijnverlichting door paracetamol, NSAID of opioïden), verschillende sterktes van opioïden, verschillende verwerking van uitval en ontbrekende waarden en ook RCT's met een verschillende methodologische kwaliteit worden gepoold. Het kan misleidend zijn om deze gepoolde resultaten naar de volledige bevolking te veralgemenen.

Een nauwe puntschatting is niet meer betrouwbaar dan een brede puntschatting als alle geïncludeerde studies een hoog biasrisico vertonen door hoge uitvalspercentages en de manier waarop de ontbrekende waarden worden verwerkt.

### i.7.10.2. Ontbrekende waarden

Het hoge uitvalspercentage veroorzaakt onvermijdelijk veel ontbrekende waarden in de werkzaamheid- en veiligheidsgegevens aan het einde van de studie. Studies gebruiken verschillende methoden om met ontbrekende waarden om te gaan.

De meest gebruikte methode in de studies in dit literatuuronderzoek was "the last observation carried forward" (LOCF, de laatste opgetekende observatie toen de patiënt de studiemedicatie nog nam, wordt gebruikt als uitkomst aan het einde van de studie). Deze methode kan de werkzaamheid van het geneesmiddel overdrijven (McNicol 2017). Sommige studies gebruiken andere imputatiemethoden, zoals een "baseline observation carried forward" (BOCF, elke voortijdige uitval wordt als een non-responder beschouwd) of een methode die LOCF en BOCF combineert, of nog, een methode gebaseerd op placeborespons. Sommige studies voeren een sensitiviteitsanalyse uit waarbij verschillende imputatiemethoden worden gebruikt. Dit is zeer aanbevelingswaardig, maar deze analyses worden

zelden in detail gerapporteerd. Geen enkele imputatiemethode is perfect. De beste manier om vertekende resultaten door ontbrekende waarden te vermijden, is te voorkomen dat ze zich voordoen.

### i.7.10.3. Enriched enrollment

Studieontwerpers hebben het aantal "uitvallers" of "drop-outs" proberen te verminderen door studies met "enriched enrollment" of verrijkingfase op te stellen. Sommige trials die opioïden met placebo vergelijken werden volgens dit design opgesteld.

In deze trials worden alle patiënten die voldoen aan de criteria om voor de studie in aanmerking te komen eerst behandeld met een opioïd volgens een open onderzoeksopzet ("open label phase"). Na een bepaalde periode worden de patiënten met voldoende behandelingsrespons en voldoende tolerantie via randomisatie toegewezen aan een opioïdbehandeling of placebo. De auteurs beweren dat deze opzet een weergave is van de behandelingsbeslissingen die in de klinische praktijk worden genomen (Steiner 2011), omdat alleen patiënten die opioïden verdragen geneigd zullen zijn deze op langere termijn te gebruiken en er een subgroep patiënten kan zijn die goed op opioïden reageren (Furlan 2011).

In de studies met "enriched enrollment" die in dit literatuuroverzicht werden opgenomen, verliet 30% tot 50% van de patiënten die in open label met opioïden startten de studie voordat de dubbelblinde randomisatiefase begon.

Deze opzet leidt tot een hoog biasrisico: het verschil met placebobehandeling kan kunstmatig vergroot zijn in een populatie die goed op de behandeling reageerde en de resultaten kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar een bredere populatie (Chevalier 2012). De vergelijking tussen opioïden en placebo kan ook vertekend zijn door mogelijke "carry-over" effecten of ontwenningverschijnselen (Furlan 2011).

Sommige auteurs hebben de resultaten van studies met "enriched enrollment" en studies zonder verrijkingfase vergeleken en vonden geen zichtbare bias voor werkzaamheid, maar een aanwijzing van onderschatting voor veiligheidseindpunten (Furlan 2011, Yamato 2017, Abdel Shaheed 2016).

De bibliografiegroep merkt opnieuw op dat veel studies zonder verrijkingfase hoge uitvalspercentages vertonen (meestal door ongewenste effecten of gebrek aan werkzaamheid), wat tot een bias leidt. De meeste van deze studies gebruiken methoden om met ontbrekende waarden om te gaan die naar een overschatting van het behandelingseffect neigen. Het kan veiliger zijn om te verklaren dat de huidige studies met "enriched enrollment" blijkbaar tot geen grotere bias in werkzaamheidseindpunten leiden dan de huidige studies zonder verrijkingfase.

### i.7.10.4. Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan een voordeel van een bepaald geneesmiddel aantonen bij vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft een idee van de (im)precisie van de schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (Guyatt 2011). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE-score geeft weer hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

De resultaten in de literatuurstudie worden op deze manier weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een voor de patiënt merkbaar verschil zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en

bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde. Voor pijnendpunten hebben sommige auteurs in de door de bibliografiegroep geïnccludeerde studies een minimaal klinisch relevant verschil voor pijn van 1 cm op een VAS-schaal van 10 cm voorgesteld. Voor functioneren definiëren sommige auteurs dit als een puntverschil van 5 op een puntschaal van 100. Het is aan de jury om de resultaten van de studies in de literatuurstudie te beoordelen in het kader van hun klinische relevantie.

## i.8. Cijfers over de terugbetaling van de opioïden (De Mooter 2018)

### i.8.1. Inleiding

Sinds 2006 verzamelt het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) gedetailleerde tarifieringsdata van alle door de ziekteverzekering vergoedbare geneesmiddelen die zijn afgehaald in apotheken open voor publiek ( $\pm$  4.840 in 2017).

De Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle (DGEC) van het RIZIV analyseerde het verbruik van vijf voorgeschreven opioïden (tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters en piritramide) tussen 2006 en 2017 (Tabel 1). Deze vijf opioïden vertegenwoordigen 80% van het totale verbruik van alle terugbetaalde opioïden in 2017.

**Tabel 1.** De 5 door de DGEC bestudeerde opioïden

ATC-code	stofnaam	DDD van het opioïd
N02A-X02	tramadol	300 mg
N02A-X52/AJ13	tramadol (+ paracetamol)	150 mg
N02A-X01	tilidine	200 mg
N02A-B02	fentanyl	1,2 mg
N02A-A05	oxycodon	75 mg
N02A-A55	oxycodon (+ naloxon)	75 mg
N02A-C03	piritramide	45 mg

Deze analyse gebeurde op de volledige database van tarifieringsdata. Er werd dus geen steekproef genomen, de DGEC analyseerde het opioïdenverbruik van de gehele Belgische populatie.

### i.8.2. Resultaten

#### i.8.2.1. Evolutie verbruik 5 opioïden: 2006-2017

Van 2006 tot 2017 steeg het totaal aantal patiënten dat minstens één van deze opioïden verbruikte met 88% tot 1.104.485 verzekerden of tot 10% van alle Belgen (Tabel 2). Dit voor zowel trap 2 als trap 3 opioïden. Ook de totaal verbruikte hoeveelheid van deze vijf opioïden steeg met 82% tot 79.467.843 DDD (defined daily doses). De globale kostprijs van de terugbetaling voor de 5 opioïden is matig gestegen in de periode 2006-2017, namelijk met 27% tot € 56,1 miljoen. Diverse prijsverminderingen verklaren deze beperkte toename.

**Tabel 2.** Evolutie van het nationaal verbruik van de 5 opioïden

	opioïd	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/ 2006
verbruik in miljoen DDD	tramadol	20,6	22,6	25,7	27,3	29,7	32,7	34,9	36,3	38,9	41,1	43,0	43,9	+114 %
	tilidine	10,3	10,4	10,7	10,3	10,2	10,1	9,9	9,5	9,3	8,7	8,7	8,5	-17 %
	fentanyl	12,9	14,3	16,7	17,7	18,6	19,8	20,7	21,3	22,2	23,1	23,4	23,3	+81 %
	oxycodon	0,0	0,01	0,4	0,6	1,1	1,5	1,9	2,4	2,7	3,1	3,4	3,7	+248 %*
	piritramide	0,057	0,054	0,054	0,054	0,050	0,050	0,051	0,051	0,059	0,068	0,60	0,059	+4 %
	<b>totaal</b>	<b>43,8</b>	<b>47,4</b>	<b>53,6</b>	<b>56,0</b>	<b>59,6</b>	<b>64,2</b>	<b>67,3</b>	<b>69,6</b>	<b>73,1</b>	<b>76,1</b>	<b>78,6</b>	<b>79,5</b>	<b>+82 %</b>
Aantal verzekerden	tramadol	501.433	544.973	626.025	665.743	734.776	789.113	807.636	850.438	904.740	940.070	977.229	1.004.619	+100 %
	tilidine	89.723	85.901	85.864	80.817	77.357	75.762	72.509	69.924	69.817	64.365	62.474	59.387	-34 %
	fentanyl	45.652	50.610	59.185	61.465	63.800	67.265	68.571	69.159	70.599	72.820	73.088	72.097	+58 %
	oxycodon	0	2.559	5.453	8.588	20.463	28.217	37.134	49.711	57.110	66.959	72.725	77.864	+281 %*
	piritramide	2.130	2.019	2.242	2.179	1.971	1.863	1.734	1.697	1.619	1.527	1.477	1.371	-36 %
	<b>totaal<sup>Δ</sup></b>	<b>587.779</b>	<b>630.370</b>	<b>716.508</b>	<b>755.324</b>	<b>824.885</b>	<b>880.862</b>	<b>902.150</b>	<b>947.642</b>	<b>1.004.347</b>	<b>1.039.429</b>	<b>1.077.917</b>	<b>1.104.485</b>	<b>+88 %</b>
kost in miljoen EURO	tramadol	18,9	20,4	21,8	21,6	23,3	24,8	24,6	24,6	24,7	25,9	26,0	26,5	+41 %
	tilidine	7,2	6,9	7,1	6,7	6,3	6,0	5,7	5,6	5,4	5,0	4,9	4,8	-33 %
	fentanyl	18,2	16,7	19,9	21,2	18,4	18,1	18,6	18,6	17,9	18,1	18,2	18,1	-1 %
	oxycodon	0,0	0,3	1,1	1,8	3,2	4,7	5,7	4,9	5,4	5,9	6,1	6,5	+103 %*
	piritramide	0,08	0,08	0,07	0,07	0,12	0,14	0,14	0,14	0,16	0,19	0,17	0,17	+115 %
	<b>totaal</b>	<b>44,4</b>	<b>44,4</b>	<b>50,0</b>	<b>51,4</b>	<b>51,3</b>	<b>53,7</b>	<b>54,6</b>	<b>50,8</b>	<b>53,6</b>	<b>55,1</b>	<b>55,4</b>	<b>56,1</b>	<b>+27 %</b>

\*, verhouding 2017/2010; Δ, totaal aantal individuele verzekerden. Verzekerden die meer dan 1 van deze opioïden gebruiken, zijn slechts 1 keer geteld bij het totaal.

## i.8.2.2. Verzekerden met hoog en chronisch verbruik

De verzekerden met een hoog en chronisch verbruik van opioïden werden meer in detail onderzocht, gezien de vele ongewenste effecten van hoge doses opioïden op lange termijn: tolerantie, psychische afhankelijkheid tot toxicomanie, lichamelijke afhankelijkheid, ontwenningsverschijnselen, ... en opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.

In deze studie wordt voor hoog en chronisch verbruik het criterium ‘verbruik van meer dan 365 DDD per kalenderjaar’ gebruikt. Dit betekent dat de patiënt in theorie voldoende opioïden heeft afgehaald in de apotheek om gemiddeld 1 DDD per dag te kunnen gebruiken gedurende een volledig jaar, of gedurende een kortere periode hogere dosissen.<sup>2</sup>

In 2017 zijn 3% van de verzekerden die minstens 1 verpakking afhaalden van de onderzochte opioïden, volgens hoger vermeld criterium grote en chronische verbruikers. Deze groep van 33.071 verzekerden is verantwoordelijk voor 34% van alle afgehaalde DDD's (tabel 3).

Vooraf het aantal grote en chronische verbruikers bij fentanyl en tilidine vallen op. Eén op 10 verzekerden die deze opioïden afhaalde, was een grote en chronische verbruiker.

**Tabel 3.** Grote en chronische verbruikers in 2017

Opioïd	>365 DDD/jaar		
	# verz.	% verz.	% DDD
tramadol	14.638	2 %	19 %
tilidine	6.659	11 %	63 %
fentanyl	7.139	10 %	49 %
oxycodon	2.160	3 %	46 %
piritramide	39	3 %	55 %
<b>Totaal*</b>	<b>33.071</b>	<b>3 %</b>	<b>34 %</b>

\*het totaal aantal chronische verbruikers die minstens 365 DDD/jaar van één van de 5 opioïden hebben afgehaald of die een combinatie van de opioïden hebben afgehaald voor een totaal van meer dan 365 DDD/jaar.

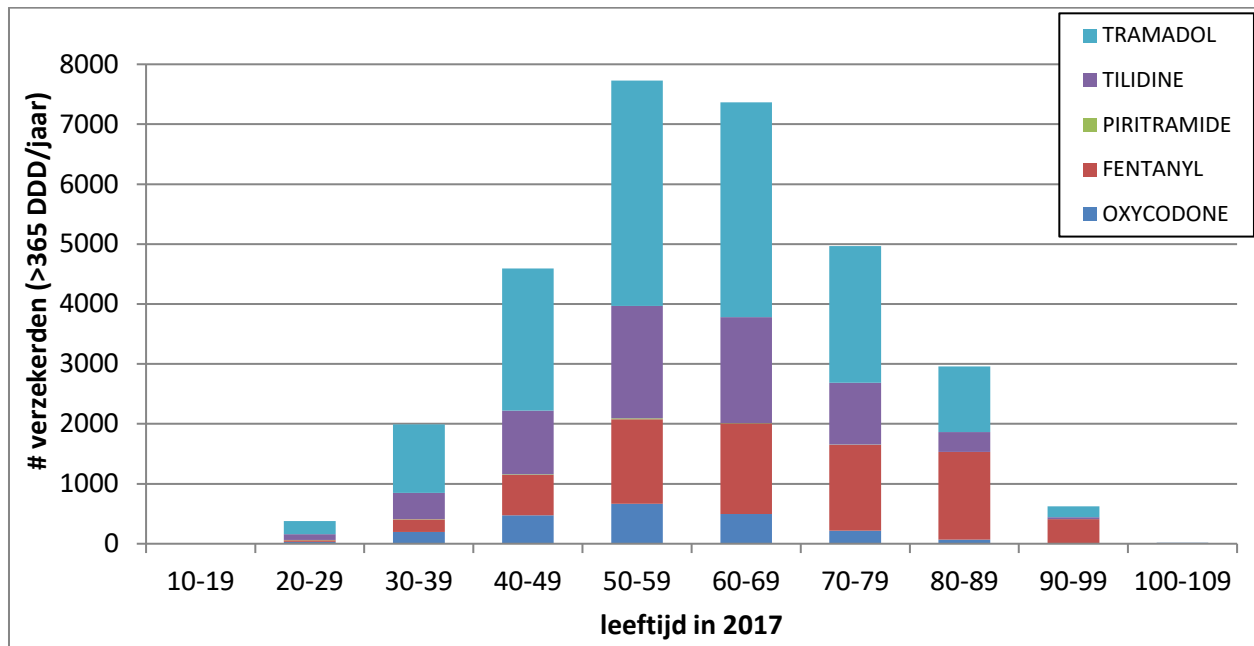
De helft van de grote en chronische verbruikers (49,2%) is in 2017 tussen 50 en 69 jaar oud<sup>3</sup>. Daarnaast is 22,8% van hen jonger dan 50 jaar (Figuur 1). Deze groep jonge verbruikers vraagt de nodige aandacht. Zonder aanpassing van de therapie zal hun verbruik gezien de gewenning door de jaren heen enkel toenemen.

<sup>2</sup> Gezien de studie gebaseerd is op tarifieringsdata, is er enkel zekerheid dat de opioïden werden afgehaald in de apotheek. Of deze daadwerkelijk (door dezelfde verzekerde) werden ingenomen, kan niet worden vastgesteld.

<sup>3</sup> Enkel rekening houdend met de 30.635 chronische verbruikers die >365 DDD van één opioïd hebben afgehaald in 2017.



**Figuur 1.** Aantal grote en chronische verbruikers (>365 DDD/jaar) opgesplitst volgens leeftijd in 2017



Het aantal grote en chronische verbruikers is tussen 2010 en 2017 gestegen met 29%. Hoewel het sporadisch voorschrijven van opioïden sterker is gestegen, is ook het hoog en chronisch gebruik ervan over de jaren fors gestegen.

### i.8.2.3. Snelwerkende opioïden / opioïden met verlengde afgifte

Voor oxycodon, tilidine en tramadol zijn er zowel snelwerkende preparaten als preparaten met verlengde afgifte te verkrijgen in de apotheken open voor publiek.

Bij oxycodon stijgt het aandeel preparaten met verlengde afgifte naarmate de verzekerden een hoger verbruik kennen (tabel 4). Men kan er dus vanuit gaan dat algemeen gesproken de preparaten met verlengde afgifte gebruikt worden als onderhoudsdosis bij chronische pijn en de snelwerkende slechts voor doorbraakpijnen.

Bij tilidine krijgen we een volledig omgekeerd beeld. De verzekerden gebruiken hoofdzakelijk de snelwerkende druppelvorm. Naarmate het verbruik stijgt, stijgt ook het aandeel snelwerkende preparaten (druppels).

Voor tramadol zien we het aandeel snelwerkende preparaten bij de zeer grote verbruikers eveneens toenemen.

**Tabel 4.** Verhouding snelwerkende/verlengde afgifte opioïden periode 01/2016 – 06/2017

Opioïd	Groep	% DDD snelwerkend	% DDD verlengde afgifte
Oxycodon (+combi)	Totaal	36%	64%
	>365 DDD/jaar	27%	74%
	>730 DDD/jaar	24%	76%
	Top-20 verbruikers	6%	94%
Tilidine/Naloxon	Totaal	88%	12%
	>365 DDD/jaar	90%	10%
	>730 DDD/jaar	93%	7%
	Top-20 verbruikers	99%	1%
Tramadol (+combi)	Totaal	61%	39%
	>365 DDD/jaar	40%	60%
	>730 DDD/jaar	54%	46%
	Top-20 verbruikers	77%	23%

## i.8.2.4. Medical shopping

Sommige verzekerden (topverbruikers) bezochten in 2017 meer dan 80 artsen en/of meer dan 80 apotheken om de opioïden te laten voorschrijven/af te halen. Medical shopping is het meest opvallend bij tramadol (grootste aantallen artsen en apothekers). Dit is opvallend gezien tramadol door de meeste zorgverleners als een vrij onschuldig geneesmiddel wordt beschouwd.

De DGEC deelt medical shopping op in arts en apotheek shopping. Beiden kunnen volgens de DGEC een aanwijzing zijn van niet-medisch gebruik van opioïden door de verzekerde. De DGEC labelt een verzekerde als arts-shopper wanneer de hoofdvoorschrijver minder dan 70% van het totaal aantal DDD's van het opioïd heeft geschreven in 1 kalenderjaar. De dienst is van mening dat wanneer een arts minder dan 70% van de totale hoeveelheid van een geneesmiddel voorschrijft, deze arts zich geen objectief beeld kan vormen van het totale verbruik van de patiënt.

Op nationaal niveau wordt, op basis van de cijfers van deze 5 opioïden, 28% van de verzekerden gelabeld als arts-shopper.<sup>4</sup> Verzekerden die behandeld worden binnen een groepspraktijk worden mogelijks ten onrechte gelabeld als arts-shoppers aangezien de overzichten opgemaakt zijn per individueel RIZIV-nummer van elke arts.

In België is op heden geen volledig geneesmiddelenprofiel van verzekerden beschikbaar voor artsen. Apotheken kunnen het gedeeld farmaceutisch dossier enkel zien na goedkeuring van de verzekerde.

## i.8.2.5. Codeïne N02AJ06

Codeïne wordt niet terugbetaald door de ziekteverzekering. Geneesmiddelen op basis van codeïne worden in rekening gebracht voor de maximumfactuur van patiënten. Hierdoor worden deze geneesmiddelen ook geregistreerd in de tarifieringsdata afkomstig van apotheken open voor het publiek. De cijfers van deze niet-vergoedbare geneesmiddelen die beschikbaar zijn bij de DGEC zijn niet compleet en een onderschatting van het verbruik (Tabel 5).

<sup>4</sup> berekening op basis van verzekerden die minstens 30 DDD's hebben afgehaald in 2017.

In de gegevens die momenteel beschikbaar zijn bij het RIZIV, stelt de DGEC eveneens een zeer hoog individueel verbruik vast bij bepaalde verzekerden.

**Tabel 5.** Evolutie verbruik codeïne (2011-2017)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
DDD	6.967.544	7.415.857	6.728.806	7.644.221	8.374.787	5.546.668	7.185.834
Verz.	152.148	155.198	141.684	180.948	200.762	165.686	164.562

## i.8.3. Besluit

Een stijging van het algemeen aantal gebruikers en het aantal verzekerden met hoog en chronisch verbruik van opioïden (>365 DDD op jaarbasis) werd vastgesteld, alsook een hoog aandeel van snelwerkende opioïden bij chronische pijnbehandeling.

Het medicatieprofiel van verzekerden is momenteel niet toegankelijk voor alle zorgverleners. Hierdoor kunnen verzekerden gemakkelijk toegang krijgen tot voorgeschreven opioïden via medical shopping. Men kan medical shopping enkel aanpakken door het medicatieprofiel van verzekerden zichtbaar te maken voor alle zorgverleners (artsen, apotheken). Daarnaast kan een verdere toename van het verbruik van voorgeschreven opioïden en hun (in)directe kosten voorkomen worden door een verdere informering en responsabilisering van verzekerden en de verbetering van de opleiding rond pijnbehandeling van zorgverleners.

De DGEC heeft, als gevolg van de resultaten van de studie, een nationaal bewustmakings- en opleidingsprogramma opgezet met artsen, apothekers, ordes en wetenschappelijke organisaties (Belgian Pain Society).



# 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?

### 1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over richtlijnen, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

#### 1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

### 1.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Alvorens in te gaan op de definitie van chronische pijn is het belangrijk eerst stil te staan bij de algemene definitie van pijn. 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". (Turk 2001) 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 "*Pain is a distressing experience associated with actual or potential tissue damage, with sensory, emotional, cognitive and social components.*". (Williams 2016) De vertaling naar het Nederlands van het woord "*distressing*" is niet zo



eenduidig en zou kunnen variëren van kwellend, treiterend, zorgwekkend, verontrustend. Dus “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.

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).

Vanuit mechanistisch standpunt kunnen drie pijntypes onderscheiden worden: nociceptieve, neuropathische en nociplastische pijn. (Woolf 2004)

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. Vermits de meeste vormen van nociceptieve pijn gepaard gaan met inflammatieprocessen, wordt dit ook vaak inflammatoire pijn genoemd en is nociceptieve pijn voor sommige auteurs uitsluitend de korte waarschuwingpijn waarbij geen inflammatie ontstaat. 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 waarschuwingsproces. 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, enzovoort. 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”. (Kosek 2016) 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. Het zal nog enkele jaren duren vooraleer deze nieuwe term ingeburgerd zal geraken in de medische wereld.

Patiënten met nociplastische pijn uiten dikwijls pijnklachten over het gehele lichaam (*chronic widespread pain*) terwijl er in de meeste gevallen met de huidige stand van de medische diagnostiek geen organische oorzaak kan aangetoond worden. Nociplastische mechanismen spelen ook een belangrijke rol bij de zeer prevalentie niet-specifieke lage rugpijn. Dit is lage rugpijn die niet veroorzaakt wordt door een onderliggende, specifieke ernstige pathologie (infectie, tumor, osteoporose, breuk, structurele afwijking, inflammatoire aandoening, cauda equina syndroom of een ernstige neurologische aandoening). Het



belang van deze derde pijndescriptor is van belang voor de consensus vermits het gebruik van opioïden bij nociplastische pijn omstreden is.

Chronische pijn wordt gedefinieerd als “Pijn die langer dan 3 maanden bestaat”. (Turk 2001)  
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”. (Turk 2001) Terwijl acute pijn vaak een omkeerbare oorzaak heeft en zal verdwijnen na genezing of correctie van het onderliggend probleem, is chronische pijn eerder een complexe pathofysiologische toestand en minder een symptoom. Chronische pijn gaat meestal ook gepaard met typische co-morbiditeit zoals onder andere slaapstoornissen, vermoeidheid en gemoedsstoornissen. Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (Ballantyne 2018)  
Daarom pleit de Europese Pijnfederatie om chronische pijn als een “*disease in its own right*” te beschouwen (<https://europeanpainfederation.eu/history/about-pain/>).

Chronische pijn is tot op vandaag nauwelijks gedocumenteerd in de huidige ziekteclassificaties, zoals de ICD 9 en 10. Daarom werd onder impuls van de wetenschappelijke pijnorganisaties in de ICD-11 Beta versie een nieuwe classificatie van chronische pijnsyndromen opgenomen. Indien het chronische pijnhoofdstuk weerhouden wordt door de WGO zal dit zal in de toekomst tot een betere registratie leiden en waardevolle epidemiologische gegevens leveren. (Treede 2015)

Het ICD11-Beta hoofdstuk over chronische pijn definieert pijn als persisterende of terugkerende pijn die langer dan 3 maanden duurt en onderscheid volgende types chronische pijn:

1. Chronisch primaire pijn
2. Chronische kankerpijn
3. Chronische postchirurgische en posttraumatische pijn
4. Chronische neuropathische pijn
5. Chronische hoofdpijn en orofaciale pijn
6. Chronische viscerale pijn
7. Chronische musculoskeletale pijn

De gekozen terminologie is helder en zelfverklarend, met uitzondering van chronisch primaire pijn. Hieronder vallen nociplastische pijnsyndromen zoals fibromyalgie. In deze classificatie kunnen ook meerdere types pijn gecodeerd worden en zijn kruisreferenties mogelijk.

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd. Chronische pijn is dan aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (Ballantyne 2018)

## 1.3. Wat besluit de jury?

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 ischiapijn 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)?

### 2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over richtlijnen, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

#### 2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

### 2.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

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, bijv. acute zoster en acute ischias waarbij een acute wortelprikkeling kan optreden die deels op inflammatoire processen berust. 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. Tot de niet-opioïde analgetica behoren paracetamol en anti-inflammatoire farmaca, zoals niet-steroidale antiflogistica (NSAID's), COX-II inhibitoren en corticosteroiden. Opioïde analgetica zijn ook bij acute pijn slechts geïndiceerd bij matige tot hevige pijn die onvoldoende reageert op niet-opioïde pijnstillers. Een "vergeten" pijnstiller die de laatste jaren opnieuw onder de aandacht is gekomen is natriummetamizol, dat een alternatief kan vormen voor NSAID's en opioïdsparend kan zijn.

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. Hiervoor verwijst de deskundige naar zijn antwoord op juryvraag 3. De farmacotherapie maakt slechts



een onderdeel uit van de multimodale aanpak van chronische pijn en de aandacht moet vooral naar niet-farmacologische therapieën gaan.

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. Een voorbeeld: de meeste richtlijnen bevelen nog altijd paracetamol aan als het eerste keuze geneesmiddel bij talrijke acute en chronische pijnsyndromen. Een recente RCT bij lage rugpijn toont aan dat paracetamol zich niet onderscheidt van placebo, zowel in een "zo-nodig schema" alsook met dosering op vaste tijdstippen. Het recente KCE-rapport voor de behandeling van lage rugpijn stelt dan ook: "Bied niet routinematig paracetamol (als enige medicatie) aan voor de behandeling van lage rugpijn met of zonder radriculaire pijn."

In het kader van deze commentaren moet ook een relatief verwaarloosde strategie in de farmacotherapie van pijn onder de aandacht gebracht worden, namelijk de topicale therapie. Zoals blijkt uit een recente Cochrane analyse is er goede evidentie dat sommige topicale specialiteiten op basis van diclofenac en ketoprofen nuttig zijn in acute pijn, zoals verstuikingen. (Derry 2017) Diclofenac en ketoprofen toonden bij chronische musculoskeletale pijn en capsaïcine bij posttherpetische neuralgie weliswaar hogere NNT's, maar dit betekent dat toch een kleinere groep patiënten een goede pijnstilling ondervonden. (Derry 2017) Gezien het hogere veiligheidsprofiel van topicale analgetica in vergelijking met opioïden en systemische NSAID's is een breder gebruik met terugbetaling te overwegen als opioïdsparende "no-harm" therapie.

## 2.3. Wat besluit de jury?

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. Wat zegt de literatuurstudie?

### 3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

#### 3.1.1.1. Opioïden en de bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn

In het verleden werd chronische pijn aangepakt volgens een overwegend biomedisch zorgmodel waarbij alle aspecten van de pijnbeleving toegeschreven werden aan de door de patiënt gerapporteerde pijnintensiteit. De meeste geselecteerde richtlijnen vermelden kort of bespreken meer gedetailleerd het belang van de bio-psycho-sociale aanpak van chronische pijn waarbij de pijn beoordeeld moet worden binnen de context van de psychologische, sociale en mentale aspecten van pijn.

#### 3.1.1.2. Aanpak van chronische pijn met opioïden

##### Overzicht van de geselecteerde richtlijnen

De 8 richtlijnen die voor dit evidentierapport werden geselecteerd, hebben een verschillende focus. Drie richtlijnen concentreren zich op chronische niet-kankerpijn (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016). Eén richtlijn (NHG 2018) concentreert zich op chronische pijn in het algemeen, zonder kankerpijn uit te sluiten. Eén richtlijn concentreert zich specifiek op neuropathische pijn (NICE 2017), maar twee richtlijnen van de hierboven vermelde richtlijnen die zich op chronische niet-kankerpijn concentreren, besteden ook aandacht aan neuropathische pijn (NHG 2018, WOREL 2017). Drie richtlijnen concentreren zich op kankerpatiënten. Eén richtlijn concentreert zich op chronische pijn bij kankerpatiënten, ongeacht de oorzaak (ASCO 2016), en twee richtlijnen (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) concentreren zich op kankergerelateerde pijn.

##### Voorschrijven van opioïden voor chronische pijn

Alle richtlijnen benadrukken het belang van verbetering in functioneren naast pijnverlichting.

Alle richtlijnen hebben een sterke voorkeur voor of bevelen optimalisatie van niet-opioïde farmacotherapie en niet-farmacologische therapie aan voor patiënten met chronische pijn, eerder dan een poging met opioïden te ondernemen.

Bovendien wordt een poging met opioïden voorgesteld (= zwakke aanbeveling) bij patiënten met persisterende problematische pijn ondanks geoptimaliseerde niet-opioïde therapie. (NPC\_Canada



2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016; KCE 2013). Andere aanbevelingen en voorstellen worden gegeven voor patiënten met een huidige of vroegere middelengereleerde stoornis of andere actieve psychiatrische stoornissen: zie onderdeel “opioïden en middelengereleerde stoornis” ([8.1.1.3.](#)).

De richtlijnen benadrukken dat de mogelijke risico's en voordelen beoordeeld moeten worden bij het opstarten van een behandeling die het langetermijngebruik van opioïden omvat. Zie ook onderdeel “opioïden en middelengereleerde stoornis”. 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 (NPC\_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

De meeste richtlijnen bevelen aan om de patiënt in te lichten over de risico's (Worel 2017, CDC 2016, NHG 2018).

Vier richtlijnen (Worel 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) verwijzen naar de WGO-pijnladder voor de behandeling van pijn. De richtlijnen die zich niet specifiek op kankerpatiënten concentreren, merken op dat deze trapsgewijze benadering ontwikkeld werd voor kankerpijn en dat de waarde ervan voor niet-kankerpatiënten onduidelijk is.

In de trap waarin zwakwerkende opioïden aan niet-opioïden worden toegevoegd, beveelt de NHG 2018-richtlijn codeïne (met inbegrip van paracetamol-codeïnecombinaties) niet aan, maar alleen tramadol. De richtlijn beveelt de combinatie tramadol/paracetamol niet aan. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verkiest echter het gebruik van codeïne en paracetamol-codeïnecombinaties boven tramadol of tapentadol voor milde tot matige kankerpijn. De andere richtlijnen maken geen keuze. Bovendien werd, zoals vermeld in drie richtlijnen (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013), het klinisch nut van deze trap alvorens sterkwerkende opioïden op te starten in twijfel getrokken voor kankerpatiënten.

De NHG 2018-richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg. De CDC 2016-richtlijn vermeldt dat alleen klinici die vertrouwd zijn met de dosering en absorptie-eigenschappen van fentanyl transdermaal dit middel zouden mogen voorschrijven. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verwijst ook naar de uitdagingen verbonden aan de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van transdermale opioïden, zoals fentanyl en buprenorfine.

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon alleen onder toezicht van een specialist aan of door artsen met de vereiste expertise.

De KCE 2013-richtlijn stelt dat de combinatie van 2 sterkwerkende opioïden een optie zou kunnen zijn bij sommige kankerpatiënten met onvoldoende pijnverlichting (achtergrondpijn) en/of ondraaglijke opioïdgerelateerde ongewenste effecten bij het gebruik van een enkelvoudig sterkwerkend opioïd. Dit kan ook overwogen worden om opioïdgerelateerde hyperalgesie te voorkomen. Het tweede sterkwerkende opioïd moet zorgvuldig geselecteerd worden. Het opstarten van dergelijke behandeling zou enkel mogen gebeuren door medische experts in pijnbehandeling of palliatieve zorg (KCE 2013).

Er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak van neuropathische pijn (WOREL 2017). Tramadol (een zwakwerkend opioïd) zou gebruikt kunnen worden in neuropathische pijn na voorafgaand advies van een specialist (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). De NICE 2017-richtlijn stelt dat tramadol alleen overwogen zou mogen worden als rescue-medicatie en niet voor langetermijngebruik. Indien monotherapie met de aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn (antidepressiva en anti-epileptica) onvoldoende is, is combinatietherapie van geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme aanbevolen. In combinatietherapie kunnen opioïden een optie zijn indien aangeraden door een specialist (NHG 2018, NICE 2017). De huidige evidentie is echter onvoldoende om enige aanbevelingen over combinatietherapieën te kunnen formuleren (NICE 2017).

Gezien zijn farmacologische eigenschappen (blokkering van de NMDA-receptor) zou methadon theoretisch nuttig kunnen zijn voor de behandeling van neuropathische pijn. De KCE 2013-richtlijn verwijst naar deze mogelijkheid, maar verklaart dat, steunend op de beschikbare evidentie, niet



besloten kan worden tot de superioriteit van methadon ten opzichte van morfine bij patiënten met neuropathische kankerpijn.

Er lijkt geen verschil te bestaan tussen de beschikbare orale opioïdpreparaten op het vlak van analgetische werkzaamheid (KCE 2013, DOH\_Ireland 2015). De richtlijnen beschrijven geen verschillende werkzaamheid tussen sterkwerkende opioïden met een verschillend werkingsmechanisme (werking door mu, delta, of kappa receptoren of niet-opioïde mechanismen). Ze beschrijven evenmin specifieke indicaties volgens werkingsmechanisme. Genetische polymorfismen kunnen echter leiden tot interindividuele variatie in respons op opioïden.

### 3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

## 3.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2018) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Volgende commentaren op elementen van paragrafen 5.1 en 5.2 van de literatuurstudie ([syntheserapport](#)) worden toegelicht.

1. Selectie van richtlijnen
2. Onkritische toepassing en generalisatie van de WGO analgetische trapladder voor kankerpijn in richtlijnen voor pijn.
3. Methodologische uitdagingen om de exacte plaats te bepalen van opioïden binnen het kader van een multimodale aanpak van chronische pijn.
4. Opioïden bij neuropathische pijn.
5. Kritische reflectie rond de recente richtlijnen uit de Verenigde Staten van Amerika en Canada
6. Waarschuwing voor het concept “doorbraakpijn” bij chronische pijn

### 3.2.1. Selectie van richtlijnen

In oktober 2018 werd een herziening van de richtlijn voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen gepubliceerd door de European Society for Medical Oncology (ESMO). (Fallon 2018) Deze houdt meer rekening met de multimodale aanpak van pijn, maar blijft in grote mate gefocust op het gebruik van opioïden. De behandeling van ongewenste effecten werd geactualiseerd, vooral op het vlak opioïdgeïnduceerde constipatie met vermelding van de combinatie oxycodon en naloxon en perifere opioïdantagonisten.

De Europese Pijnfederatie EFIC heeft een uitgebreid standpunt rond het gebruik van opioïden gepubliceerd. Dit document is niet opgevat als een klinische richtlijn, maar als educatief EBM ondersteund document en bevat wel veel praktische informatie voor niet-specialisten in het gebruik van opioïden (O'Brien 2017). Op Europees vlak is de Duitstalige wetenschappelijke literatuur rond richtlijnen belangrijk en methodologisch zeer goed onderbouwd. Omwille van de methodologie mist het syntheserapport een zeer breed gedragen, permanent onder revisie, richtlijn uit Duitsland: LONTS S3 “Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen” ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/145-003m\\_S3\\_LONTS\\_2014-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf)). (Petzke 2015)



## 3.2.2. Onkritische toepassing en generalisatie van de WGO analgetische trapladder voor kankerpijn in richtlijnen voor pijn

In het verleden steunden richtlijnen voor pijnbestrijding bijna uitsluitend op pijnstillers en werd er verwezen naar de WGO-trapladder voor de behandeling van kankerpijn. De principes van deze WGO-trapladder zijn zinvol voor pijncontrole in de symptoomgerichte palliatie en bij terminale patiënten, maar werden onkritisch gekopieerd in de richtlijnen voor de behandeling van de meest uiteenlopende pijnsyndromen, zowel acute als chronische. De aanbeveling voor opioïden in de trapladder is uitsluitend gebaseerd op de pijnintensiteit, nauwelijks op het pijnmechanisme en helemaal niet op functionaliteit. De WGO-richtlijn is ongeschikt voor de behandeling van de talrijke kankeroverlevers en oncologische patiënten met “stable disease” (Ahmedzai 2014), laat staan voor patiënten met nociplastische pijnmechanismen, zoals fibromyalgie.

De laatste editie van de WGO-trapladder dateert van 1986, was niet evidence-based, werd pas zeer laat beperkt gevalideerd bij kankerpijn en is sinds 32 jaar niet gereviseerd. Dit is volgens de huidige standaarden van richtlijnontwikkeling onaanvaardbaar. Toch baseren nog altijd vele moderne richtlijnen zich op deze te simpele aanpak. Hierin ligt een groot gevaar voor het onkritisch en ondoelmatig gebruik van opioïden bij chronische pijn na kankerbehandeling en chronische niet-kankerpijn.

## 3.2.3. Methodologische uitdagingen om de exacte plaats te bepalen van opioïden binnen het kader van een multimodale aanpak van chronische pijn

Zoals reeds vermeld is chronische pijn een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische, psychologische en sociale factoren. Deze interacties zijn zeer interindividueel verschillend en kunnen over de tijd ook intra-individueel wijzigen.

Chronische pijn gaat bijna altijd gepaard met typische pijn-gerelateerde co-morbiditeit zoals slaapstoornissen, gemoedsstoornissen (angst, depressie), catastroferende gedachten, vermoeidheid, concentratiestoornissen enz. Ook op medisch vlak bestaat er comorbiditeit die aan de basis kan liggen van de chronische pijnklachten, zoals pijnlijke polyneuropathie bij diabetes of pijnonderhoudend kunnen zijn zoals bijv. overgewicht, roken en sedentaire levensstijl.

Om deze hoge graad van complexiteit aan te pakken adviseren talrijke klinische richtlijnen een multimodaal en multidisciplinair zorgmodel.

Multimodaal in brede zin verwijst naar de combinatie van medisch-technische pijncontrolestrategieën zoals farmacotherapie, interventionele pijnbestrijding, neuromodulatie, bewegingstherapie en psychosociale begeleiding, inclusief pijneducatie, zelfzorgstrategieën en cognitieve gedragstherapie. Gezien de zeer hoge prevalentie van chronische pijn worden de meeste patiënten in België door huisartsen en orgaanspecialisten begeleid die niet onmiddellijk expertise en/of toegang hebben tot dit interdisciplinair zorgmodel, zoals ze theoretisch in multidisciplinaire pijncentra zou moeten aangeboden worden.



De bepaling van de exacte plaats van farmacotherapie in deze multimodale aanpak is enorm uitdagend omdat de verschillende componenten van de multimodale aanpak zeer variabel zijn en ook in klinisch wetenschappelijk onderzoek nauwelijks met elkaar kunnen vergeleken worden wegens gebrek aan standaardisatie.

Multimodaal in enge zin verwijst naar een multimodale farmacotherapie. Hierbij worden farmaca met verschillende farmacodynamische mechanismen ingezet, zoals klassieke analgetica (niet-opioïden en opioïden) gecombineerd met atypische analgetica, zoals bepaalde antidepressiva en anticonvulsiva. Het doel van multimodale farmacotherapie is het verbeteren van de werkzaamheid en verminderen van ongewenste effecten. Spijtig genoeg is er slechts weinig onderzoek uitgevoerd naar de meerwaarde van multimodale farmacotherapie bij chronische pijn. Enkele farmaceutische bedrijven investeerden in registratiestudies voor hun combinatiepreparaten. De overweging om multimodale farmacotherapie in te zetten voor chronische pijn steunt voornamelijk op de extrapolatie van gegevens uit onderzoek in acute pijnmodellen, zoals postoperatieve pijnbestrijding.

Veelal ontbreken echter methodologisch kwalitatieve studies bij chronische pijn. De klinische praktijk van pijnspecialisten van multimodale farmacotherapie steunt dus op klinische ervaring, experten opinies en theoretische overwegingen. Dit geldt dus ook voor de rol van opioïden.

Omwille van de complexiteit en individualiteit van chronische pijn moet het opstarten van een opioïd als een n-1 onderzoek gezien worden. Hierbij zijn een zorgvuldige selectie en regelmatige evaluatie van de patiënt primordiaal. 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. Bij de opvolging moet telkens opnieuw een risico-baten analyse doorgevoerd worden en dienen ongewenste effecten behandeld te worden. (O'Brien 2017)

Dit vraagt om expertise en kan niet enkel aan eerstelijnsgezondheidswerkers overgelaten worden. Voor sommige patiënten kan een tijdelijke opioïdtherapie zinvol zijn om andere behandelmodaliteiten toe te laten.

Voor andere patiënten moeten daarentegen opioïden getemperd en gestopt worden, net om een pijnrevalidatieprogramma te kunnen starten. Deze beslissingen worden best interdisciplinair op advies van pijnspecialisten genomen.

De plaatsbepaling van opioïden in multimodale behandelstrategieën is een enorme methodologische uitdaging en dit verklaart waarom dit niet op populatieniveau bepaald kan worden: hier primeert individuele zorg.

Het start al bij de methodologische uitdagingen bij de planning en doorvoering van klinische studies bij chronische pijn. Dit treft vooral ook farmacotherapeutische studies. Klassiek werd enkel naar pijnintensiteit als primaire outcome parameter gekeken.

Onder impuls van de IMMFACT-studiegroep werd de laatste jaren gepleit voor een verbeterde patiëntenrapportering (PROs) van relevante outcome domeinen bij klinische studies voor chronische pijn. (Taylor 2016, Gewandter 2015, Gewandter 2014) Deze 9 domeinen zijn:

1. Pijn
2. Fysiek functioneren
3. Emotioneel functioneren
4. Patiënt gerapporteerde globale verbetering en tevredenheid
5. Symptomen en ongewenste effecten
6. Verloop van participatie van de studiedeelnemers
7. Maatschappelijk rolfunctioneren
8. Interpersoonlijk functioneren
9. Slaap en vermoeidheid



De implementatie en integratie van deze “core” domeinen in klinische studies verloopt zeer langzaam. De meeste studies die in het literatuuronderzoek (meta-analyses, RCT's) werden opgenomen hadden enkel pijnintensiteit als outcome parameter.

Voorzichtigheid is ook geboden bij de interpretatie van de registratiestudies die door de farmaceutische industrie werden opgezet om opioïden op de markt te brengen. De meeste studies met sterke opioïden voor niet-kankerpijn werden doorgevoerd bij pijnsyndromen van het bewegingsstelsel, zoals chronische lage rugpijn en artrose van knie en heup. Dit houdt al een belangrijk bias in, vermits vele studiedeelnemers met lage rugpijn onterecht voorbehandeld werden met opioïden en al of niet na een “wash-out” op het te onderzoeken opioïd of placebo geplaatst werden. We kunnen ervan uitgaan dat de meeste patiënten niet multimodaal behandeld werden en onvoldoende bewegingsadvies en educatie kregen. Samengevat werden de laatste jaren meerdere nieuwe opioïde specialiteiten geregistreerd en toegelaten op de Europese markt op basis van studies die nauwelijks rekening hielden met belangrijke patiënt gerapporteerde outcome domeinen. Dit bemoeilijkt natuurlijk om uitspraken te doen over de plaats van opioïden binnen een multimodaal behandelkader. Mogelijks kunnen meer klinisch naturalistische studies<sup>5</sup> hier uitkomst bieden.

### 3.2.4. Opioïden bij neuropathische pijn

Het besluit “er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak van neuropathische pijn” op basis van de geciteerde richtlijnen houdt onvoldoende rekening met specifieke internationale richtlijnen voor de behandeling van neuropathische pijn. (Finnerup 2015, Colloca 2017) Het is juist dat deze nooit de eerste keuze kunnen zijn, maar als strikt naar de uitkomst van RCT's en de berekening van NNT's wordt gekeken, hebben verschillende opioïden (morphine en oxycodon) gunstigere NNT's (4,3 (3,4–5,8)) dan de eerstelijns aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn zoals pregabaline 7,7 (6,5–9,4). De NNT's zijn zelfs gunstiger dan bij andere chronische pijnsyndromen, zoals chronische lage rugpijn waar de NNT's voor vele therapieën boven 6 tot 8 liggen. Daarom gelden dezelfde algemene opmerkingen: de beslissing om opioïden op te starten bij neuropathische pijn mag enkel overwogen worden als andere multimodale strategieën uitgeput zijn en wordt best enkel doorgevoerd door medisch specialisten met expertise terzake.

### 3.2.5. Kritische reflectie rond de recente richtlijnen uit de Verenigde Staten en Canada

Recente Noord-Amerikaanse richtlijnen (Verenigde Staten en Canada) moeten ook kritisch geëvalueerd worden in het kader van het plaatselijke politieke en maatschappelijke klimaat dat sterk verschilt van Europa. Meerdere van deze richtlijnen werden opgesteld onder druk van de overheid om het misbruik en aantal doden door overdosis te beperken. De problemen in de Verenigde Staten hebben ertoe geleid dat de overheid (NIH) in april 2018 het jaarlijks budget voor pijnonderzoek verdubbeld hebben tot 1,1 miljard US-dollars. (Collins 2018)

---

<sup>5</sup> Een soort studie waarin de onderzoeker zeer zorgvuldig bepaalde gedragingen of verschijnselen, soms over een langere periode, in hun natuurlijke omgeving observeert en vastlegt, terwijl hij zich zo min mogelijk inlaat met de onderwerpen of verschijnselen.

Bij medisch onderzoek houdt een naturalistische studie meestal in dat men mensen observeert bij het uitvoeren van hun normale activiteiten. De aanwezigheid van een waarnemer heeft natuurlijk een effect wanneer men zijn dagelijkse activiteiten verricht.

([www.MedecineNet.com](http://www.MedecineNet.com): MedTerms Dictionary)





Dit riskeert dat de slinger in de richting van overregulering en beperking van het gebruik van opioïde analgetica zal overslaan en dat patiënten een onder goede medische begeleiding werkzame krachtige pijnstillers ontzegd worden.

### 3.2.6. Waarschuwing voor het concept “doorbraakpijn” bij chronische pijn

Het begrip “doorbraakpijn” is niet eenduidig gedefinieerd en blijft best voorbehouden voor kankerpijn. Ook op het vlak van doorbraakpijn moet meer aandacht besteed worden aan niet-farmacologische pijncontrole. Vele richtlijnen adviseren de doorbraakdosis in verhouding (1/6e tot 1/12e) tot de dagdosis opioïden. Bij opioïdtitratie van acute niet-gecontroleerde kankerpijn is dit zinvol. In een later stadium adviseert de deskundige ook opnieuw titratie van de doorbraakdosis, zeker indien het om een andere klasse opioïd gaat.

De laatste jaren zijn talrijke zeer snelwerkende opioïden op de markt gekomen, de meeste op basis van fentanyl en sufentanil. Hierbij moet inderdaad de rescue-dosis onafhankelijk van de dagdosis opnieuw getitreerd worden. (Simon 2014)

Recente onderzoeken tonen aan dat 66% van patiënten die opioïden misbruiken de voorkeur geven aan snelwerkende opioïden tegenover 4% voor preparaten met verlengde afgifte. Het risico op oneigenlijk gebruik van opioïden wordt 5 tot 6 maal hoger ingeschat voor snelwerkende opioïdspecialiteiten. (Simon 2014, Cicero 2017) Een snelle passage door de bloedhersenbarrière activeert sneller de “reward” centra in het brein, vaak nog voor het analgetisch effect optreedt. (Schaefer 2017) Daarom moet het gebruik van snel en vooral ultrasnelwerkende opioïden nog kritischer opgevolgd worden. Deze middelen dragen het risico om ook nog tijdens stabiele oncologische ziekte en bij kankeroverlevers voorgeschreven te worden. De inzet van deze “rapid onset” opioïden is slechts zeer uitzonderlijk aangewezen bij niet-kankerpijn en de indicatie wordt best voorbehouden aan artsen met ervaring op vlak van farmacologische pijnbestrijding. De wijze waarop dit in het syntheserapport van de bibliografiegroep is opgenomen kan de indruk wekken dat het gebruik van snelwerkende opioïden standaard is in de behandeling van chronische pijn. Weeral een concept uit de WGO-trapladder dat onterecht gegeneraliseerd werd.

### 3.2.7. Besluit

Opioïden zijn geen panacea voor alle pijnproblemen, verre van. Voor bepaalde pijnsyndromen blijven het wel de krachtigste pijnstillers waarover we beschikken. Opioïden zijn echter ook krachtige farmaca die op bijna alle orgaansystemen ongewenste effecten hebben. Na een aanvankelijke periode van opiofobie, waarbij opioïden slechts mondjesmaat werden voorgeschreven aan terminale kankerpatiënten met ondraaglijke pijn, sloeg de slinger door naar de andere kant. Vandaag worden opioïde pijnstillers vlot voorgeschreven voor zowel kankerpijn als niet-kankerpijn en wordt het risico op psychologische afhankelijkheid onderschat. Net als voor alle andere geneesmiddelen is therapeutische zorgvuldigheid geboden bij opioïden in de indicatiestelling, selectie en opvolging van patiënten. Opioïden hebben een 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) is op dit ogenblik gering.



## 3.3. Wat besluit de jury?

### 3.3.1. Inleidende bemerkingen

De jury verwijst naar de opmerking in de literatuurstudie dat de 8 richtlijnen die voor dit evidentierapport werden geselecteerd, een verschillende focus hebben van pijn, gaande van chronische niet-kankerpijn, chronische pijn waarbij kankerpijn niet wordt uitgesloten, tot neuropathische pijn.

De jury sluit zich aan bij de deskundige, die waarschuwt voor een onkritische toepassing en generalisatie van de WGO analgetische trapladder voor kankerpijn in de richtlijnen voor pijn. De jury verwijst naar de opmerking van de deskundige dat de laatste editie van de WGO-trapladder dateert van 1986, niet evidence-based was, pas zeer laat beperkt gevalideerd werd bij kankerpijn en sinds 32 jaar niet gereviseerd is. Dit is volgens de huidige standaarden van richtlijnontwikkeling onaanvaardbaar.

De principes van de WGO-trapladder zijn heden vooral zinvol voor pijncontrole in de symptoomgerichte palliatie en bij terminale patiënten.

Om de hoge graad van complexiteit aan te pakken, adviseren talrijke klinische richtlijnen een multimodaal en multidisciplinair zorgmodel.

Veelal ontbreken echter methodologisch kwalitatieve studies bij chronische pijn. De klinische praktijk van pijnspecialisten omtrent multimodale farmacotherapie steunt dus op klinische ervaring, expert opinie en theoretische overwegingen. Dit geldt dus ook voor de rol van opioïden. Dit vraagt om expertise en kan niet enkel aan eerstelijnsgezondheidswerkers overgelaten worden.

Voor sommige patiënten kan een tijdelijke opioïdtherapie zinvol zijn om andere behandelmodaliteiten toe te laten. Voor andere patiënten moeten daarentegen opioïden getemperd en gestopt worden, net om een pijnrevalidatieprogramma te kunnen starten.

Studies naar de plaats van opioïden in een multimodale behandelstrategie vormen een enorme methodologische uitdaging. Deze strategie kan niet op populatieniveau bepaald worden, er primeert een individuele zorg.

De jury beveelt aan niet enkel pijnintensiteit maar ook andere outcome-parameters (zie de 9 domeinen hieronder) systematisch op te nemen in toekomstige studies.

Onder impuls van de IMMPACT-studiegroep werd de laatste jaren gepleit voor een verbeterde patiëntenrapportering (PROs) van relevante outcome-domeinen bij klinische studies voor chronische pijn. Deze 9 domeinen zijn:

1. Pijn
2. Fysiek functioneren
3. Emotioneel functioneren
4. Patiënt gerapporteerde globale verbetering en tevredenheid
5. Symptomen en ongewenste effecten
6. Verloop van participatie van de studiedeelnemers
7. Maatschappelijk rolfunctioneren
8. Interpersoonlijk functioneren
9. Slaap en vermoeidheid

Desondanks werden er de laatste jaren meerdere nieuwe opioïde specialiteiten geregistreerd en toegelaten op de Europese markt op basis van studies die nauwelijks rekening hielden met belangrijke patiënt gerapporteerde outcome-domeinen. Hierdoor wordt het natuurlijk moeilijk om uitspraken te doen over de plaats van opioïden binnen een multimodaal behandelkader.



Mogelijks kunnen meer klinisch naturalistische studies<sup>6</sup> hier uitkomst bieden.

## 3.3.2. Besluiten van de jury

### 3.3.2.1. 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*)

### 3.3.2.2. 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.

---

<sup>6</sup> Een soort studie waarin de onderzoeker zeer zorgvuldig bepaalde gedragingen of verschijnselen, soms over een langere periode, in hun natuurlijke omgeving observeert en vastlegt, terwijl hij zich zo min mogelijk inlaat met de onderwerpen of verschijnselen.

Bij medisch onderzoek houdt een naturalistische studie meestal in dat men mensen observeert bij het uitvoeren van hun normale activiteiten. De aanwezigheid van een waarnemer heeft natuurlijk een effect wanneer men zijn dagelijkse activiteiten verricht.

([www.MedecineNet.com](http://www.MedecineNet.com): MedTerms Dictionary)



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 (NPC\_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016). *(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?

### 4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

(De tussentitels werden door de jury toegevoegd)

#### 4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### 4.1.1.1. Doeltreffendheid

Alle richtlijnen benadrukken het belang van verbetering in functioneren naast pijnverlichting.

Alle richtlijnen hebben een sterke voorkeur voor of bevelen optimalisatie van niet-opioïde farmacotherapie en niet-farmacologische therapie aan voor patiënten met chronische pijn, eerder dan een poging met opioïden te ondernemen.

Bovendien wordt een poging met opioïden voorgesteld (= zwakke aanbeveling) bij patiënten met persisterende problematische pijn ondanks geoptimaliseerde niet-opioïde therapie. (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016, KCE 2013). Andere aanbevelingen en voorstellen worden gegeven voor patiënten met een huidige of vroegere middelengerelateerde stoornis of andere actieve psychiatrische stoornissen: zie onderdeel “opioïden en middelengerelateerde stoornis” ([8.1.1.3.](#)).

De richtlijnen benadrukken dat de mogelijke risico's en voordelen beoordeeld moeten worden bij het opstarten van een behandeling die het langetermijngebruik van opioïden omvat. Zie ook onderdeel “opioïden en middelengerelateerde stoornis”. 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 (NPC\_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

##### 4.1.1.2. Verschillende opioïden

Vier richtlijnen (Worel 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) verwijzen naar de WGO-pijnladder voor de behandeling van pijn. De richtlijnen die zich niet specifiek op kankerpatiënten concentreren, merken op dat deze trapsgewijze benadering ontwikkeld werd voor kankerpijn en dat de waarde ervan voor niet-kankerpatiënten onduidelijk is.

In de trap waarin zwakwerkende opioïden aan niet-opioïden worden toegevoegd, beveelt de NHG 2018-richtlijn codeïne (met inbegrip van paracetamol-codeïnecombinaties) niet aan, maar alleen tramadol. De richtlijn beveelt de combinatie tramadol/paracetamol niet aan. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verkiest echter het gebruik van codeïne en paracetamol-codeïnecombinaties boven tramadol of tapentadol voor milde tot matige kankerpijn. De andere richtlijnen maken geen keuze. Bovendien



werd, zoals vermeld in drie richtlijnen (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013), het klinisch nut van deze trap alvorens sterkwerkende opioïden op te starten in twijfel getrokken voor kankerpatiënten.

De NHG 2018-richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg. De CDC 2016-richtlijn vermeldt dat alleen klinici die vertrouwd zijn met de dosering en absorptie-eigenschappen van fentanyl transdermaal dit middel zouden mogen voorschrijven. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verwijst ook naar de uitdagingen verbonden aan de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van transdermale opioïden, zoals fentanyl en buprenorfine.

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon alleen onder toezicht van een specialist aan of door artsen met de vereiste expertise.

De KCE 2013-richtlijn stelt dat de combinatie van 2 sterkwerkende opioïden een optie zou kunnen zijn bij sommige kankerpatiënten met onvoldoende pijnverlichting (achtergrondpijn) en/of ondraaglijke opioïdgerelateerde ongewenste effecten bij het gebruik van een enkelvoudig sterkwerkend opioïd. Dit kan ook overwogen worden om opioïdgerelateerde hyperalgesie te voorkomen. Het tweede sterkwerkende opioïd moet zorgvuldig geselecteerd worden. Het opstarten van dergelijke behandeling zou enkel mogen gebeuren door medische experts in pijnbehandeling of palliatieve zorg (KCE 2013).

### 4.1.1.3. Type van pijn

Er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak van neuropathische pijn (WOREL 2017). Tramadol (een zwakwerkend opioïd) zou gebruikt kunnen worden in neuropathische pijn na voorafgaand advies van een specialist (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). De NICE 2017-richtlijn stelt dat tramadol alleen overwogen zou mogen worden als rescue-medicatie en niet voor langetermijngebruik. Indien monotherapie met de aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn (antidepressiva en anti-epileptica) onvoldoende is, is combinatietherapie van geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme aanbevolen. In combinatietherapie kunnen opioïden een optie zijn indien aangeraden door een specialist (NHG 2018, NICE 2017). De huidige evidentie is echter onvoldoende om enige aanbevelingen over combinatietherapieën te kunnen formuleren (NICE 2017).

Gezien zijn farmacologische eigenschappen (blokkering van de NMDA-receptor) zou methadon theoretisch nuttig kunnen zijn voor de behandeling van neuropathische pijn. De KCE 2013-richtlijn verwijst naar deze mogelijkheid, maar verklaart dat, steunend op de beschikbare evidentie, niet besloten kan worden tot de superioriteit van methadon ten opzichte van morfine bij patiënten met neuropathische kankerpijn.

Er lijkt geen verschil te bestaan tussen de beschikbare orale opioïdpreparaten op het vlak van analgetische werkzaamheid (KCE 2013, DOH\_Ireland 2015). De richtlijnen beschrijven geen verschillende werkzaamheid tussen sterkwerkende opioïden met een verschillend werkingsmechanisme (werking door mu, delta, of kappa receptoren of niet-opioïde mechanismen). Ze beschrijven evenmin specifieke indicaties volgens werkingsmechanisme. Genetische polymorfismen kunnen echter leiden tot interindividuele variatie in respons op opioïden.

### 4.1.1.4. Dosering van opioïden en duur

Er bestaat geen gestandaardiseerde dosering van opioïden voor de behandeling van pijn. Individuele dosistitratie is noodzakelijk. De dosis zou getitreerd moeten worden tot de laagste doeltreffende dosis (WOREL 2017, CDC 2016, KCE 2013).



Er wordt voorgesteld om de voorgeschreven dosis te beperken tot <50 mg morfine-equivalenten per dag (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016) en om een dosisverhoging tot ≥90 mg morfine-equivalenten te vermijden (WOREL 2017, CDC 2016).

Het pijnstillende effect van zwakwerkende opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol) wordt gekenmerkt door een plafondeffect (KCE 213, DOH\_Ireland 2015). Daarentegen wordt het analgetische effect van sterkwerkende opioïden (morfine, hydromorfon, oxycodon, fentanyl en methadon) bij het verhogen van de dosis enkel beperkt door het optreden van hyperalgesie (naast ongewenste effecten) (KCE 213). Buprenorfine (een partiële agonist) kan een plafondeffect vertonen in die zin dat boven een bepaalde dosis de effecten niet evenredig met de dosis toenemen (KCE 2013).

Er is beperkte evidentie om specifieke intervallen aan te bevelen voor dosistitratie (CDC 2016). Toch geven de meeste richtlijnen instructies over verschillende aspecten van dosistitraties.

Een onderhoudsbehandeling met opioïden zou 'op uur' genomen moeten worden, d.w.z. op vooraf vastgestelde regelmatige tijdsintervallen.

Indien opioïden worden gebruikt, zou de opioïdbehandeling enkel mogen worden voortgezet als er klinisch betekenisvolle verbetering in pijn en functioneren is, die de risico's voor de veiligheid van de patiënt overtreffen.

Zie ook het onderdeel "Opioïden bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie" ([7.1.1.](#)).

## 4.1.2. Wat zeggen de studies?

### 4.1.2.1. Chronische (niet-kanker)pijn, algemeen

#### 4.1.2.1.1. Opioïden op lange termijn voor chronische (niet-kanker)pijn

Er verschenen verschillende systematische reviews over het gebruik van opioïden op lange termijn bij chronische (niet-kanker)pijn.

Chou 2015 (Chou 2015, Chou 2014) en Dowell 2016 zochten naar RCT's en observationele studies over opioïden op lange termijn, die gedurende minstens 3 maanden genomen werden, voor chronische pijn (kanker en niet-kankerpijn, pijn gedurende >3 maanden). Om in het onderzoek te worden opgenomen, dienden de studies ook de eindpunten na minstens 1 jaar te rapporteren. De auteurs vonden geen enkele studie die deze langetermijneindpunten onderzocht. Deze systematische reviews vonden ook geen placebogecontroleerde trials met een studieduur van minstens 6 maanden.

Een andere systematische review, door Noble 2010, zocht naar RCT's met 6 maanden opioïdtherapie bij patiënten met chronische niet-kankerpijn en vond geen RCT's met deze studieduur die opioïden met placebo of een niet-opioïde behandeling vergeleken.

(GRADE: onvoldoende evidentie)

#### 4.1.2.1.2. Opioïden in hoge dosis voor chronische niet-kankerpijn

Els 2017a voerde een overzicht uit van Cochrane Reviews over opioïden in hoge dosis voor chronische niet-kankerpijn. Hoge dosis werd gedefinieerd als 200 mg morfine-equivalent of meer per dag. Geen enkele review voldeed aan de inclusiecriteria: de meeste publicaties hadden betrekking op lage doses



of een getitreerde dosis waarbij alle doses samen werden geanalyseerd. Er kon geen informatie over opioïdgebruik in hoge dosis worden opgetekend.

(GRADE: onvoldoende evidentie)

## 4.1.2.2. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde therapie voor chronische (niet-kanker)pijn

### 4.1.2.2.1. Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïden voor chronische niet-kankerpijn

Een systematische review en meta-analyse door Busse 2017 zocht naar alle RCT's die het opstarten van opioïden vergelijken met de optimalisatie van niet-opioïde medicatie (NSAID's) bij chronische niet-kankerpijn. Er werden 13 RCT's teruggevonden, maar slechts 1 voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van deze consensusvergadering (de andere RCT's hadden een te korte studieduur, onderzochten opioïden die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn, hadden een open label design of waren niet in het Engels beschikbaar). De RCT die aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voldeed, vergeleek tramadol ER met celecoxib en placebo (DeLemos 2011), maar gaf geen statistische tests voor de vergelijking van tramadol versus celecoxib.

Deze systematische review vond ook RCT's terug die opioïden vergelijken met het opstarten van tricyclische antidepressiva (N=3) en met het opstarten van anti-epileptica (N=3). Geen enkele van deze RCT's voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van deze consensusvergadering.

### 4.1.2.2.2. Opioïde medicatiestrategie versus niet-opioïde medicatiestrategie voor chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van knie of heup

<b>Opioid medication strategy versus mainly non-opioid medication strategy for chronic back pain or chronic pain from knee or hip osteoarthritis</b>
--

Bibliography: Krebs 2018 SPACE TRIAL
--------------------------------------

Dit was een pragmatische open label RCT bij 240 patiënten uit "Veterans Affairs" klinieken voor eerstelijnszorg.

Patiënten met matige tot ernstige chronische rugpijn of pijn door osteoartritis van knie of heup ondanks gebruik van analgetica werden via randomisatie toegewezen aan een trapsgewijze opioïde medicatiestrategie of een trapsgewijze niet-opioïde medicatiestrategie. Er werd een gezamenlijk pijnzorgmodel gebruikt voor beide behandelingsgroepen. De behandeling was erop gericht om tot individuele functionele doelstellingen te komen en werd bijgestuurd tijdens de studie om de individuele doelstellingen te bereiken.

In de opioïde behandelingsstrategie bestond de eerste trap uit opioïden met onmiddellijke afgifte (IR) (morfine, oxycodon of hydrocodon/acetaminofen (paracetamol)). Trap 2 bestond uit morfine met aanhoudende werking (SA) of oxycodon SA en trap 3 uit fentanyl transdermaal. In de niet-opioïde behandelingsstrategie bestond trap 1 uit acetaminofen (paracetamol) of NSAID, trap 2 uit adjuvante orale (nortriptyline, amitriptyline, gabapentine) en/of topische (capsaïcine, lidocaïne) medicatie en trap 3 waren geneesmiddelen die de voorafgaande toestemming van de "Veterans Affairs kliniek" vereiste (pregabaline, duloxetine) en ook het opioïd tramadol.





De patiënten kregen de instructie om enkel medicatie voor rug-, heup- of kniepijn uit de studie te krijgen. Niet-farmacologische therapieën waren buiten de studie toegestaan.

In tegenstelling tot de meeste studies met opioïden werden patiënten met psychiatrische problemen zoals zware depressie of posttraumatische stressstoornissen (PTSS) niet uitgesloten.

Voorafgaand aan de toewijzing van de behandeling had 21% van de patiënten in de opioïdgroep een voorkeur voor opioïden te kennen gegeven, terwijl in de niet-opioïdgroep 37% opioïden verkozen.

De studieduur bedroeg 12 maanden.

Aan het einde van de periode van 12 maanden gebruikte 20,2% (24 patiënten) in de opioïde behandelingsgroep geen enkel opioïd en in de niet-opioïde behandelingsgroep gebruikte 10,9% (12 patiënten) opioïden (tramadol).

Aan het einde van de periode van 12 maanden namen de meeste patiënten die opioïden gebruikten een dosis van <50 mg morfine-equivalent/dag.

Het primaire eindpunt in deze studie was pijngerelateerd functioneren.

Om het verschil in symptoomscores tussen de behandelingsstrategieën te berekenen, gebruikte deze studie een statistisch model met alle beschikbare tijdstippen. Hiermee dient men rekening te houden bij de interpretatie van de resultaten.

Deze studie had een vrij unieke opzet binnen het beschikbare geheel van bewijzen: ze streeft naar maximale toepasbaarheid in de eerstelijnszorg door een beroep te doen op een gezamenlijk pijnzorgmodel en een pragmatische benadering met een flexibele behandelingsstrategie, individuele behandelingsdoelstellingen en de toestemming om niet-farmacologische behandelingen te gebruiken (de niet-farmacologische behandelingen werden wel niet beheerd door de studie).

Het feit dat de patiënten en de zorgverleners niet geblindeerd waren vóór de behandeling kan een zekere bias met zich meebrengen, vooral omdat de eindpunten meestal subjectief zijn (eindpunten gerapporteerd door de patiënt).

Daartegenover staat dat deze studie de klinische praktijkvoering zo veel mogelijk tracht te simuleren en ons waardevolle informatie geeft die anders zeer moeilijk te verkrijgen zou zijn.

Als we er rekening mee houden dat een groter aantal patiënten in de niet-opioïde groep een voorkeur voor opioïden had dan in de opioïdgroep, kunnen de resultaten vertekend zijn in het voordeel van de opioïden.

Het feit dat tramadol gebruikt mocht worden in trap 3 van de niet-opioïde groep is betreurenswaardig wanneer de vergelijking tussen opioïden en niet-opioïden wordt onderzocht. We kunnen niettemin heel wat leren van de vergelijking tussen het snel opstarten van opioïden en een trapsgewijze benadering waarbij opioïden enkel gebruikt worden als alle andere behandelingsopties onvoldoende zijn.

Het ging om een vrij selectieve patiëntenpopulatie, die Amerikaanse Veteranen (overwegend mannen) rekruteerde. Voorzichtigheid is geboden bij het extrapoleren van de resultaten naar de algemene bevolking.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van heup of knie wordt een statistisch significante betere pijnintensiteitscore (Brief Pain Inventory, BPI) bereikt met een niet-opioïde behandeling vergeleken met een opioïde behandelingsstrategie, toegepast gedurende 12 maanden. Het verschil is echter beperkt en de klinische significantie is onduidelijk.



Het verschil in aantal patiënten dat  $\geq 30\%$  verbetering rapporteert (Brief Pain Inventory, BPI) na 12 maanden is aan de rand van de statistische significantie, in het voordeel van de niet-opioïde behandeling.

Er werd echter geen significant verschil vastgesteld in het aantal patiënten dat een 'matig' of 'veel' betere algemene pijnrespons rapporteerde na 12 maanden.

(GRADE B)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie is er geen significant verschil in verbetering van pijngerelateerd fysiek functioneren (Brief pain inventory – BPI) tussen het gebruik van een opioïde behandelingsstrategie en een niet-opioïde behandelingsstrategie gedurende 12 maanden.

Er is ook geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsstrategieën wanneer gekeken wordt naar het aantal patiënten dat  $\geq 30\%$  verbetering rapporteert na 12 maanden.

(GRADE B)

In deze populatie was er een groter aantal medicatiegerelateerde symptomen met de opioïde behandelingsstrategie vergeleken met de niet-opioïde behandelingsstrategie. (GRADE B)

Frequente ongewenste effecten werden niet afzonderlijk gerapporteerd.

Stopzetting door ongewenste effecten leek ook frequenter voor te komen met de opioïde behandelingsstrategie (7,5% versus 0%), maar er werden geen statistische tests uitgevoerd.

(GRADE: Evidentie NIET TOEPASBAAR)

Er werd geen statistisch significant verschil teruggevonden in een reeks maatregelen voor mogelijk verkeerd gebruik. Het aantal was echter heel beperkt; de power van deze studie was onvoldoende om verschillen in deze eindpunten op te sporen. (GRADE C)

### 4.1.2.3. Opioïden versus placebo voor chronische (niet-kanker)pijn

#### 4.1.2.3.1. Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn bij patiënten met geoptimaliseerde niet-opioïde behandeling maar persisterende pijn

<b>Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain</b>
---

Bibliography: Busse 2017
--------------------------

Deze systematische review en meta-analyse door Busse 2017 vond en includeerde 36 RCT's met betrekking tot chronische niet-kankerpijn. Elke vorm van chronische pijn kon geincludeerd worden. De meeste RCT's includeerden patiënten met osteoarthritis of chronische lagerugpijn, sommige includeerden patiënten met neuropathische pijn. Enkele includeerden specifieke pijnsyndromen zoals fibromyalgie of pijn door de ziekte van Parkinson. De meeste RCT's onderzochten een opioïd dat op de Belgische markt beschikbaar is.

Deze systematische review had als doel het effect te onderzoeken van opioïden bij patiënten met chronische niet-kankerpijn, bij wie de therapie geoptimaliseerd wordt met niet-opioïden (maar die nog steeds problematische pijn ervaren) en vergelijkt ze met voortzetting van de opgestelde behandeling zonder opioïden. Studies bij patiënten met een huidige of vroegere middelengerelateerde stoornis en huidige ernstige psychiatrische stoornissen werden uitgesloten.



Het is echter twijfelachtig of de patiënten in de geïnccludeerde trials daadwerkelijk een 'geoptimaliseerde' therapie kregen voordat ze in de studie werden opgenomen. De inclusiecriteria in deze studies beschrijven gewoonlijk patiënten met persisterende pijn ondanks hun huidige pijnbehandeling, maar hun huidige behandeling varieert binnen en tussen de studies en is doorgaans beschreven aan de hand van de gebruikte analgetica (bijvoorbeeld: onvoldoende pijnverlichting ondanks behandeling met NSAID's). Een niet-farmacologische behandeling of het gebruik van co-analgetica (bijv. antidepressiva, anti-epileptica) worden zelden vermeld. Sommige studies sluiten expliciet patiënten uit die geneesmiddelen nemen die als een co-analgeticum gebruikt kunnen worden.

Bovendien werd in veel studies de vorige analgetische medicatie stopgezet (washed out) alvorens tot de studie toe te treden. Hieruit volgt dat deze trials niet het effect bestuderen van opioïden die aan de huidige pijnbehandeling worden toegevoegd versus de voortzetting van de huidige pijnbehandeling. De uitvalspercentages waren in de meeste studies hoog tot zeer hoog.

Voor het eindpunt 'pijn' werden 27 RCT's geïnccludeerd, met een studieduur van 3 tot 6 maanden.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling leidt het opstarten van opioïden tot een lagere pijnscore op een VAS-schaal (Visual Analogue Scale), vergeleken met placebo opstarten. (GRADE C)

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden de kans verhogen op verbetering op de VAS-score met 1 cm of meer, vergeleken met placebo. (GRADE C)

Voor het eindpunt 'functioneren' werden 33 RCT's geïnccludeerd, met een studieduur van 1 tot 6 maanden. Meer dan 1/3 van de RCT's had een studieduur van minder dan 12 weken.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling leidt het opstarten van opioïden tot een betere samenvattende score op de fysieke component van de SF-36, vergeleken met placebo opstarten. Het gemiddelde verschil met placebo is kleiner dan het minimaal belangrijk verschil van 5 punten. (GRADE C)

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden de kans verhogen op verbetering op de samenvattende score op de fysieke component van de SF-36 met 5 punten of meer, vergeleken met placebo. (GRADE C)

Voor het eindpunt "gastro-intestinale ongewenste effecten" werden 36 RCT's geïnccludeerd. Meer dan 1/3 van de RCT's had een studieduur van minder dan 12 weken.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden het risico verhogen op gastro-intestinale ongewenste effecten, vergeleken met placebo opstarten. (GRADE C)

#### 4.1.2.3.2. Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: kwaliteit van leven

<b>Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain</b>
Bibliography: Thornton 2017

Deze systematische review en meta-analyse door Thornton 2017 probeert het effect te beoordelen van opioïdgebruik voor chronische niet-kankerpijn op kwaliteit van leven, zoals gedefinieerd door 2 subparameters van de SF-36 (Short Form (36) Health Survey) vragenlijst. De auteurs zochten naar alle



RCT's die de samenvattende scores op de fysieke component en de mentale component van de SF-36 vragenlijst rapporteerden.

Voor opioïden vergeleken met placebo vonden de auteurs enkel studies met oxycodon, tapentadol en tramadol + paracetamol bij chronische osteoartritis of chronische lagerugpijn. De populatie bestond uit patiënten met ofwel chronische lagerugpijn ofwel chronische pijn door osteoartritis. De behandelingsduur varieerde tussen 12 en 15 weken.

De auteurs kozen ervoor de resultaten van de SF-36 vragenlijst te rapporteren als een Hedge's g effectgrootte, die moeilijk te interpreteren is in een klinische context.

De interpretatie van de bibliografiegroep van de resultaten is sterk beperkt door de hoge uitvalspercentages, de verwerking van de ontbrekende waarden en het feit dat slechts 3 verschillende opioïden in de meta-analyse opgenomen konden worden. Eerder analgeticagebruik varieerde binnen en tussen de studies. Alle trials vereisten een wash-out van vroegere analgetica.

Bij chronische niet-kankerpijn leidt opioïdgebruik tot een betere score op de samenvattende score op de fysieke component van de SF-36 vragenlijst vergeleken met placebo. De effectgrootte wordt als klein beschouwd. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Bij chronische niet-kankerpijn is er geen statistisch significant verschil in de samenvattende score op de mentale component van de SF-36 vragenlijst tussen opioïden en placebo. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

## 4.1.2.4. Opioïden versus placebo voor specifieke musculoskeletale pijn

### 4.1.2.4.1. Opioïden versus placebo voor chronische pijn bij osteoartritis

<b>Non-tramadol opioids versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis</b>
Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeert alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. Studies met tramadol werden uitgesloten omdat deze trials in een andere Cochrane Review worden besproken (Cepeda 2006).

De trials varieerden in duur, zowat de helft van de geïncludeerde trials had een studieduur van minder dan 12 weken.

In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking als ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige pijnstillende behandeling. Deze huidige behandeling varieerde tussen de studies (paracetamol, NSAID's, zwakwerkende opioïden, sterker werkende opioïden, niet nader omschreven). Er waren ook verschillen tussen de trials over de toestemming om andere analgetica dan de studiemedicatie toe te staan.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de studies, de duidelijke onderrapportering van functionele eindpunten en de korte behandelingsduur in heel wat trials.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een lagere pijnscore dan placebogebruik. Het verschil is klein en heeft een twijfelachtige klinische significantie. In trials met een studieduur van meer dan 1 maand is het verschil nog kleiner. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie (LAAG bij een studieduur >4 weken))*)



Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een betere functionele score dan placebogebruik. Het verschil is klein en heeft een twijfelachtige klinische significantie. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie (LAAG bij een studieduur >4 weken))*)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een hoger uitvalspercentage door ongewenste effecten dan placebogebruik. (*GRADE C*)

#### 4.1.2.4.2. Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn

De bibliografiegroep vond verschillende systematische reviews en meta-analyses over opioïden voor chronische lagerugpijn (Abdel Shaheed 2016, Chaparro 2013, Chou 2016, Chou 2017). Details zijn te vinden in de appendices van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)).

##### 4.1.2.4.2.1. Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Opioids versus placebo for chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Abdel Shaheed 2016
----------------------------------

Abdel Shaheed 2016 voerde een systematische review en meta-analyse uit over opioïden voor chronische lagerugpijn en verrichtte afzonderlijke analyses voor een studieduur  $\geq 12$  weken. De auteur voerde ook analyses uit naargelang van studiedesign ("enriched enrollment" versus "normal enrollment"). Details zijn te vinden in de appendices van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)).

De bibliografiegroep rapporteert de resultaten van de meta-analyse van alle trials met een studieduur  $\geq 12$  weken.

Volgende opioïden konden in de meta-analyse opgenomen worden: tapentadol, oxycodon, hydromorfon, buprenorfine en tramadol.

De interpretatie van de bibliografiegroep van de resultaten is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de meeste geïnccludeerde studies, het gebruik van uiteenlopende schalen om invaliditeit te meten en door de verschillende manieren om met de vroegere (opioïde of niet-opioïde) pijnmedicatie om te gaan over de verschillende trials heen.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden opioïden tot een grotere pijnverlichting dan placebo. (*GRADE C*)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van opioïden niet tot een statistisch significante verandering in invaliditeit. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

##### 4.1.2.4.2.2. Sterkwerkende opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Strong opioids versus placebo for chronic low back pain</b>
--

Bibliography: Chaparro 2013
-----------------------------

Chaparro 2013 voerde ook een Cochrane systematische review en meta-analyse uit over opioïdgebruik bij chronische lagerugpijn. De auteur verrichtte een afzonderlijke analyse voor sterkwerkende opioïden versus placebo. RCT's met een kortere studieduur werden eveneens geïnccludeerd. Deze



auteur slaagde erin meer trials voor invaliditeit in de analyse op te nemen dan Abdel Shaheed 2016, maar niet al deze studies voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

De interpretatie van de bibliografiegroep van de resultaten is voornamelijk beperkt door de hoge uitvalspercentages in de meeste geïncludeerde studies, de korte studieduur van sommige trials en door de verschillende manieren om met de vroegere (niet-opioïde) pijnmedicatie om te gaan over de verschillende trials heen.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden sterkwerkende opioïden tot een grotere pijnverlichting dan placebo. Het effect is klein. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden sterkwerkende opioïden tot minder invaliditeit dan placebo. Het effect is zeer klein. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer nausea dan placebo-gebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer obstipatie dan placebo-gebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer slaperigheid dan placebo-gebruik. (GRADE C)

## 4.1.2.5. Individuele opioïden versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

### 4.1.2.5.1. Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis

<b>Tramadol or tramadol/paracetamol versus placebo in chronic osteoarthritis pain</b>
Bibliography: Cochrane Cepeda 2006, Gana 2006, DeLemos 2011, Burch 2007

- Een Cochrane systematische review, die in 2006 verscheen (door Cepeda 2006), zocht naar alle RCT's die tramadol met of zonder paracetamol met placebo vergelijken, bij patiënten met chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie.

De studieduur van de geïncludeerde trials varieerde van 10 dagen tot 91 dagen.

De resultaten voor tramadol alleen en voor tramadol + paracetamol werden samen geanalyseerd.

Voor pijnendpunten werden subanalyses uitgevoerd voor trials met een langere studieduur. De bibliografiegroep rapporteert enkel de resultaten van de trials met langere studieduur telkens als het mogelijk is.

De bibliografiegroep vond 3 extra RCT's die na de zoekdatum voor deze Cochrane Review verschenen, bij patiënten met chronische pijn door osteoarthritis (Zie appendix Volledig document van de consensusvergadering ([Engels](#)) onder Busse 2017).

- Gana 2006 was een dubbelblinde RCT met 5 behandelingsgroepen en een studieduur van 12 weken bij 1.020 volwassenen met chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg éénmaal per dag of placebo. 558 van de gerandomiseerde patiënten voltooiden de behandelingsduur van 12 weken.

Een statistische test voor de 3 co-primaire werkzaamheidseindpunten (de WOMAC pijn subschaal, de WOMAC fysiek functioneren subschaal en de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de



patiënt) werd eerst uitgevoerd voor het globale behandelingseffect (met vergelijking van de 5 behandelingsgroepen) en toonde een statistisch significant verschil tussen de 5 behandelingsgroepen voor pijn en voor fysiek functioneren. Deze test informeert niet over welke groepen verschillen. Hiervoor zijn paarsgewijze vergelijkingen nodig. Paarsgewijze vergelijkingen voor de verschillende tramadoldoses versus placebo toonden eveneens statistisch significante verschillen voor elke dosis op beide eindpunten. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden bij het testen van het globale behandelingseffect voor de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit.

- DeLemos 2011 was een dubbelblinde RCT met 5 behandelingsgroepen en een studieduur van 12 weken bij 1.011 volwassenen met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie. Patiënten werden via randomisatie toegewezen aan tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, celecoxib 200 mg éénmaal per dag of placebo. 555 van de deelnemers voltooiden de behandelingsduur van 12 weken. Een statistische test voor de 3 co-primaire werkzaamheidseindpunten (de WOMAC pijn subschaal, de WOMAC fysiek functioneren subschaal en de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt) werd uitgevoerd voor het globale behandelingseffect en toonde een statistisch significant verschil tussen de 5 behandelingsgroepen op de 3 eindpunten. Deze testen informeren niet over welke groepen verschillen. Hiervoor zijn paarsgewijze vergelijkingen nodig. Paarsgewijze vergelijkingen tussen de verschillende tramadoldoses en placebo waren echter niet statistisch significant voor de WOMAC pijn subschaal en de WOMAC fysiek functioneren subschaal. Er werd enkel een statistisch significant verschil gevonden voor tramadol 300 versus placebo voor de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt. Het is mogelijk dat de behandelingsgroep met celecoxib de globale statistische significantie van de resultaten voor deze 3 werkzaamheidseindpunten beïnvloedde.

- Burch 2007 was een dubbelblinde RCT met "enriched enrollment". Van de 1.028 patiënten met osteoartritis van de knie die in de open-label tramadol run-in werden opgenomen, werd 62,8% (646) vervolgens via randomisatie toegewezen aan tramadol éénmaal per dag gecontroleerde afgifte of placebo. Tramadol werd getitreerd tot 200 mg of 300 mg volgens de pijnrespons en de tolerantie. 76% van de gerandomiseerde patiënten voltooidde de 12 weken. In deze trial werd een andere pijnschaal gebruikt (PI-NRS).

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door het feit dat de studies met tramadol en tramadol + paracetamol samen geanalyseerd werden in Cochrane Cepeda 2006, net als verschillende doses van tramadol (zowel IR als ER). Bovendien was er een hoge uitval in heel wat studies (26% in een grote tramadol + paracetamol trial, ongeveer 50% in 3 andere studies over 12 weken, tot 74% in 1 andere studie over 12 weken). Randomisatiemethode en "allocation concealment" werden eveneens inconsistent gerapporteerd.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol gedurende ongeveer 12 weken tot een lagere pijnscore vergeleken met placebogebruik in één systematische review. In 3 latere RCT's vonden 2 trials een statistisch significant verschil met placebo voor verschillende doses van tramadol terwijl de andere RCT geen statistisch significant verschil vond.

Het verschil is klein en de klinische relevantie is onzeker.  
(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol gedurende ongeveer 12 weken tot een groter aantal patiënten dat matige ( $\geq 50\%$ ) verbetering in pijnscores bereikt vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.  
(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol tot een lagere (= betere) totale WOMAC-score (pijn, stijfheid en fysiek functioneren) vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.



Het verschil is klein. De klinische relevantie van het verschil is twijfelachtig.

In 2 latere RCT's was de WOMAC pijn subschaal score voor verschillende doses van tramadol significant verschillend vergeleken met placebo in 1 RCT, maar niet in de andere RCT.

(GRADE C)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol tot hogere stopzettingpercentages door ongewenste effecten vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.

3 latere RCT's vonden eveneens hogere stopzettingpercentages door ongewenste effecten, met sommige aanwijzingen van een dosis-responseffect (in 1 trial bedroeg het stopzettingpercentage met tramadol 200 of 300 mg ER slechts 10%, maar de studie had een 'enriched enrollment' opzet).

(GRADE C)

Obstipatie, nausea, braken en slaperigheid traden frequenter op met tramadol vergeleken met placebo in 2 RCT's (Gana 2006, DeLemos 2011) met aanwijzingen van een dosis-responseffect.

Details zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)) onder de resultaten voor Busse 2016 (opioïden versus placebo).

#### 4.1.2.5.2. Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Tramadol or tramadol + paracetamol for chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Chaparro 2013
--------------------------------------

Deze Cochrane systematische review includeerde alle RCT's die tramadol of tramadol + paracetamol met placebo vergeleken bij patiënten met chronische lagerugpijn en die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige behandeling. Er werden 5 trials geïnccludeerd, 2 ervan met een studieduur van slechts 4 weken, de overige 3 hadden een studieduur van 12 weken. 2 trials hadden een "enriched enrollment" design. De gemiddelde dagdosis van tramadol varieerde van 150 mg tot 300 mg.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitval in de geïnccludeerde trials, onzekerheden over "allocation concealment" en blinding door de beoordelaar, het poolen van trials met tramadol en tramadol + paracetamol en het feit dat 2 geïnccludeerde trials een studieduur van slechts 4 weken hadden.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een lagere pijnintensiteitscore vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een lagere invaliditeitscore vergeleken met placebogebruik. Het verschil is klein. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot hogere percentages nausea vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een hoger percentage obstipatie vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol niet tot een statistisch significant verschil in slaperigheid vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)





### 4.1.2.5.3. Buprenorfine transdermaal versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis van knie of heup

<b>Transdermal buprenorphine versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis</b>
--

Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014
--

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeerde alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. De bibliografiegroep geeft hier de resultaten voor de vergelijking van buprenorfine transdermaal versus placebo.

De trials varieerden in duur, 1 van de 4 geïnccludeerde trials had een studieduur van minder dan 12 weken. 1 van de geïnccludeerde trials werd niet gepubliceerd. 1 had een open label extensiefase.

In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking als ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige pijnstillende behandeling. Deze huidige behandeling varieerde tussen de studies (NSAID in 2 trials, opioïd in 1 trial, gemengd in 1 trial).

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een lagere pijnscore dan placebogebruik. Het verschil is klein en de klinische significantie is twijfelachtig. (*GRADE C*)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een betere functionele score dan placebogebruik. Het betrouwbaarheidsinterval is te breed om de klinische relevantie van dit resultaat betrouwbaar te beoordelen. (*GRADE C*)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een hoger uitvalspercentage door ongewenste effecten dan placebogebruik. (*GRADE C*)

### 4.1.2.5.4. Buprenorfine versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Transdermal buprenorphine versus placebo for chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Steiner 2011
----------------------------

Deze dubbelblinde RCT met een studieduur van 12 weken vergeleek een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg/uur of 20 µg/uur versus placebo bij patiënten met chronische lagerugpijn die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun vorige (niet-opioïde) behandeling. De studie had een 'enriched enrollment' design: in een open label run-in werden 1.024 patiënten gedurende 27 dagen met buprenorfine behandeld. De deelnemers die buprenorfine verdroegen en erop reageerden (54%) werden vervolgens via randomisatie toegewezen aan buprenorfine of placebo. Van de 541 gerandomiseerde patiënten voltooide 66% de behandeling met buprenorfine gedurende 12 weken en 70% voltooide de placebobehandeling.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door de "enriched enrollment" opzet en door de nog steeds hoge uitval tijdens de gerandomiseerde fase. "Allocation concealment", randomisatiemethode en blinding van de beoordelaars werden niet nader omschreven.

Functionele eindpunten werden enkel als explorerende uitkomsten gemeten, zonder statistische test. Deze studie had 2 belangrijke secundaire eindpunten: slaapstoornissen en aantal gebruikte niet-opioïde analgetica. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de consensusvergadering ([Engels](#)).



Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg of 20 µg tot een lagere gemiddelde pijnscore vergeleken met placebogebruik. Het verschil is klein. De klinische relevantie van het effect is onzeker. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg of 20 µg tot een groter aantal patiënten dat ≥30% verbetering in pijnscores bereikt. (GRADE C)

Ongewenste effecten werden opgetekend en gerapporteerd, maar niet statistisch getest. (GRADE: NIET TOEPASBAAR)

#### 4.1.2.5.5. Methadon versus placebo voor chronische niet-kankerpijn

Een Cochrane systematische review door Haroutounian 2012 zocht naar alle trials met methadon voor chronische niet-kankerpijn bij volwassenen. Geen enkele van de geïncludeerde studies voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek. Zie ook hoofdstuk neuropathische pijn.

#### 4.1.2.5.6. Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn

Een Cochrane systematische review door Quigley 2013a over hydromorfon voor acute en chronische pijn werd teruggetrokken omdat er geen update was. De laatste zoekdatum was 2006, waarbij alleen studies bij chronische kankerpijn werden teruggevonden. Voor informatie over hydromorfon bij neuropathische pijn of kankerpijn: zie andere hoofdstukken.

De bibliografiegroep vond 3 RCT's in andere systematische reviews.

2 RCT's bestudeerden hydromorfon bij chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie. Zij worden hieronder gerapporteerd.

De derde RCT, door Hale 2010, was een dubbelblinde RCT met "enriched enrollment" design en een studieduur van 12 weken die hydromorfon met placebo vergeleek bij patiënten met chronische matige tot ernstige lagerugpijn die dagelijks opioïden namen (opioïdtolerant; ≥60 mg/dag morfine-equivalent). Hierdoor voldoet deze studie niet aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek. Details over deze studies zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)), in de systematische reviews door Busse 2017 en Abdel Shaheed 2016.

##### 4.1.2.5.6.1. Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie

<b>Hydromorphone versus placebo for chronic pain in osteoarthritis of the hip or knee</b>
---

Bibliography: Vojtassak 2011, Rauck 2013
--

- Vojtassak 2011 was een dubbelblinde RCT met een studieduur van 16 weken die hydromorfon OROS eenmaal per dag met placebo vergeleek (4 mg, getitreerd tot max. 32 mg) bij 288 patiënten met chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie, die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige analgetische behandeling (paracetamol of NSAID). Voortijdige stopzetting deed zich voor bij 39,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met hydromorfon en bij 23,6% van de patiënten in de placebogroep.

- Rauck 2013 was een dubbelblinde RCT met een studieduur van 16 weken die hydromorfon OROS 8 mg of 16 mg met placebo vergeleek bij 990 patiënten met chronische pijn door osteoarthritis van heup of knie, die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidig (opioïd of niet-opioïd)



analgeticum. Voortijdige stopzetting deed zich voor bij 50,8% van de patiënten die hydromorfon 8 mg namen, bij 61,2% van de patiënten die hydromorfon 16 mg namen en bij 43,7% van de patiënten die placebo namen.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie, die onvoldoende onder controle is met een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon niet tot een statistisch significant verschil in pijnscore vergeleken met placebo. (Een statistisch significant verschil wordt vastgesteld wanneer minder conservatieve imputatiemethoden voor ontbrekende waarden worden gehanteerd.) (GRADE C)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie, die onvoldoende onder controle is door een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon niet tot een statistisch significant verschil in fysiek functioneren vergeleken met placebo. Een statistisch significant verschil wordt vastgesteld voor hydromorfon 16 mg wanneer minder conservatieve imputatiemethoden voor ontbrekende waarden worden gehanteerd. (GRADE C)

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie, die onvoldoende onder controle is met een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon tot hogere stopzettingpercentages door ongewenste effecten vergeleken met placebo. (GRADE C)

#### 4.1.2.5.7. Oxycodon versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis

<b>Oxycodone versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis</b>
--

Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014
--

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeerde alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. De bibliografiegroep geeft hier de resultaten voor de vergelijking van oxycodon versus placebo.

De trials varieerden in duur, de helft van de geïnccludeerde trials had een studieduur korter dan 12 weken.

In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking indien ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun vorige analgetische behandeling. Deze vorige behandeling varieerde binnen en tussen de studies (niet-opioïd, opioïd, niet nader omschreven); in alle studies was het vroegere gebruik van opioïden toegestaan.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door verschillende factoren: hoge uitval in de geïnccludeerde studies, korte studieduur in ongeveer de helft van de studies, de variabiliteit in eerder gebruikte analgetische behandeling, ontbrekende rapportering van functionele uitkomsten in heel wat trials.

Voor resultaten van de individuele trials met voldoende studieduur: zie de appendix van het volledig document van de consensusvergadering ([Engels](#)) onder Busse 2017 en Da Costa Bruno 2014.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een lagere pijnscore dan placebogebruik. De klinische relevantie van dit resultaat is onduidelijk. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een betere functionele score dan placebogebruik. De klinische relevantie van dit resultaat is onduidelijk. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))



Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een hoger uitvalspercentage door ongewenste effecten dan placebogebruik. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

#### 4.1.2.5.8. Oxycodon versus placebo voor chronische lage rugpijn

<b>Oxycodone versus placebo for chronic low back pain</b>
Bibliography: Webster 2006, Buynak 2010, Vondrackova 2008

3 RCT's met oxycodon bij chronische lagerugpijn werden geïnccludeerd in de systematische reviews die in dit document worden gerapporteerd.

De eerste RCT met een studieduur van 12 weken, door Webster 2006, includeerde 719 patiënten met chronische lagerugpijn ondanks dagelijks gebruik van analgetica. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan oxycodon 4x/dag (tot 80 mg/dag) of oxycodon + naltrexon (niet op de Belgische markt) of placebo. Bijna de helft van de patiënten had opioïden in de voorbije maand gebruikt, 5% nam opioïden in hoge dosis.

De stopzetting van de studiemedicatie was hoog (>50%).

De tweede RCT, door Buynak 2010, had een studieduur van 15 weken en includeerde 918 patiënten met chronische lagerugpijn, die niet tevreden waren met hun huidige analgetische behandeling. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan oxycodon 20-50 mg tweemaal per dag of tapentadol (hier niet gerapporteerd) of placebo.

De helft van de geïnccludeerde patiënten had eerder opioïden gebruikt.

De stopzetting van de studiemedicatie was hoog (>50%).

In de derde RCT, door Vondrackova 2008, werd oxycodon + naloxon vergeleken met oxycodon en placebo bij patiënten met lagerugpijn die 'voldoende beheerst werd' met  $\geq 2$  weken opioïden. Deze populatie die reeds hoge doses opioïden nam, stemt niet echt overeen met de onderzoeksvragen van de bibliografiegroep. Deze studie wordt daarom niet gerapporteerd hier. Details over deze studie zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)), onder Busse 2017.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitval (>50%), de verwerking van de ontbrekende waarden, vroeger opioïdgebruik en ontbrekende rapportering van sommige eindpunten.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot een lagere pijnscore vergeleken met placebogebruik. De klinische relevantie van het effect is onzeker. (*GRADE C*)

Bij patiënten met chronische lage rugpijn leidt het gebruik van oxycodon niet tot een statistisch significant verschil in aantal patiënten dat  $\geq 50$  vermindering in pijnscore bereikt vergeleken met placebogebruik. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot een lagere samenvattende score op de fysieke component van de SF-12 of SF-36 vergeleken met placebogebruik. De klinische relevantie van het effect is onzeker. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon niet tot een statistisch significant verschil op de samenvattende score op de mentale component van de SF-12 of SF-36 vergeleken met placebogebruik. (*GRADE C*)



Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot hogere stopzettingspercentages in aantal door ongewenste effecten vergeleken met placebo. Het verschil werd niet statistisch getest.

De informatie over individuele ongewenste effecten was op verschillende manieren gerapporteerd in beide studies. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van de consensusvergadering onder Abdel Shaheed 2016.

#### 4.1.2.5.9. Tapentadol versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

<b>Tapentadol versus placebo for chronic musculoskeletal pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Santos 2015
------------------------------------

Deze Cochrane systematische review includeert alle RCT's die tapentadol met placebo vergelijken bij chronische musculoskeletale pijn bij volwassenen. Drie RCT's met een studieduur van 15 weken en bij in totaal 3.001 patiënten werden geïncludeerd. 2 RCT's includeerden patiënten met osteoartritis, 1 RCT includeerde patiënten met lagerugpijn. De patiënten dienden onvoldoende pijnverlichting te ondervinden met hun huidige pijnstillende behandeling. In alle 3 trials was vroeger gebruik van opioïden toegestaan, maar het aantal patiënten dat eerder opioïden had gebruikt werd slechts in 2 van de trials gerapporteerd. De stopzetting was hoog in alle 3 trials en bereikte >50%.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de 3 trials, de verwerking van de ontbrekende waarden, de heterogeniteit in sommige eindpunten, enige onvolledige rapportering en het vroeger opioïdgebruik bij sommige geïncludeerde patiënten.

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een lagere pijnscore vergeleken met placebogebruik. Het verschil is klein en de klinische significantie ervan is onduidelijk. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een hoger percentage patiënten dat minstens 50% pijnverlichting bereikt vergeleken met placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een betere samenvattende score op de fysieke component van de SF-36 vergeleken met placebogebruik. De klinische significantie van het verschil is onduidelijk. Andere scores voor functionele gezondheidstoestand en welbevinden waren niet statistisch significant verschillend vergeleken met placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een hoger stopzettingspercentage door ongewenste effecten vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Tapentadol ging gepaard met een hoger risico op obstipatie, nausea, braken en slaperigheid vergeleken met placebo. (GRADE C)

#### 4.1.2.5.10. Codeïne voor chronische niet-kankerpijn

De bibliografiegroep vond geen studies die aan zijn inclusiecriteria voldeden.



#### 4.1.2.5.11. Tilidine voor chronische niet-kankerpijn

De bibliografiegroep vond geen studies die aan zijn inclusiecriteria voldeden.

#### 4.1.2.5.12. Morfine voor chronische niet-kankerpijn

De bibliografiegroep vond geen studies die aan zijn inclusiecriteria voldeden.

### 4.1.2.6. Opioïden voor neuropathische pijn

#### 4.1.2.6.1. Opioïden in het algemeen voor neuropathische pijn

McNicol 2013 zocht naar RCT's die opioïde agonisten vergelijken met placebo of een actieve comparator voor centrale of perifere neuropathische pijn door elke oorzaak. De auteurs van deze Cochrane Review verdeelden de geïncludeerde studies in kortetermijnstudies en middellange-termijnstudies. Van de 14 geïncludeerde middellange-termijnstudies voldeed slechts 1 aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor studieduur ( $\geq 12$  weken). Deze studie (Hanna 2008) werd al elders in dit document besproken.

Chaparro 2012 zocht naar verschillende geneesmiddelencombinaties, met inbegrip van combinaties zonder opioïd, voor neuropathische pijn. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 21 studies. Van deze 21 studies voldeden 5 studies aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor interventie. Van deze 5 studies voldeed slechts 1 studie (Hanna 2008) aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor studieduur ( $\geq 12$  weken), die al elders in dit document werd besproken.  
(GRADE: onvoldoende evidentie)

#### 4.1.2.6.2. Codeïne voor neuropathische pijn

Wiffen 2016a zocht naar RCT's die paracetamol met of zonder codeïne of dihydrocodeïne vergelijken voor neuropathische pijn bij volwassenen. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria van deze Cochrane Review.  
(GRADE: onvoldoende evidentie)

#### 4.1.2.6.3. Tramadol voor neuropathische pijn

Dy 2017 voerde een meta-analyse uit op RCT's die "atypische" opioïden (tramadol en tapentadol) met placebo vergelijken voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs vonden 2 studies met tramadol. Beide studies voldeden niet aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor studieduur ( $\geq 12$  weken).

Duehmke 2017 zocht naar RCT's die tramadol met placebo of een actieve comparator vergelijken voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 6 studies met een studieduur tussen 4 en 6 weken. Geen van deze studies voldeed aan het inclusie criterium van de bibliografiegroep voor studieduur ( $\geq 12$  weken).  
(GRADE: onvoldoende evidentie)



#### 4.1.2.6.4. Tilidine voor neuropathische pijn

Het literatuuronderzoek van de bibliografiegroep vond geen studie die aan de inclusiecriteria voldeed en tilidine vergelijkt met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn.

(GRADE: onvoldoende evidentie)

#### 4.1.2.6.5. Buprenorfine voor neuropathische pijn

<b>Buprenorphine versus placebo for neuropathic pain</b>
--

Bibliography: Simpson 2016
----------------------------

Wiffen 2015a zocht naar RCT's die buprenorfine vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs zodat geen enkele studie in deze Cochrane Review werd opgenomen.

Simpson 2016 et al. voerden een dubbelblinde RCT met parallelgroepen uit die buprenorfine transdermaal vergelijkt met placebo bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn. De patiënten werden geïncludeerd met matige tot ernstige pijn gedurende minstens 6 maanden op de maximaal getolereerde conventionele therapie. Patiënten die momenteel of eerder sterkwerkende opioïden kregen, werden uit de studie uitgesloten. Het gebruik van zwakwerkende opioïden, NSAID's en topische behandelingen werd stopgezet bij het screeningsbezoek. In totaal namen respectievelijk 61,3% en 68,8% een concomitante pijnbehandeling met anti-epileptica in de buprenorfinegroep en in de placebogroep.

Er werden 168 patiënten geïncludeerd, onder wie 93 via randomisatie werden toegewezen aan buprenorfine of placebo. De studie werd niet voltooid door respectievelijk 37/93 (39,8%) en 24/93 (25,8%) van de patiënten. Er werden analyses van interacties uitgevoerd om het effect te beoordelen van de antidepressiva of de anti-epileptica op de doeltreffendheid van buprenorfine. De auteurs oordeelden dat er geen betekenisvol effect was. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de consensusvergadering ([Engels](#)).

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door de hoge uitval en onvoldoende studiepower.

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine niet tot enig verschil voor 30% pijnverlichting vergeleken met placebo. (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een groter aantal patiënten met 50% pijnverlichting vergeleken met placebo. (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een vermindering van de totale pijnintensiteitscore volgens de Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Er werd een klein verschil vastgesteld voor paroxysmale pijn in het voordeel van buprenorfine. Er werden geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (brandende spontane pijn, drukkende spontane pijn, uitgelokte pijn, en paresthesie/dysesthesiepijn). (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot verbeterde slaap vergeleken met placebo volgens de Brief Pain Inventory interference scale. Er werden echter geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (algemene activiteit, gemoed, wandelvermogen, normaal werk, relaties, levensvreugde). (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een vermindering in lichamelijke pijn vergeleken met placebo volgens de SF-36 vragenlijst. Er werden



echter geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (fysiek functioneren, fysieke rol, algemene gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren, emotionele rol en mentale gezondheid). (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een verbeterde algemene indruk van verandering volgens de patiënt, vergeleken met placebo. (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine niet tot enig verschil in de algemene indruk van verandering volgens de clinicus, vergeleken met placebo. (GRADE C)

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot meer ongewenste effecten, vergeleken met placebo. Er werden geen statistische tests uitgevoerd om de groepen te vergelijken. (GRADE C)

#### 4.1.2.6.6. Fentanyl voor neuropathische pijn

Derry 2016 zocht naar RCT's die fentanyl vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Eén studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. De bibliografiegroep heeft deze studie niet in zijn analyse geïnccludeerd omdat de bestudeerde formulering (1-daagse pleister) momenteel niet in België beschikbaar is. (GRADE: *onvoldoende evidentie*)

#### 4.1.2.6.7. Hydromorfon voor neuropathische pijn

Stannard 2016 zocht naar RCT's die hydromorfon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Eén studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. De bibliografiegroep heeft deze studie niet in zijn analyse geïnccludeerd omdat ze niet voldeed aan het inclusie criterium voor studiedesign (geen post-hoc analyses). De originele studie (Hale 2010) waarop de post-hoc analyse gebaseerd was, is echter elders in dit document opgenomen. (GRADE: *onvoldoende evidentie*)

#### 4.1.2.6.8. Methadon voor neuropathische pijn

McNicol 2017 zocht naar RCT's die methadon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Drie cross-overstudies voldeden aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. Er waren te weinig gegevens om een gepoolde analyse uit te voeren. De bibliografiegroep heeft deze 3 studies niet in zijn analyse geïnccludeerd omdat ze om allerlei redenen niet aan de inclusiecriteria voldeden. (GRADE: *onvoldoende evidentie*)

#### 4.1.2.6.9. Morfine voor neuropathische pijn

Cooper 2017 zocht naar RCT's die morfine vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 5 cross-overstudies met een behandelingsperiode van 4 tot 7 weken. De bibliografiegroep heeft deze studies niet in zijn analyse geïnccludeerd omdat ze niet aan de inclusiecriteria voldeden voor studieduur ( $\geq 12$  weken) of steekproefgrootte ( $>40$  patiënten per studiegroep). (GRADE: *onvoldoende evidentie*)





#### 4.1.2.6.10. Oxycodon voor neuropathische pijn

##### **Oxycodone versus placebo/active comparator for diabetic neuropathic pain**

Bibliography: Hanna 2008 discussed in Gaskell 2016

Gaskell 2016 zochten naar RCT's die oxycodon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden.

De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 5 studies. Drie studies voldeden niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor studieduur ( $\geq 12$  weken) en steekproefgrootte ( $> 40$  patiënten per studiegroep). Daarom rapporteert de bibliografiegroep enkel de 2 studies die aan de inclusiecriteria voldeden en rapporteert hij geen gepoolde resultaten die in de Cochrane Review worden gegeven. Beide studies hadden een studieduur van 12 weken en includeerden patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (pijnintensiteit  $\geq 5/10$ ), die stabiel waren met gabapentine (Hanna 2008) of pregabaline (NCT00944697 studie). De bibliografiegroep includeerde enkel Hanna et al. 2008 in zijn samenvatting en verwijst voor de NCT00944697-studie die oxycodon/naloxon met placebo vergelijkt naar de appendix van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)) aangezien het om niet-gepubliceerde resultaten gaat.

Hanna et al. 2008 sloten patiënten uit die langwerkende opioïden in de vorige maand kregen; de behandeling (stabiele frequentie en dosis) startte  $> 3$  weken vóór screening met NSAID's. Tricyclische antidepressiva waren toegestaan.

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot een groter aantal patiënten met minstens matige pijnverlichting (30% verlichting), vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot hogere uitvalspercentages door ongewenste effecten, vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot lagere uitvalspercentages door gebrek aan werkzaamheid, vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot meer ongewenste effecten, vergeleken met placebogebruik. (GRADE C)

#### 4.1.2.6.11. Tapentadol voor neuropathische pijn

##### **Tapentadol versus placebo for diabetic neuropathic pain**

Bibliography: Schwartz 2011 discussed in Dy 2017

Dy 2017 voerde een meta-analyse uit op RCT's die "atypische" opioïden (tramadol en tapentadol) met placebo vergelijken voor symptomen van diabetische perifere neuropathie. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs vonden 3 studies met tapentadol. De bibliografiegroep sloot één studie uit omdat ze niet voldeed aan de inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 12$  weken) en steekproefgrootte ( $> 40$  patiënten per studiegroep). De bibliografiegroep sloot Vinik et al. 2014 uit omdat een nieuwe formulering bestudeerd werd die momenteel niet in België beschikbaar is zodat één studie overbleef (Schwartz 2011) voor zijn analyse.

Schwartz et al. voerden een dubbelblinde RCT uit met "enriched enrollment randomized-withdrawal" opzet, die tapentadol met placebo vergelijkt bij patiënten met pijnlijke diabetische perifere neuropathie en die niet tevreden waren met hun huidige (opioïde of niet-opioïde) behandeling. Na



een wash-out-periode startten 588 patiënten (pijnintensiteit  $\geq 5/10$ ) de open-label fase met tapentadol gedurende 3 weken. In totaal stopte 33,3% de open-label fase voortijdig, 51,0% omwille van ongewenste effecten. De responders werden vervolgens via randomisatie toegewezen aan de onderhoudsfase gedurende 12 weken met tapentadol (n=199) of placebo (n=196). Van de gerandomiseerde patiënten stopten respectievelijk 31,7% en 31,6% de studie voortijdig. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de consensusvergadering ([Engels](#)).

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten is beperkt door de "enriched enrollment" opzet en door het hoge uitvalspercentage. In deze studie werden niet-standaard pijnindpunten gebruikt. Bovendien werd de impact van pijn op functioneren of kwaliteit van leven niet gemeten of gerapporteerd.

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit, vergeleken met placebo.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een verbetering van de algemene indruk van verandering door de patiënt, vergeleken met placebo.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot meer ongewenste effecten, vergeleken met placebo. Er werden echter geen statistische tests uitgevoerd.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

## 4.1.2.7. Opiïden voor kankerpijn

Een overzicht van systematische reviews (Wiffen 2017a) vond negen Cochrane systematische reviews die het gebruik van opioïden bij chronische kankerpijn evalueren. De bibliografiegroep rapporteerde de laatste geüpdatete versie van elke systematische review.

De negen reviews zochten naar RCT's die een opioïd geneesmiddel (tramadol (Wiffen 2017b), codeïne (Straube 2014), hydromorfon (Bao Yan 2016), fentanyl transdermaal (Hadley 2013), methadon (Nicholson Alexander 2017), oxycodon (Schmidt-Hansen 2017), buprenorfine (Schmidt-Hansen 2015a), tapentadol oraal (Wiffen 2015b), en morfine oraal (Wiffen 2016b)) vergeleken met placebo of een actieve comparator bij patiënten met chronische kankerpijn.

Een bijkomende review (Wiffen 2014) zocht specifiek naar RCT's die morfine-, fentanyl-, oxycodon- of codeïnepreparaten onderzochten en ongewenste effecten rapporteerden van bewustzijnsniveau of onvermogen om te drinken of te eten.

De bibliografiegroep vond ook een systematische review (Paice 2016) die zocht naar farmacologische en niet-farmacologische interventies voor pijnbeheer bij kankeroverlevende volwassenen.

Geen enkele van de RCT's die door deze systematische reviews werden gevonden, voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

*(GRADE: onvoldoende evidentie)*



## 4.2. Wat zegt de deskundige? (Duquenne 2018)

(*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### 4.2.1. Inleiding

Om een antwoord te kunnen geven op de vraag naar de plaats van de verschillende opioïde formuleringen die in België beschikbaar zijn, is een analyse van de verschillende pijnsyndromen per groep vereist.

Het is waarschijnlijk gemakkelijk om in de medische literatuur van de laatste tien jaar praktijkaanbevelingen te vinden die een molecule, een toedieningswijze, een galenisch middel onderzoeken dat wordt toegepast bij een zeer specifiek pijnsyndroom.

Het is echter veel moeilijker om de relevantie van een behandeling met een zwak of sterk opioïd te vinden per pathologie die voldoet aan de criteria van chronische pijn.

Laten we twee voorbeelden nemen:

Wanneer we een analyse vinden van chronische kankerpijn is het erg moeilijk om een verschil te maken tussen pijn die verband houdt met de progressie van kanker, pijn die samenhangt met de behandeling en de gevolgen ervan en chronische intercurrente pijn van een andere oorsprong, zoals niet-specifieke degeneratieve of musculoskeletale pijn.

Bij de evaluatie van de doeltreffendheid van een opioïdenbehandeling bij chronische niet-kankerpijn is het noodzakelijk om een terrein van pijnsyndromen (artrose van een groot gewricht, chronische lage rugpijn, neuropathische pijn) af te bakenen. Andere chronische pijnsyndromen zoals fibromyalgie, ook bekend als diffuus idiopathisch polyalgisch syndroom (DIPS), chronische nekpijn, myofasciaal pijnsyndroom, complex regionaal pijnsyndroom of FBSS (Failed Back Surgery Syndrome) worden dus uitgesloten.

De meta-analyses en reviews zullen verschillende opioïdbehandelingen tonen met een min of meer gedefinieerd pijnsyndroom, met als twee belangrijkste doelstellingen: een significante afname van de door de patiënt beoordeelde pijnintensiteit en een verbetering van de levenskwaliteit.

Om echter een duidelijk beeld te krijgen van deze twee doelstellingen, zou het percentage stopzettingen van de opioïdbehandeling, vooral dan omwille van ongewenste effecten, minder moeten interfereren in de verschillende genoemde studies.

Aangezien ongewenste effecten, levensbedreigende risico's en risico's op middelenmisbruik geen deel uitmaken van deze vraag die gericht is op werkzaamheid, zullen we de verschillende geëvalueerde pijnsyndromen en de onderlinge vergelijking met de beschikbare en beoordeelde opioïden hernemen.

Laten we ons bij de overblijvende kwesties afvragen of de evaluatie van de reeds overvloedige literatuur de realiteit van vandaag voldoende dekt. Hoeveel patiënten met chronische pijn passen niet in de criteria die door deze overvloedige reviews worden gedefinieerd?

En juist deze meer heterogene pijnlijdende populatie heeft wellicht het meest behoefte aan aanbevelingen en consensus.



## 4.2.2. Wat zijn de onderzochte chronische pijnen?

### 4.2.2.1. Soorten pijn

Zeer gerichte spier- en skeletpijn: altijd artrose van de heup en de knie. Ook lage rugpijn.

Anderzijds ook neuropathische pijn zonder verdere verduidelijking.

Kankerpijn wordt onderzocht, maar er zijn slechts weinig studies die beantwoorden aan de criteria van een minimumduur van 12 weken.

### 4.2.2.2. Beoordelingscriteria

Bij **pijn** werd vaak de VAS-schaal gebruikt; men gaat ervan uit dat een verandering van 1 centimeter op een schaal van 10 centimeter significant of klinisch relevant kan zijn. Maar door ons te beperken tot deze schaal, kunnen we echter de kwaliteit van de verandering of het percentage respondenten niet beoordelen. Door de BPI (Brief Pain Inventory) te gebruiken, kunnen we de invloed op pijn van een behandeling met opioïden of andere behandelingen beter vergelijken.

#### Inzake **functie**

Voor het meten van de **levenskwaliteit**, beschikken we over verschillende hulpmiddelen; het meest bruikbaar is de SF-36-vragenlijst. Deze vragenlijst beoordeelt de levenskwaliteit op verschillende vlakken, zowel fysiek, als psychisch. Sommige opioïdbehandelingen beïnvloeden slechts één van de subitems, ofwel fysiek, ofwel psychisch.

**Ongewenste effecten** die rechtstreeks invloed hebben op de indexen van levenskwaliteit en van therapietrouw worden in een andere vraag behandeld.

Inzake **comparator**, nl. een opioïdbehandeling vergelijken met een multidisciplinaire zorgbehandeling of een placebo.

Door een opioïd te vergelijken met een placebo is theoretisch een betere extractie van de effecten mogelijk, maar dit komt niet overeen met de praktijk. De meest realistische situatie is het integreren van de opioïdbehandeling in een multidisciplinaire zorgstrategie.

## 4.2.3. Opioïden bij kankerpijn?

Negen Cochrane systematische reviews hebben het gebruik van opioïden bij chronische kankerpijn geëvalueerd.

De negen reviews onderzochten gerandomiseerde klinische studies waarin een opioïd werd vergeleken met een placebo of een actieve comparator. De reviews vergeleken tramadol, codeïne, hydromorfon, transdermale fentanyl, methadon, oxycodon, buprenorfine, tapentadol en oraal morfine.

In een systematische review werd op verschillende manieren een vergelijking gemaakt tussen de farmacologische en niet-farmacologische behandeling van pijn bij kankerpatiënten.



Geen enkele gerandomiseerde studie voldeed aan de inclusiecriteria, nl. een minimale behandelingsduur van 12 weken ( $\pm$  3 maanden), een beoordeling van de pijn en van het functioneel resultaat.

Daarom verwijzen we naar de richtlijnen die specifieke aanbevelingen doen over kankerpijn, namelijk NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013, ASCO 2016.

### 4.2.3.1. Aanbevelingen

De aanbevelingen zijn als volgt (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013):

1. In eerste instantie de geneesmiddelenbehandeling met niet-opioïden optimaliseren.
2. Proberen met opioïden indien persisterende pijn; met sommige moleculen wordt titratie aangeraden bij eerstelijnsbehandeling met kortwerkende middelen, oraal morfine, oxycodon, hydromorfon.
3. Gebruik de WGO-schaal die nog steeds gevalideerd is voor kankerpijn. Sommige klinische richtlijnen stellen zich vragen bij het stappentraject van "zwakke" opioïden naar "sterke" opioïden bij kankerpatiënten.
4. Vooraleer te starten met langdurig gebruik moet het voordeel voor de patiënt op het vlak van duidelijk merkbare pijnverlichting en functionele verbetering grondig worden geëvalueerd.
5. Als er geen duidelijk voordeel wordt vastgesteld, kan de test met opioïden worden stopgezet.
6. Geen titratie met langwerkende preparaten.
7. Methadon (lange halfwaardetijd) en buprenorfine (plafondeffect) mogen enkel worden gebruikt door teams die de nodige ervaring hiermee hebben en niet in de eerstelijns.
8. Er is geen gestandaardiseerde dosering, dus progressieve individuele titratie tot de laagst effectieve dosis moet worden uitgevoerd, maar in ieder geval moet worden vermeden om 90 mg morfine-equivalent te overschrijden.
9. De combinatie van twee sterke opioïden kan worden aanbevolen ofwel om de farmacokinetiek van paroxismale kankerpijn (snelwerkende transmucosale fentanyl) te verbeteren, ofwel om te trachten de ongewenste effecten van het eerste opioïd te verminderen.

Bij kankerpatiënten zijn er geen criteria vastgesteld voor de keuze tussen de verschillende "sterke" opioïden, mu-agonisten, die beschikbaar zijn om een behandeling te starten. Er is geen verschil in werkzaamheid en tolerantie tussen oraal morfine, oxycodon en hydromorfon. In geval van intolerantie of "resistentie" (hyperalgesie?) prevaleert het principe van rotatie (zie vraag 9).

De overgang naar formules met vertraagde afgifte en transdermale formules moet gebeuren na stabilisering van de analgesie. De equianalgetische tabellen moeten worden gerespecteerd. Op dit moment zijn er verschillende softwarepakketten voor de berekening beschikbaar (Orthodose<sup>®</sup>, Opioconvert<sup>®</sup>).

Alleen de behandeling van specifieke populaties (adolescenten, ouderen, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie) kan de keuze tussen de "sterke" opioïden sturen.

Vervolgens kunnen ook economische factoren, gerechtvaardigd door een behandeling op lange termijn, worden besproken (NICE 2012).

"Oxycodon is niet superieur aan morfine in de behandeling van kankerpijn en wordt ook niet beter verdragen. Het bewijsniveau is echter laag" (Schmidt-Hansen 2015b).

Ter discussie: eenzelfde fabrikant-distributeur die in zijn marketingstrategie de ene molecule opoffert ten voordele van een andere molecule (exclusiviteit).



## 4.2.3.2. Plaats van "zwakke" opioïden bij kankerpijn

Van codeïne, dihydrocodeïne, tramadol is bekend dat zij een plafondeffect kennen en hun ongewenste effecten-profiel ongunstig is vergeleken met morfine. "Het beheer ervan is bovendien moeilijk door de grotere variabiliteit tussen patiënten op het gebied van werkzaamheid en de vele farmacokinetische interacties waardoor er een groter risico is op soms onvoorspelbare overdoses" (Prescrire 2015).

De stap voor stap WGO-classificatie van kankerpijnen komt dus op losse schroeven te staan. "Als alternatief voor zwakke opioïden, kunnen lage doses sterke opioïden in combinatie met niet-opioïde pijnstillers worden overwogen." (Ripamonti 2012)

## 4.2.4. Opioïden bij niet-kankerpijnen?

Definiëren van **langdurig gebruik** bij chronische niet-kankergerelateerde pijn: het criterium van een behandeling van minstens 3 maanden en een langetermijnopvolging van minstens één jaar werd niet aangetroffen in de gerandomiseerde studies en in de observationele studies.

Er is evenmin een definitie beschikbaar van het gebruik van **hooggedoseerde** opioïden bij chronische niet-kankerpijn.

### 4.2.4.1. Opioïden bij osteoarticulaire pijn en lage rugpijn

De beschikbare systematische reviews en meta-analyses nemen een zeer heterogene mengeling van populaties met chronische pijn op: lage rugpijn, artrose van de heup of knie, soms zelfs fibromyalgie. Neuropathische pijn die afzonderlijk kan worden onderzocht, zit hier soms bij, maar soms ook niet.

Positief is wel dat in de Krebs 2018 Space Trial de opgenomen populatie ook psychiatrische problemen, ernstige depressie en posttraumatische stressstoornis (PTSS) omvatte.

#### 4.2.4.1.1. Artrose van de heup en knie

1. Krebs et al 2018 Pijn: In deze patiëntenpopulatie is na 12 maanden de pijnscore lichtjes in het voordeel van de niet-opioïde behandeling.

2. Functie: geen verschil in deze groep, artrose van heup of knie en lage rugpijn.

3. Stopzetten van de behandeling: 25% bij behandelingen tussen 4 weken en een jaar.

4. Meta-analyse van Busse 2017: brede populatie, brede inclusiecriteria, studie van pijn en functie: verbetering van de pijnscore, verbetering van de SF-36 fysieke score, maar bereikt geen verschil van 5 punten.

5. Meta-analyse van Thornton 2017: meer dan 4.000 patiënten, studie over 12 tot 15 weken, evaluatie van de fysieke en psychische subcomponenten van SF-36. Studie over oxycodon, tapentadol, tramadol + paracetamol. De score van de fysieke deelcomponent is verbeterd, er is geen verschil voor de psychische deelcomponent.



6. Cochrane review da Costa Bruno 2014: sterke opioïden met uitzondering van tramadol. Duur vaak minder dan 12 weken. Artrose van de heup of knie. Lagere pijnscore maar dit verschil neemt af na een maand. Beperkt verbeterde functionele score.
7. Drie nieuwe studies over tramadol bij artrose van de heup en knie na 2006 (DeLemos 2011, Gana 2006, Burch 2007).  
Verbetering van de pijn (ZEER LAAG niveau van bewijskracht).  
Verbetering van de functionele score 5 (LAAG niveau van bewijskracht).
8. Transdermaal buprenorfine bij artrose (da Costa Bruno 2014).  
Verbetering van pijn en functionele score (LAAG niveau van bewijskracht).
9. Hydromorfon: Vojtassak 2011, Rauck 2013 geen verschil met placebo wat betreft pijn en geen verschil wat betreft functionele score (LAAG niveau van bewijskracht).
10. Oxycodon da Costa Bruno 2014.  
Verbetering van pijnscore en functionele score (ZEER LAAG niveau van bewijskracht).

#### 4.2.4.1.2. Chronische lage rugpijn

1. Opioïden bij chronische lage rugpijn. Meta-analyse over 12 weken of meer door Abdel Shaheed 2016.  
Inclusief tapentadol, oxycodon, hydromorfon, buprenorfine en tramadol.  
Vermindering van de pijn (LAAG niveau van bewijskracht).  
Geen verandering wat betreft invaliditeit.  
Meta-analyse van Chaparro 2013: meer studies, maar soms van korte duur, valt dus buiten de inclusiecriteria. Alleen sterke opioïden. Laag effect wat vermindering van de pijn betreft. ZEER LAAG effect wat betreft verbetering van de invaliditeit.
2. Tramadol voor chronische lage rugpijn (Chaparro 2013): beste pijnscore en beste invaliditeitscore (LAAG niveau van bewijskracht).
3. Transdermaal buprenorfine bij chronische lage rugpijn (Steiner 2011).  
Lagere pijnscore (LAAG niveau van bewijskracht), functionele score niet gevonden.  
Opgelet transdermale pleister van 7 dagen!
4. Oxycodon bij chronische lage rugpijn (Webster 2006, Buynak 2010).  
Lagere pijnscore, verbeterde score van de SF-36 fysieke subcomponent (ZEER LAAG niveau van bewijskracht).

#### 4.2.4.1.3. Musculoskeletale pijn

1. Tapentadol bij spier- en skeletpijn (Review Cochrane Santos 2015).  
Verbetering van de pijnscore van de SF-36 fysieke component, maar geen verschil voor de functionele component en voor welzijn. Maar wat is welzijn? (ZEER LAAG niveau van bewijskracht)
- Geen studies die voldoen aan de inclusiecriteria voor codeïne, tilidine en oraal morfine.



## 4.2.5. Opioiden bij neuropathische pijn?

McNicol 2013 doorzocht de Cochrane review voor opioïdenbehandelingen die langer dan 12 weken duurden en slechts één studie voldeed aan de criteria (Hanna 2008).

Chaparro 2012 behaalt hetzelfde resultaat met dezelfde studie (Hanna 2008).

(ONVOLDOENDE niveau van bewijskracht)

Laten we eens molecule per molecule proberen:

1. Tramadol: geen studies >12 weken.

2. Transdermaal buprenorfine bij diabetische perifere neuropathische pijn (Simson 2016).

Resultaten: (LAAG niveau van bewijskracht)

Geen algehele vermindering van de pijn, meer patiënten die 50% minder pijn ervaren, daling van de neuropathische pijnindex, verbetering van de slaap, verbetering van de algemene indruk van verandering.

3. Transdermaal fentanyl: één enkele studie maar met een pleister voor één dag die bij ons niet verkrijgbaar is (ONVOLDOENDE niveau van bewijskracht).

4. Hydromorfon: één enkele studie (Stannard 2016).

5. Methadon: drie studies, duur te kort om gegevens te extraheren (ONVOLDOENDE niveau van bewijskracht).

6. Oraal morfine: 5 studies maar van te korte duur of ontoereikende steekproef (ONVOLDOENDE niveau van bewijskracht).

7. Oxycodon bij diabetische perifere neuropathische pijn (Hanna 2008): toevoeging van oxycodon als de behandeling met gabapentine gestabiliseerd is, matige pijnverlichting, minder uitval wegens niet werkzaam.

(LAAG niveau van bewijskracht)

8. Tapentadol (Schwartz et al 2011): vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit, verbetering van de algemene indruk van verandering. (ZEER LAAG niveau van bewijskracht)

## 4.2.6. Persoonlijke opmerkingen

1. Studies over opioïden bij neuropathische pijn hebben vaak betrekking op perifere pijn, met een vrij eenduidige oorzaak, namelijk diabetische polyneuropathie. Het is moeilijk om deze conclusies uit te breiden naar andere pijnsyndromen van verschillende oorsprong.

2. We kunnen verwijzen naar de aanbevelingen over chronische niet-kankerpijn (CNKP), gepubliceerd onder impuls van de Franse SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) in januari 2016.

Ze hebben betrekking op spier- en skeletpijn en op neuropathische pijn:

Aanbeveling 1: Opioiden hebben een matige doeltreffendheid getoond bij de verlichting van de volgende CNKP: pijn door artrose in de onderste ledematen, refractaire chronische lage rugpijn, perifere of centrale neuropathische pijn.





Aanbeveling 2: Introduceer sterke opioïden uitsluitend na een nauwkeurige etiologische diagnose, het falen van voor de eerstelijns aanbevolen geneesmiddelenbehandelingen; zorg voor een alomvattende psychologische behandeling bij comorbiditeiten van depressieve of angstige aard en/of van sociale, professionele en revaliderende aard bij pijn door artrose en door chronische lage rugpijn; heb samen met de patiënt gemeenschappelijke doelstellingen vastgesteld en neem ze in een zorgcontract op.

Aanbeveling 3: Geen sterke opioïden gebruiken bij disfunctionele ziekten, in het bijzonder FIBROMYALGIE.

Aanbeveling 4: Geen sterke opioïden gebruiken bij primaire hoofdpijn, in het bijzonder migraine.

Aanbeveling 5: Het wordt afgeraden om de behandeling met sterke opioïden langer dan 3 maanden voort te zetten wanneer er geen voordeel is op het vlak van pijn, functie, levenskwaliteit.

Aanbeveling 6: Niet meer dan 150 mg morfine-equivalent per dag gebruiken.

Aanbeveling 7: Ongeacht de indicatie lijken alle sterke opioïden erg vergelijkbaar op het vlak van werkzaamheid. Er wordt niet aanbevolen om het ene opioïd boven het andere te verkiezen, maar men moet bij de keuze rekening houden met de titratie, de kosten, de ongewenste effecten, de huidige wetenschappelijke gegevens, de terugbetaling.

## 4.3. Wat besluit de jury?

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. Wat zegt de literatuurstudie?

### 5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Alleen de ASCO 2016-richtlijn verwijst naar mogelijke dysimmune effecten en tumorproliferatieve effecten door opioïde geneesmiddelen. Deze richtlijn komt tot de conclusie dat er onvoldoende evidentie is om te bepalen of er klinische belangrijke risico's zijn, maar dat dit punt aan bod moet komen bij de bespreking van de risico-batenverhouding van het langetermijngebruik van opioïden bij kankeroverlevende patiënten.

Chronische opioïdtherapie veroorzaakt mogelijk hypogonadisme. Er is momenteel geen evidentie voor dit verband met buprenorfine (NHG 2018).

Tramadol werd gerelateerd aan hypoglykemie; voorzichtigheid is geboden bij diabetespatiënten die hypoglykemiërende geneesmiddelen nemen (WOREL 2017, NHG 2018).

Patiënten zouden tijdens dosistitratie het besturen van een voertuig moeten vermijden tot een stabiele dosis is bepaald en het vaststaat dat het opioïd geen sedatie veroorzaakt, vooral wanneer opioïden samen met alcohol, benzodiazepines of andere sederende middelen worden genomen. (CDC 2016, NPC\_Canada 2017)

Voor andere en meer frequente ongewenste effecten en opioïdgerelateerde interacties verwijst de bibliografiegroep naar elke richtlijn in de literatuurstudie. Voor een algemeen overzicht van ongewenste effecten op lange termijn, zie bijvoorbeeld tabel 7 van de ASCO 2016-richtlijn. Zie ook "specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden" ([8.1.1.1.6](#)).

### 5.1.2. Wat zeggen de studies?

#### 5.1.2.1. Opioïden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: ongewenste effecten

<b>Opioïds versus placebo for chronic non-cancer pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Els 2017b
----------------------------------

Dit overzicht van de Cochrane Reviews door Els 2017b zocht naar alle Cochrane Reviews over opioïdgebruik (2 weken of meer) voor chronische niet-kankerpijn bij volwassenen. Steunend op de



gegevens uit de studies die in deze Cochrane Reviews werden opgenomen, werd een meta-analyse uitgevoerd om te rapporteren over de ongewenste effecten gerelateerd aan opioïdgebruik.

De geïnccludeerde Cochrane Reviews bestuderen opioïdgebruik voor uiteenlopende aandoeningen, zoals osteoartritis, chronische lagerugpijn, neuropathische pijn, ... De studieduur van de geïnccludeerde trials varieerde van 4 weken tot 52 weken.

Er zijn enkele methodologische problemen die de interpretatie door de bibliografiegroep van deze resultaten beperken.

Els 2017b vermeldde niet welke individuele trials in de meta-analyse werden opgenomen. Daarom is de bibliografiegroep niet zeker over de eigenlijke duur van de follow-up voor de gerapporteerde eindpunten en over de geïnccludeerde populatie.

Els 2017b berekende de ruwe absolute eventpercentages (als een gemiddelde van de eventpercentages in de geïnccludeerde trials). Voor elk eindpunt werd ook een "number needed to harm" berekend, gebaseerd op dit ruwe eventpercentage. Omdat deze methode niet aanbevolen wordt door de GRADE-benadering en omdat de behandelingsduur voor deze NNH's onduidelijk is, heeft de bibliografiegroep beslist ze hier niet te rapporteren. Deze informatie is terug te vinden in de appendices van het volledige document van de consensusvergadering ([Engels](#)).

Els voerde eveneens een GRADE-beoordeling uit voor de verschillende eindpunten. De bibliografiegroep kan deze resultaten niet reproduceren omdat hij geen informatie heeft over de individuele trials die voor deze beoordeling werden gebruikt.

Bij chronische niet-kankerpijn leidt het gebruik van opioïden tot meer uitval door ongewenste effecten dan het gebruik van placebo. (*GRADE B (beoordeeld door Els 2017b)*)

Bij chronische niet-kankerpijn is het risico op obstipatie en het risico op nausea verhoogd met opioïden vergeleken met placebo. (*GRADE B (beoordeeld door Els 2017b)*)

Bij chronische niet-kankerpijn is er een hoger risico op braken met opioïden vergeleken met placebo. (*GRADE C (beoordeeld door Els 2017b)*)

Bij chronische niet-kankerpijn is het risico op slaperigheid groter met opioïden vergeleken met placebo. (*GRADE B (beoordeeld door Els 2017b)*)

Dit overzicht van Cochrane Reviews vond geen gegevens over het risico op cognitieve disfunctie, verslaving en endocriene stoornissen. (*GRADE: onvoldoende evidentie*)

## 5.1.2.2. Zeldzame ongewenste effecten

### 5.1.2.2.1. Opioïden en hypogonadisme

Een systematische review door Ali 2016 over het effect van opioïden op het endocriene systeem en de ontwikkeling van hypogonadisme vond enkel zeer kleine observationele studies (<100 deelnemers). Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek.

### 5.1.2.2.2. Opioïden en voortplantingsstoornissen bij vrouwen

Een systematische review door Wersocki 2017 over het verband tussen opioïden op lange termijn bij vrouwen met chronische niet-kankerpijn en voortplantingsstoornissen (verstoring van hypothalamus-hypofyse-gonade-as) vond slechts 1 cohortstudie met 8 deelnemers. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek.



De bibliografiegroep vond 1 cohortstudie van een latere datum. Richardson 2018 rapporteerde een matched cohortstudie over het verband tussen op lange termijn voorgeschreven opioïden voor musculoskeletale pijn en het risico op een voortplantingsstoornis bij vrouwen. Langetermijngebruik van opioïden vergrootte het risico op abnormale menstruatie en menopauze vergeleken met kortetermijngebruik van opioïden (<90 dagen).

### 5.1.2.2.3. Opioïden en erectiestoornis bij mannen

Een systematische review door Zhao 2017 onderzocht het verband tussen opioïdgebruik en het risico op een erectiestoornis. Er werd slechts 1 zeer kleine cohortstudie gevonden. De andere geïnccludeerde studies hadden een cross-sectionele opzet. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek.

### 5.1.2.2.4. Opioïden en testosterononderdrukking bij mannen

Een systematische review door Bawor 2015 onderzocht het verband tussen opioïdgebruik en het risico op testosterononderdrukking bij mannen. Er werden 7 zeer kleine cohortstudies gevonden (<200), net als 10 cross-sectionele studies. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek.

### 5.1.2.2.5. Opioïdgebruik en recidief van borstkanker

Een Deense populatiegebaseerde cohortstudie door Cronin-Fenton 2015 onderzocht het verband tussen postdiagnosegebruik van opioïden bij vrouwen met borstkanker en het risico op recidief van borstkanker. Er werd ook een subanalyse uitgevoerd naar chronisch gebruik (≥6 maanden). Er werd geen verband vastgesteld tussen opioïdgebruik en recidief van borstkanker.

## 5.2. Wat zegt de deskundige? (le Polain de Warroux 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### 5.2.1. Ongewenste effecten in het algemeen

De ongewenste effecten die in de bijsluiters van de verschillende opioïden worden aangetroffen, zijn erg vergelijkbaar. Ze zijn talrijk en ingedeeld volgens orgaan/systeemklasse en frequentie: zeer vaak >1/10, vaak >1/100, <1/10, Soms ≥1/1000, <1/100, zelden >1/10000, <1/1000, Zeer zelden <1/10000, niet bekend.

Even ter herinnering (ontleend aan oxycodon) (BCFI 2018)

- *Infecties en parasitaire aandoeningen*: herpes simplex (zelden)
- *Immuunsysteemaandoeningen*: overgevoeligheid (zelden), anafylactische reactie (niet bekend)
- *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*: verlies van eetlust (vaak), toename van eetlust (zelden)
- *Psychische stoornissen*: angst, verwarring, depressie, verminderde activiteit, koorts, hyperactiviteit, nervositeit, slapeloosheid, abnormale gedachten (vaak). Agitatie, stemmingswisselingen, euforie, hallucinaties, verminderd libido, verslaving (zeer zelden) agressiviteit (niet bekend)
- *Zenuwstelselaandoeningen*: slaperigheid, sedatie, ijlhoofdigheid, hoofdpijn (zeer vaak), tremor, lusteloosheid (vaak), geheugenverlies, epileptische aanvallen, verminderde concentratie, migraine, spiercontracties, coördinatiestoornissen, syncope, paresthesie, dysgeusie (soms), hyperalgesie (niet bekend)



- *Oogaandoeningen*: gezichtsstoornis, miose (soms)
- *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*: gehoorverlies, vertigo (soms)
- *Hartaandoeningen*: tachycardie, hartkloppingen (als onthoudingsverschijnsel) (soms)
- *Bloedvataandoeningen*: vaatverwijding (soms), hypotensie (zelden)
- *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*: dyspneu (vaak), ademhalingsdepressie, dysfonie, hoest (soms)
- *Maagdarmstelselaandoeningen*: obstipatie, braken, misselijkheid (zeer vaak), buikpijn, diarree, hikken, dyspepsie (vaak), zweervorming in de mond, stomatitis, winderigheid, boeren, ileus (zelden), melena, tandafwijkingen, ... (zelden)
- *Lever- en galaandoeningen*: toename van leverenzymen (soms), cholestase (niet bekend)
- *Huid- en onderhuidaandoeningen*: Jeuk (zeer vaak), huidaandoeningen, zweten (vaak), droge huid (soms), urticaria (zelden)
- *Nier- en urinewegaandoeningen*: dysurie, urine-urgentie (vaak), retentie (soms)
- *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*: impotentie, hypogonadisme (soms), amenorroe (niet bekend)
- *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*: asthenie, vermoeidheid (vaak), beven, onthoudingsverschijnselen, malaise, oedeem, verslaving (soms), gewichtstoename of -verlies (zelden), neonataal abstinentiesyndroom (NAS) (niet bekend)

Wat chronische pijn betreft, is het niet aan te raden om in eenzelfde analyse chronische niet-kankerpijn (CNKP) te combineren met kankerpijn. Het perspectief waarin de impact van de behandeling en de ongewenste effecten ervan moeten worden beoordeeld, is immers totaal verschillend, afhankelijk van de context van kanker en palliatieve zorgen of pijn (CNKP). Hoewel sommige ongewenste effecten worden verdragen of soms zelfs verwelkomd om het comfort van de patiënt aan het einde van zijn leven op korte termijn te optimaliseren, zullen ze volledig contraproductief zijn in de context van familiale en sociale rehabilitatie en de terugkeer naar het werk op lange termijn van de CNKP-patiënt. Dit komt trouwens duidelijk tot uiting in dit rapport dat een duidelijke beschrijving geeft van het evenwicht tussen de gunstige en ongewenste effecten bij CNKP-patiënten.

Dit evenwicht werd opnieuw beoordeeld in een recente review waarin werd aangetoond dat voor patiënten het evenwicht ligt tussen de verlichting van pijn en effecten zoals misselijkheid en braken. In de studie wordt de indruk van een verandering in persoonlijkheid als even belangrijk beschouwd; obstipatie volgt kort daarna. De auteurs zijn van oordeel dat een pijnverlichting van meer dan twee punten (op een schaal van 10) nodig is om het effect van misselijkheid te compenseren. (Goshua 2017)

In de SFETD-aanbevelingen voor het gebruik van opioïden bij CNKP is er een Number Needed to Harm (NNH) dat werd berekend op 3,4 voor obstipatie, 5,3 voor sedatie, 5 voor misselijkheid, 8,1 voor braken en 8 voor vertigo. (SFETD 2016)

Anderzijds moet meteen al worden opgemerkt dat de meeste studies slechts een heel onvolmaakt beeld geven van wat er daadwerkelijk gebeurt met CNKP-patiënten op het vlak van ongewenste effecten.

- De studies zijn van relatief korte duur in vergelijking met het pijnlijke leven van een CNKP-patiënt, zelfs al duren ze momenteel minstens 3 maanden.
- Het aantal patiënten is beperkt.
- De inclusie- en exclusiecriteria staan ver af van de dagelijkse praktijk.
- Er is zeer veel uitval.
- Onderzoek naar ongewenste effecten blijft meestal beperkt tot enkele elementen, en bestrijkt niet het volledige scala van mogelijke, en soms discrete, ongewenste effecten.
- Sommige gebieden, zoals een endocriene en seksuele impact, worden zelden onderzocht.



De beperking van gerandomiseerde gecontroleerde studies wordt goed geïllustreerd door de huidige epidemie van overlijdens in de Verenigde Staten. Het risico op verslaving, overdosering en zelfmoord was vrijwel afwezig in studies en dus ook in reviews. Verslagen van epidemiologische vervolgonderzoeken waren nodig om de omvang van het probleem te onderkennen en om van de preventie van middelenmisbruik de eerste prioriteit van een aantal aanbevelingen te maken. (SFETD 2016)

Over het algemeen werd in literatuurreviews gewag gemaakt van een met opioïden verhoogd risico op ongewenste effecten in vergelijking met placebo bij CNKP: obstipatie, vertigo, slaperigheid, vermoeidheid, blozen, transpiratie, misselijkheid, braken en jeuk. Verslaving, cognitieve stoornissen, slaapapneu of slaapstoornissen, hypogonadisme of andere endocriene stoornissen, ademhalingsdepressie werden echter in de reviews niet beoordeeld omdat ze in de studies zelf weinig werden gemeld. En toch is ademhalingsdepressie het door perioperatieve anesthesisten meest gevreesde ongewenste effect en de oorzaak van overlijden in de epidemie van de Verenigde Staten.

Het meest voorkomende ongewenste effect bij het begin van de behandeling is misselijkheid en braken, wat in alle artikels wordt vermeld. Hoewel deze effecten meestal van voorbijgaande aard zijn en vaak worden overwonnen, blijven ze bij sommige patiënten toch aanwezig; er zijn verschillende mechanismen die een rol spelen: stimulatie van het braakcentrum door de chemoreceptor triggerzone, stimulatie door het spijsverteringskanaal, vestibulaire stimulatie, corticale stimulatie. Eerstelijnsbehandeling omvat metoclopramide, vooral wanneer de misselijkheid vlak na de maaltijd optreedt en gepaard gaat met een opgeblazen gevoel; setrons, haloperidol kunnen nuttig zijn; aanhoudende misselijkheid vereist soms rotatie van opioïden, bijvoorbeeld overschakeling van morfine op een ander opiaat. (Porreca 2009)

Wanneer de misselijkheid niet kan worden opgelost en de verkregen pijnverlichting niet significant genoeg is, zullen CNKP-patiënten er vaak voor kiezen om de opioïdenbehandeling stop te zetten.

Hardnekkige obstipatie is een probleem dat niet verdwijnt en dat vaak een levensstijl vereist die voor de patiënt soms duurder is dan de traditionele levensstijl (overvloedige drankjes, fruit, beweging, ...). Naloxon aan oxycodon toevoegen verbetert de darmfunctie zonder de analgesie te wijzigen. (Huang 2017)

Fentanyl als pleister zou minder obstipatie veroorzaken in vergelijking met slow release morfine. (Allan 2005)

Tilidine/naloxon veroorzaakt meer obstipatie dan tramadol. (Freye 1996)

De richtlijnen van de American Gastroenterology Association 2018, herinneren eraan dat door opioïden geïnduceerde obstipatie deel uitmaakt van het darmstoornissensyndroom beschreven in termen van obstipatie, gastro-oesofageale reflux, misselijkheid, braken, opgeblazen gevoel en buikpijn. De auteurs stellen in eerste instantie voor om conventionele laxeremiddelen te gebruiken en vervolgens perifere agonistische receptorantagonisten (PAMORA's).

Conventionele behandelingen: osmotisch (PEG, lactulose, magnesiumcitraat of hydroxide), stimulerende middelen (bisacodyl, picosulfaat, senna), detergent (docusaat), minerale olie. (Crockett 2018)

Wat prucalopride betreft, hebben de auteurs twijfels geuit.

Volgens een andere review toonden prucalopride en perifere mu-receptorantagonisten een superieure werkzaamheid in vergelijking met placebo. (Nee 2018)

Somnolentie (slaperigheid) is het andere belangrijke ongewenste effect dat kan wijzen op een begin van relatieve overdosering. Het kan nuttig zijn in de palliatieve zorg, maar totaal contraproductief vanuit het perspectief van de CNKP-patiënt.

Cognitieve stoornissen moeten trouwens verder worden toegelicht:



Opioïden kunnen aandachtsstoornissen veroorzaken, maar ernstige chronische pijn kan de reactiesnelheid van de patiënt eveneens vertragen. (Grisart 1999)

Het is interessant om te praten met CNKP-patiënten die gedurende een lange periode geen opioïden meer gebruikten: het is gebruikelijk om deze patiënten niet te horen praten over slaperigheid, maar wel over bewolkte achtergronden, mist die hun gedachten voortdurend teisterde terwijl ze onder invloed van de opioïden waren.

Wat betreft patiënten met chronische lage rugpijn en opioïdengebruik sprak Hadler in 2005 over klassieke ongewenste effecten zoals slaperigheid, maar ook een gebrek aan alertheid. (Hadler 2005) Volgens hem kan het gebruik van opioïden ertoe leiden dat sommige patiënten denken dat lage rugpijn voor hen een levensbedreigende aandoening is. Zelfs als de opioïdbehandeling effectief is, kan het voor patiënten moeilijker worden om zelf oplossingen te vinden.

Er zijn veel onderzoeken geweest over hyperalgesie (verhoogde gevoeligheid voor pijn), vooral in de perioperatieve geneeskunde wanneer grote doses opioïden worden gebruikt in de anesthesie. Hyperalgesie is eerder zeldzaam, maar kan ook aanwezig zijn tijdens de chronische behandeling van patiënten aan het einde van hun leven of zelfs bij relatief korte behandelingen bij gevoelige mensen. (Yang 2018)

In geval van gegeneraliseerde gevoeligheid of allodynie moet dit in ieder geval worden onderzocht. Langdurig preoperatief gebruik van opioïden is zeker een risicofactor voor verergering van postoperatieve pijn, opioïdengebruik en postoperatieve complicaties. Dit vereist zeker aanpassingen van het anesthesieteam en vaak ook een verhoging van de postoperatieve analgetische behandeling. (Sing 2016)

Het risico van verslaving, misbruik, zelfmoord is uiteraard een bezorgdheid wat betreft CNKP-patiënten en niet zozeer voor palliatieve patiënten. 895 sterfgevallen tussen 2006-2016 in de Verenigde Staten als gevolg van opioïden in de kankerpopulatie t.o.v. 193.500 in de algemene populatie. (Chino 2018) Dit zal door een andere deskundige worden behandeld.

Het probleem van endocriene disfunctie is vaak niet systematisch onderzocht bij patiënten (CNKP). Hypogonadotroop hypogonadisme is echter welbekend bij patiënten met intrathecale toediening van morfine door een geïmplanteerde pomp. (Abs 2000) Het wordt ook beschreven bij patiënten die oraal morfine gebruiken in studies met beperkte patiëntaantallen, en een substitutietherapie met testosteron kan nuttig zijn. (Raheem 2017)

De dosis en de duur van de behandeling met opioïden kan een bepalende factor zijn.

Gebrek aan testosteron kan gevolgen hebben voor de spieren en botten; op seksueel vlak worden bij mannen een gebrek aan libido en impotentie vastgesteld. (De Maddalena 2012) Bij vrouwen, een verstoring van de menstruatiecyclus. Deze seksuele stoornissen kunnen aanzienlijke gevolgen hebben voor het gevoel van eigenwaarde en voor de relatie binnen het koppel.

Urineretentie is een perioperatief probleem en komt voor bij chronische intrathecale toediening van opioïden (Kleinmann 2017). Het kan ook worden aangetroffen bij CNKP. (Panicker 2012)

Myoclonus kan voorkomen bij patiënten die hoge doses morfine krijgen; tot 83% van de kankerpatiënten beschreven in één studie (Glare 2006). Het lijkt niet gerelateerd te zijn aan de plasmaniveaus van M3-glucuronide. (McCann 2010)

Slaapapneu komt veel voor bij CNKP-patiënten (24% volgens een review uit 2015) en kan weer verdwijnen wanneer de opioïden worden gestaakt. (Correa 2015, Javaheri 2017)

Bij het voorschrijven van opioïden bij ouderen bestaat een risico op overdosering omwille van farmacokinetische factoren (verminderde leverfunctie, verminderde eliminatie via de nieren, afname van de plasma-eiwitten, ...) of omwille van farmacodynamische redenen. Opioïden zijn betrokken





(maar niet in alle studies) bij valpartijen die kunnen leiden tot fracturen van de pols en de femurhals en tot wervelindeukingen. (Miller 2011) (Zie andere presentatie)

Bij diabetespatiënten met gastroparese leiden 'sterke' opioïden tot een verslechtering van de buikpijn en het opgeblazen gevoel en tot een verminderde levenskwaliteit. (Hasler 2018)

## 5.2.2. Ongewenste effecten van bepaalde opioïden in het bijzonder

NB: alle metabolisaties via cytochromen 3A4 of 2D6 kunnen worden verhoogd of verlaagd in combinatie met andere geneesmiddelen of producten die de activiteit van deze cytochromen verminderen (inhibitor) of verhogen (inductor). Dit kan de werkzaamheid en de ongewenste effecten versterken of verminderen. Dit heeft betrekking op codeïne, tramadol, tilidine (+2C19), oxycodon en methadon.

Bij CNKP is er vaak sprake van geneesmiddelencombinaties, wat het risico van interactie verhoogt.

Codeïne: qua metabolisme: 2D6 om omgezet te worden in morfine, 3A4 om als inactief bestanddeel in de darm te worden geëlimineerd. Remming door een 3A4-inhibitor resulteerde bij een snelle 2D6 metabolizer in een potentieel gevaarlijke morfine-overdosis.

In combinatie met paracetamol wordt codeïne chronisch gebruikt voor door analgetica geïnduceerde hoofdpijnen; deze hoofdpijnen komen vaker voor bij vrouwen. (Evers 1999)

Om actief te zijn, moet tramadol worden gemetaboliseerd tot M1 door cyt P450 2D6.

Het risico op epilepsie neemt toe bij hoge doses.

Staking van tramadol kan leiden tot opioïdonthouding, maar ook tot onthouding van de noradrenerge component. Bij 1 op 8 gevallen van onthouding is er sprake van paranoia, paniekaanvallen, hallucinaties, extreme angst en vreemde gewaarwordingen in de ledematen. (Senay 2003)

Tramadol, methadon (fenylpiperidines) en tilidine kunnen betrokken zijn bij het optreden van serotoninesyndroom (Gillman 2005), vooral indien ze samen met andere serotonineheropnameremmers worden gebruikt (agitatie, hallucinaties, coma, emotionele labiliteit, hyperthermie, stijfheid, hyperreflexie, misselijkheid, braken, diarree, ...).

Tilidine plus naloxon (Valtran): voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie, verminderde nortilidinevorming en risico van naloxonaccumulatie, waardoor het pijnstillende effect vermindert. (Brennscheidt 2007)

Buprenorfine staat erom bekend een plafondeffect te hebben. Dahan toonde aan dat dit plafondeffect betrekking had op ademhalingsdepressie, maar niet op analgesie. (Dahan 2006)

Transdermale doses tot 140 µg/uur zijn effectief bij kankerpijn (Mercadante 2006). De toediening van morfine of andere opioïden voor incidentele pijn bij patiënten die buprenorfine innemen, is effectief. (Sittl 2006, Silverman 2017)

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cyt P450 3A4 en in geringe mate door 2D6.

Oxycodon/naloxon: voorzichtigheid is geboden bij lichte leverinsufficiëntie; gecontra-indiceerd bij matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Hydromorfon SR, oxycodon SR in capsules of tabletten: kauwen op de capsule of de tablet kan leiden tot overdosering. Er worden momenteel verschillende studies uitgevoerd om elk risico van onmiddellijk effect te vermijden. (Mercadante 2017)



Fentanyl wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4; het nemen van 3A4-inductors, zoals rifampicine of Sint-Janskruid, resulteert soms in een significante afname van de plasmagehaltes. Een logisch gevolg hiervan is dat, wanneer rifampicine uit de behandeling wordt gehaald, er een opioïdenoverdosering kan optreden.

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.

Methadon is moeilijker te gebruiken bij chronische pijn en de overschakeling van een opioïd op methadon vereist een opname in een ziekenhuis om elk risico op overdosering te vermijden.

Methadon wordt gemetaboliseerd door cyto P450 3A4. Het risico van verlenging van het QT-interval kan vooral optreden bij dosisverhoging of in combinatie met een cytochroomremmer. (Falconer 2007) Het risico op overlijden is hoger bij CNKP-patiënten die worden behandeld met methadon in vergelijking met patiënten die worden behandeld met morfine, zelfs bij doses onder 20 mg. (Ray 2015)

Bij piritramide, een geneesmiddel met een zeer 'lokale' distributie, moet een kanttekening worden geplaatst: hoewel het een uitstekend analgetisch opioïd is voor acute pijn en ook een interessant kalmerend effect heeft, kan het, in tegenstelling tot wat in de indicaties wordt vermeld (Freye 1991), soms leiden tot een moeilijk te behandelen verslaving: het snelle effect door injectie verklaart de verslavende werking ervan. Verslaving kan zich onder andere voordoen bij zorgverleners die gemakkelijk toegang hebben tot het product. Vandaar dat langdurig gebruik ervan, en dus ook gebruik bij CNKP, moet worden verboden.

## 5.3. Wat besluit de jury?

### 5.3.1. 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 (Els 2017a).

**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.

## 5.3.2. 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 volgens de richtlijnen Worel 2017, NHG 2018 en men moet dus voorzichtig zijn met hypoglycemiërende 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](http://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](mailto: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. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### 6.1.1.1. Specifieke waarschuwingen en contra-indicaties voor de verschillende opioïden

Er bestaat een verhoogd risico op respiratoire depressie wanneer opioïden samen met benzodiazepines, alcohol of andere sederende middelen worden genomen.

In combinatie met andere geneesmiddelen met een serotonerge werking (SSRI, SNRI, TCA) kan tramadol het risico op het serotoninesyndroom verhogen (WOREL 2017, NHG 2018).

Tramadol kan het risico op convulsies verhogen, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit risico inhouden (bijv. TCA, SSRI, antipsychotica, stimulantia van het centrale zenuwstelsel, chinolonen, theofylline) (WOREL 2017).

Toename van de huiddoorbloeding (door zweten, koorts of een warme douche) kan leiden tot een verhoogd risico op ongewenste effecten door transdermale opioïden (NHG 2018, KCE 2013).

Transdermale opioïden zijn mogelijk niet werkzaam bij cachectische patiënten omwille van verminderde absorptie (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013). (zie “Opioïdformuleringen en toedieningsweg” [\(8.1.1.2.\)](#))

Methadon veroorzaakt mogelijk QT-verlenging, zoals vermeld in de meeste richtlijnen, vooral bij hoge doses. ASCO 2016 is de enige richtlijn die ook verwijst naar een verhoogd risico met buprenorfine.

##### 6.1.1.2. Het gebruik van verschillende galenische formuleringen en toedieningswegen

Voor opioïden zou de orale toedieningsweg gebruikt moeten worden, indien praktisch en haalbaar (NPC\_Canada 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Opioïden met onmiddellijke afgifte in plaats van opioïden met verlengde afgifte/langwerkende opioïden zijn aanbevolen bij het opstarten van de opioïden (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016, DOH\_Ireland 2015). De DOH\_Ireland 2015-richtlijn vermeldt echter ook dat orale opioïditratie adequaat en veilig opgestart kan worden, met zowel orale preparaten met onmiddellijke afgifte als preparaten met gewijzigde afgifte.



De richtlijnen bevelen voor continue en stabiele pijn een behandeling verspreid over 24 uur per dag aan met formuleringen met gecontroleerde afgifte.

Er is geen verschil in analgetische werkzaamheid tussen de verschillende orale preparaten (4 uur, 12 uur, 24 uur dosering van morfinesulfaat) (DOH\_Ireland 2015). Een oraal opioïdschema zou gebaseerd moeten zijn op de voorkeur van de patiënt en gemak van therapietrouw (DOH\_Ireland 2015).

Toediening van opioïden via buccale, sublinguale of nasale mucosa is enkel geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn. Elke rol in de behandeling van continue pijn is beperkt (DOH\_Ireland 2015).

Doorbraakpijn kan doeltreffend behandeld worden met ofwel orale opioïden met onmiddellijke afgifte, ofwel buccale/sublinguale/intranasale fentanylpreparaten. (DOH\_Ireland 2015)

## 6.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

## 6.2. Wat zegt de deskundige? (le Polain de Warroux 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### 6.2.1. Contra-indicaties voor opioïden

De belangrijkste focus ligt momenteel op het opsporen van patiënten die risico lopen op misbruik. In de aanbevelingen van SFETD 2016 zijn verschillende eenvoudige hulpmiddelen beschikbaar.

Cachexie is een contra-indicatie voor pleisters.

De ademhalingsrisico's bij COPD-patiënten, het risico op slaapapneu, vereisen voorzichtigheid.

Er moet duidelijk rekening worden gehouden met de risico's bij: ileus, pancreatitis, prostatisme, ernstige astma.

De doseringen moeten worden aangepast in geval van nier- en leverinsufficiëntie.

Overgevoeligheid voor het product of de bestanddelen ervan is zeer zeldzaam.

Buprenorfine wordt geëlimineerd via de lever en fentanyl voor 3/4 via de lever; het gebruik van deze middelen brengt dus minder risico's met zich mee in geval van nierinsufficiëntie.

Monoamineoxidaseremmers (MAO) - fenelzine (Nardelzine) en meclobemide - die antidepressiva van de tweedelij zijn en momenteel beperkt worden gebruikt, worden als gecontra-indiceerd beschouwd in alle monografieën. Wat tramadol en tapentadol betreft, is het risico op serotoninesyndroom (en hypertensieve crisis) heel duidelijk (Barann 2015). Voor de andere middelen is dit risico minder duidelijk, maar een casusrapport uit 2015 lijkt dit risico wel te bevestigen voor morfine. (Mateo-Carrasco 2015)



## 6.2.2. De galenische vorm

Bij CNKP is er in het algemeen een duidelijke voorkeur voor orale vormen met vertraagde afgifte en voor transcutane vormen. In de praktijk kan het echter nuttig zijn om vormen met vertraagde en met snelle afgifte te combineren.

Injecteerbare vormen zijn illegitiem vanwege hun snel en hevig effect en de verslaving die ze kunnen veroorzaken.

De biologische beschikbaarheid van transcutane vormen kan minder regelmatig en constant zijn dan wordt vermeld in de bijsluiters, wat soms leidt tot het begin van onthoudingsverschijnselen. Het is niet ongebruikelijk dat patiënten aan het einde van de applicatieperiode van pleisters onthoudingsverschijnselen ervaren en dat het interval voor het aanbrengen moet worden teruggebracht tot 48 uur.

De biologische beschikbaarheid van de fentanyl-pleister kan worden beïnvloed door lokale warmte (zon, warmwaterkruik, ...) waardoor overdosering van morfine kan optreden.

Bij zeer magere patiënten is transcutane absorptie minder effectief.

## 6.3. Wat besluit de jury?

### 6.3.1. 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)

#### 6.3.1.1. 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) (WOREL 2017, NHG 2018).

#### 6.3.1.2. 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.

### 6.3.1.3. 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. (WOREL 2017)

### 6.3.2. 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) (DOH Ierland 2015). Een doseringsschema voor orale opioïden moet rekening houden met de voorkeur van de patiënt om de therapietrouw te vergroten. (DOH Ierland 2015) 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). (NHG 2018, KCE 2013)

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?

### 7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen zijn enkel gericht op het gebruik van opioïden bij volwassenen.

Volgens CDC 2016 is er slechts beperkte beschikbare evidentie over langetermijnbehandeling met opioïden bij adolescenten. Het risico op misbruik van de voorgeschreven opioïden werd geschat op 20% bij adolescenten (CDC 2016). Het gebruik van voorgeschreven opioïden op een jongere leeftijd gaat gepaard met een verhoogd risico op misbruik van opioïden op latere leeftijd (CDC 2016).

Bij ouderen wordt gewoonlijk een 'start laag en ga traag'-aanpak aanbevolen voor de dosering van opioïden (NHG 2018). Clinici zouden extra voorzichtig moeten zijn en de monitoring moeten opvoeren om opioïdgerelateerde risico's te beperken bij het voorschrijven van opioïden aan patiënten  $\geq 65$  jaar (CDC 2016). Daartegenover staat dat ontoereikende pijnbehandeling bij deze populatie werd gedocumenteerd (CDC 2016).

Het gebruik van dosisconversietabellen voor opioïdrotatie (zie onderdeel "rotatie van opioïden" (9.1.1.)) moet voorzichtig gehanteerd worden, vooral bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (WOREL 2017).

De richtlijnen bevelen extra voorzichtigheid en verhoogde monitoring aan om de opioïdgerelateerde risico's te beperken bij het voorschrijven van opioïden aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (CDC 2016, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

Clinici zouden extra voorzichtig moeten zijn met opioïden met verlengde afgifte (ER) en langwerkende (LA) opioïden en een langer dosisinterval in acht nemen bij het voorschrijven van opioïden aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (CDC 2016, NHG 2018).

Bij milde tot matige nierfunctiestoornissen (eGFR 30-89 mL/minuut/1,73 m<sup>2</sup>) kunnen alle opioïden die geschikt zijn voor kankerpijn gebruikt worden, rekening houdend met een vermindering van de dosis of frequentie bij een lagere eGFR (DOH\_Ireland 2015). Het advies van een specialist is nodig bij het voorschrijven van opioïden bij milde tot matige nierinsufficiëntie (DOH\_Ireland 2015). Alfentanil en fentanyl worden door sommige richtlijnen aanbevolen als de veiligste opioïdkeuze bij patiënten met een nierziekte stadium 4 of 5 (eGFR <30 mL/minuut/1,73 m<sup>2</sup>) (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Bij een leverziekte moeten alle opioïden in een lagere dosis worden opgestart en met verlengde dosisintervallen worden voorgeschreven (DOH\_Ireland 2015). Het KCE 2013-rapport beveelt aan om oxycodon, codeïne, methadon, tramadol en oxymorfon te vermijden bij leverinsufficiëntie. Bij



gevorderde leverinsufficiëntie moeten de doseringsaanbevelingen specifiek op de patiënt worden afgestemd en moet het advies van een specialist worden ingewonnen (DOH\_Ireland 2015). De transdermale weg en preparaten met aanhoudende vrijstelling (SR) zijn te vermijden in deze populatie (DOH\_Ireland 2015), zo niet is nauwgezet toezicht vereist (KCE 2013).

## 7.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

## 7.2. Wat zegt de deskundige? (Decoutere 2018)

(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 7.2.1. Algemeen

Adviezen formuleren rond het gebruik van opioïden bij chronischepijnpatiënten in speciale patiëntenpopulaties vormt zonder twijfel een uitdaging. Deze specifieke patiëntenpopulaties worden vaak buiten beschouwing gelaten in klinisch onderzoek, en bijgevolg komt het advies rond keuze en doseringen van opioïden in deze populaties vaak voort uit kleinschalig farmacokinetisch onderzoek en klinische expertise. In de volgende paragrafen wordt de inzet van opioïden bij patiënten met nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, geriatrische patiënten en adolescenten afzonderlijk besproken. Specifieke aandacht wordt gegeven aan afwijkingen tussen de literatuur en de moeilijkheden van toepassing van deze richtlijnen in de klinische praktijk.

### 7.2.2. Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij de inzet van opioïden in de behandeling van chronische pijn bij patiënten met nierinsufficiëntie stelt zich het probleem dat niet enkel de klaring van het basisgeneesmiddel afneemt, maar dat dit ook een invloed kan hebben op de accumulatie van zijn metabolieten. Hierdoor verlengt de eliminatie. Echter, het is moeilijk om concrete aanbevelingen te maken wat betreft dosisreducties, gezien er momenteel geen eenduidige relatie bestaat tussen de nierfunctie van een patiënt en de eliminatie van opioïd metabolieten. Veelal wordt er daarom beroep gedaan op farmacokinetisch onderzoek, de voorkeuren van de patiënt en de ervaring in de klinische praktijk. In onderstaand advies werd rekening gehouden met de aanbevelingen van het UK medicines information centre (UKMI 2016), met een terugkoppeling naar de Belgische praktijk.

#### 7.2.2.1. Opioïden die veilig gebruikt kunnen worden bij nierinsufficiëntie

In de richtlijnen, welke door de literatuurgroep naar voor werden geschoven, komen fentanyl en alfentanil er als beste keuze producten uit bij patiënten met nierinsufficiëntie. In de behandeling van chronische pijn is het gebruik van alfentanil in België niet bruikbaar gezien enkel beschikbaar in parenterale vorm.

Naast fentanyl, kan ook gebruik van buprenorfine naar voor geschoven worden als mogelijke keuze opioïd bij patiënten met nierinsufficiëntie en chronische pijn, dit omwille van farmacokinetische overwegingen.



### 7.2.2.1.1. Fentanyl

Fentanyl is een kortwerkend opioïd, dat snel wordt gemetaboliseerd in de lever tot norfentanyl en andere inactieve en niet-toxische metabolieten, met slechts 5-10% onveranderde excretie via de urine. Hierdoor treedt er geen klinisch relevante accumulatie op van fentanyl bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Een kanttekening die we moeten maken is dat fentanyl een zeer potent opioïd is, en dat het voorschrijven ervan moet opgevolgd worden door een voorschrijver die voldoende bekend is met het product. Er zijn een aantal case reports beschreven welke respiratoire depressie beschrijven op transdermaal fentanyl bij patiënten met eindstadium nierfalen, voornamelijk bij opioïdnaïeve patiënten. Vandaar, net als bij patiënten met normale nierfunctie is het aan te bevelen om de pleisters pas te introduceren wanneer pijn reeds onder controle gebracht is via een andere route.

Er is beperkte evidentie dat we transdermaal fentanyl eveneens veilig en effectief kunnen inzetten bij hemodialysepatiënten. (Kotlinska-Lemieszek 2014) Dialyse beïnvloedt de analgesie niet.

Ondanks de beperkte evidentie en enige bezorgdheid van accumulatie, is fentanyl eerste keuze opioïd bij patiënten met nierinsufficiëntie. (Douglas 2009) Het blijft anderzijds aanbevolen om de dosis voorzichtig te titreren en de patiënt van dichtbij te monitoren op tekenen van toxiciteit gezien er een brede inter-individuele farmacokinetische respons beschreven is op fentanyl. In geval van ernstige nierinsufficiëntie of hoge ureumwaarden kan het aanbevolen zijn om de dosering te verlagen, een hoge uremie maakt patiënten op zich reeds minder bewust en de additie van een opiaat kan dit bewustzijn nog meer beïnvloeden.

### 7.2.2.1.2. Buprenorfine

Buprenorfine is nuttig gebleken als pijnstiller bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Buprenorfine wordt, net als fentanyl, gemetaboliseerd via de lever, met maar een kleine hoeveelheid die onveranderd wordt uitgescheiden via de nieren. Na metabolisatie ontstaan er voornamelijk 2 metabolieten: buprenorfine-3-glucuronide en norbuprenorfine, welke in de urine worden uitgescheiden. Echter, de eerste is inactief zonder analgetische activiteit. De laatste metaboliet, norbuprenorfine, is 40x minder potent als analgeticum en blijkt de bloedhersenbarrière niet te passeren, waardoor het minder waarschijnlijk is dat er neurologische ongewenste effecten optreden. Pijn kan effectief bestreden worden met een transdermale vorm in combinatie met een sublinguale vorm voor doorbraakpijn.

In een kleine (n=42) prospectieve studie welke tolerantie en pijncontrole bij kankerpijn vergeleek tussen transdermaal buprenorfine bij patiënten met nierinsufficiëntie en transdermaal fentanyl bij patiënten zonder nierinsufficiëntie, kon men geen significant verschil in pijnscores of ongewenste effecten terug vinden en concludeerden de auteurs dat de inzet van buprenorfine even effectief en veilig zou zijn als fentanyl. (Melilli 2014) Echter, de sample size van de studie blijft klein om deze conclusie definitief te trekken. Bijgevolg, ondanks dat er weinig evidentie is om buprenorfine te gebruiken bij nierinsufficiëntie, kunnen we theoretisch op basis van de farmacokinetiek stellen dat het relatief veilig is. Er wordt aanbevolen om de transdermale vorm te doseren zoals bij patiënten zonder nierinsufficiëntie, en het product wordt eveneens toegepast bij dialyse-patiënten. In de praktijk wordt soms een betere tolerantie gezien t.o.v. fentanyl.

## 7.2.2.2. Opioiden die met de nodige omzichtigheid gebruikt dienen te worden bij nierinsufficiëntie

De inzet van tramadol, morfine, hydromorfon, methadon en oxycodon als opioiden bij chronische pijn valt te overwegen, maar deze producten moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden



gezien deze producten deels een eliminatie kennen langs de renale weg. Het wordt aanbevolen om de therapie op te starten met een lagere doseringen en/of met een langer doseringsinterval. De dosis moet geleidelijk en traag opgebouwd worden in functie van de respons op pijn en de geobserveerde ongewenste effecten. Preparaten met verlengde werking worden zoveel als mogelijk vermeden, of pas ingesteld wanneer een geschikte dosering bevonden werd op niveau van veiligheid en effectiviteit.

### 7.2.2.2.1. Tramadol

Tramadol wordt in de lever gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, beter bekend als de M1-metaboliet, welke bijdraagt aan zijn analgetische effect. Zowel tramadol als zijn metaboliet ondergaan renale eliminatie met naar schatting 90% van de orale dosering die geëlimineerd wordt door de nieren. Hierdoor treedt accumulatie bij nierinsufficiëntie op. Het ongewenste effecten-profiel van tramadol is licht verschillend ten opzichte van de sterke opioïden, met minder constipatie vergeleken met morfine en een verminderd risico op respiratoire depressie bij equivalente analgetische doseringen. Toch is er significante respiratoire depressie beschreven op het gebruik van tramadol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie welke verklaard kan worden door de accumulatie van de M1-metaboliet, die een grote affiniteit vertoont voor de opioïd-receptoren. (Ashmore 2008)

De halfwaardetijd van de M1-metaboliet bij gezonde vrijwilligers bedraagt  $\pm 8$  uur, vergelijkbaar met tramadol. Echter, bij patiënten met een klaring  $<5$  mL/minuut wordt deze halfwaardetijd verlengd tot  $\pm 17$  uur, waarbij zelfs nog extremere waarden gerapporteerd worden in de literatuur ( $>40$  uur). (Murtagh 2007)

Bijgevolg wordt aanbevolen het doseerinterval logischerwijs te verlengen tot 12 uur bij patiënten met een klaring  $<30$  mL/minuut en het gebruik van tramadol te mijden indien de klaring verder afneemt  $<10$  mL/minuut. (Ashmore 2008) In de praktijk is het dan ook zo dat tramadol zeer voorzichtig dient gebruikt te worden in eindstadium nierfalen, beginnend met lage doseringen (50 mg om de 8 uur) en verdere ophoging van de dosis in functie van tolerantie. Dit ontmoedigt het gebruik van preparaten met verlengde werking in deze populatie, gezien deze niet toelaten een flexibel en veilig doseerschema in te stellen. Het titreren aan de hand van tramadol druppels kan in praktijk nuttig zijn gezien zelfs lage doseringen significante ongewenste effecten op niveau van het centraal zenuwstelsel kunnen hebben bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

### 7.2.2.2.2. Morfine

Morfine is wereldwijd het meest bestudeerde opioïd voor bestrijding van pijn en wordt beschouwd als de standaard waarmee andere opioïden worden vergeleken. Morfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot 2 belangrijke metabolieten: het morfine-3-glucuronide (M3G) en het morfine-6-glucuronide (M6G) welke beide renaal geklaard worden alsook 10% van morfine zelf. (Douglas 2009, Ashmore 2008, Murtagh 2007)

De M6G-metaboliet is een potent analgeticum en passeert eveneens de bloedhersenbarrière. Deze dienen we zeker in rekening te brengen bij patiënten met nierinsufficiëntie omdat de halfwaardetijd maar liefst kan toenemen van  $\pm 2$  uur tot 27 uur in eindstadium nierfalen. Dit is de reden waarom we soms verlengde ongewenste effecten van morfine (sedatie, respiratoire depressie) zien na het stoppen van morfine zelf. (Murphy 2005) Voor M3G-accumulatie zijn de effecten minder duidelijk gezien deze metaboliet geen analgetische activiteit heeft, noch een affiniteit voor de opioïd-receptoren.

Als we bijgevolg aan opioïdrotatie zouden doen volgens bestaande conversietabellen en converteren naar de equi-analgetische dosering van oraal morfine, zullen we in deze populatie een groter risico lopen op overdosering en significante narcose/centraal zenuwstelselonderdrukking, gezien de grotere aanwezigheid van actieve metabolieten. Er wordt aanbevolen om de dosering met maar liefst een factor 3 te verlagen, en beter nog, te kiezen voor een alternatief zonder actieve metabolieten. (Murphy 2005, Mercadante 2015)



Morfine is geen ideaal geneesmiddel om te gebruiken bij patiënten met nierinsufficiëntie en chronische pijn en dit om 2 redenen: enerzijds omdat er vaak nood is aan hoge doseringen, die we omwille van ongewenste effecten niet met morfine kunnen bereiken, en anderzijds omdat in deze populatie preparaten met verlengde werking al helemaal te mijden zijn en de immediate release vorm niet terugbetaald wordt.

### 7.2.2.2.3. Hydromorfon

Hydromorfon is een synthetisch derivaat van morfine met een kortere werkingsduur. Hydromorfon wordt gemetaboliseerd tot hydromorfon-3-glucuronide (H3G), dat accumuleert bij nierinsufficiëntie, met tot 4x hogere spiegels dan patiënten met een normale nierfunctie. Er is beschreven dat accumulatie kan leiden tot neurotoxiciteit (myoclonus, delier) en cognitieve achteruitgang. (Murphy 2005)

Op dit moment is er slechts beperkte evidentie voor de veilige inzet van hydromorfon bij nierinsufficiëntie, maar onderzoek bij hemodialysepatiënten toont aan dat pijnreductie bereikt wordt zonder significante opioïdtoxiciteit. (Davison 2008)

De beschikbaarheid van de orale preparaten met onmiddellijke vrijstelling op de Belgische markt laten voorzichtige titratie met lage doseringen (1,3 mg immediate release) toe waardoor het gebruik te verantwoorden is onder nauwe opvolging.

### 7.2.2.2.4. Oxycodon

Oxycodon kent een hepatische metabolisatie tot oxymorfon en noroxycodon. Enkel de eerste metaboliet heeft een klinisch significante opioïdwerking. Farmacokinetisch onderzoek wees uit dat in vergelijking met patiënten zonder nierinsufficiëntie, patiënten welke een niertransplantatie dienden te ondergaan omwille van nierinsufficiëntie een significante verlenging van de halfwaardetijd van oxycodon vertoonden, alsook accumulatie van de metabolieten, doch met een zeer grote interindividuele variatie. In de literatuur zijn eveneens reports beschreven over de toxiciteit van oxycodon bij nierinsufficiëntie. (King 2011)

De AUC-waarden van oxycodon, noroxycodon en oxymorfon zijn respectievelijk 60%, 60% en 40% hoger dan bij normale vrijwilligers. Gezien de beperkte evidentie, maar toch het wijdverspreide gebruik van oxycodon in België, wordt aanbevolen met lage dosering te starten en voorzichtig te verhogen tot een juiste balans tussen pijncontrole en ongewenste effecten bereikt is. De producent beveelt een 50% reductie in startdosering aan in geval van nierinsufficiëntie (5 mg om de 12 uur i.p.v. 5 mg om de 6 uur).

### 7.2.2.2.5. Methadon

Methadon is een opioïd met een lange halfwaardetijd welke het geschikt maakt voor de behandeling van ernstige chronische pijn. Ongeveer 20% van de dosis kent een onveranderde renale excretie, maar de meerderheid wordt door de lever gemetaboliseerd en geëxcreteerd als inactieve pyrrolidine-metabolieten in het maag-darmstelsel. In zeer kleinschalig onderzoek kon aangetoond worden dat er bij anure patiënten, patiënten met hemo- of peritoneale dialyse geen accumulatie optrad van methadon en dat <1% van de methadon verwijderd werd via dialyse, waarbij de auteur concludeerde dat de inzet van methadon veilig is bij patiënten met nierinsufficiëntie. (Kreek 1980)

Echter, gezien verdere literatuur niet voorhanden is, en er grote interindividuele farmacodynamische en farmacokinetische verschillen bestaan, blijft nabije opvolging noodzakelijk. De producent raadt het gebruik van methadon bij patiënten met nierinsufficiëntie af of beveelt lagere doseringen aan maar gezien de beperkte flexibiliteit van doseringen op de Belgische markt (Mephenon 5 mg), tenzij aan de



hand van magistrale bereidingen, is de inzet van methadon in deze populatie eerder beperkt en behoort het voorschrijven van dit product toe aan een pijnspecialist onder strikt toezicht.

## 7.2.2.3. Opioiden te mijden bij nierinsufficiëntie

### 7.2.2.3.1. Codeïne

Codeïne wordt gemetaboliseerd tot vele actieve metabolieten, waarvan codeïne-6-glucuronide, het grootste aandeel kent en eveneens farmacologisch actief is en bovendien renaal geëlimineerd wordt. 10% van codeïne wordt omgezet tot morfine welke de analgetische activiteit van codeïne verklaart. De renale eliminatie van codeïne en zijn metabolieten neemt significant af bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie. In de literatuur wordt melding gemaakt van ernstige hypotensie, respiratoir falen en narcose bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie. Ook in de klinische setting, bijv. bij 'verborgen' gebruik van codeïne in combinatiepreparaten (bijv. Dafalgan codeïne<sup>®</sup>, Algocod<sup>®</sup>) wordt er soms ernstige misselijkheid of stupor ervaren bij patiënten met eindstadium nierfalen. Bij ernstige nierinsufficiëntie wordt daarom het gebruik van codeïne ontraden, en gezien de verschillende opties voor de behandeling van chronische pijn bij patiënten met nierinsufficiëntie is codeïne in de praktijk niet aan te bevelen. (Murtagh 2007)

**Tabel 6.** Dosering en aandachtspunten van opioiden in behandeling van ernstige chronische pijn bij nierinsufficiëntie

Geneesmiddel	Initiële dosis en opbouw	Aandachtspunten bij nierinsufficiëntie
<b>Fentanyl</b> transdermaal	Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd  Na 3-7 dagen: Bepaal 24-uurs dosering van een ander immediate release oraal opioïd Opioïdrotatie naar transdermaal fentanyl  Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 12,5 µg/72 uur pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wordt <u>niet</u> gedialyseerd</li> <li>• CYP3A4-metabolisme tot <u>inactieve metabolieten</u></li> <li>• Aanvang werking 18-24 uur na 1e applicatie</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: om de 48 uur</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiter is toegestaan (Pletmedicatie 2018) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>
<b>Buprenorfine</b> transdermaal	Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd  Na 3-7 dagen: Bepaal 24-uurs dosering van een ander immediate release oraal opioïd Opioïdrotatie naar transdermaal buprenorfine  Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 35 µg/72 uur pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wordt gedialyseerd</li> <li>• CYP3A4-metabolisme en glucuronidatie tot 1 inactieve en 1 actieve maar minder potent metaboliet</li> <li>• Aanvang werking 72 uur na 1<sup>e</sup> applicatie</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: om de 48 uur</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiter is toegestaan (Pletmedicatie 2018) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>



<b>Hydromorfon</b> Immediate release	CrCL <60 mL/minuut: - Start: 25-50% van de normale dosis (bijv. 1,3 mg om de 4-6 uur zo nodig) - Gradueel optitreren en preparaten met verlengde werking zoveel als mogelijk vermijden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisme tot <u>inactieve metabolieten</u> is een voordeel t.o.v. morfine en oxycodon bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie</li> <li>• Accumulatie van neurotoxische metaboliet mogelijk bij ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>
<b>Oxycodon</b> Immediate release	CrCL <60 mL/minuut: - Start: 5 mg om de 12 uur immediate release - Gradueel optitreren en preparaten met verlengde werking zoveel als mogelijk vermijden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2D6 en CYP3A4 metabolisme met actieve (niet-toxische) metabolieten</li> </ul>
<b>Tramadol</b> Immediate release	CrCL <30 mL/minuut: - Start: 50 mg om de 12 uur - Titratie: + 25-50 mg na 3-7 dagen - Maximum 200 mg/dag  CrCL <10 mL/minuut: Niet aanbevolen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetisch <u>dosis-plafond effect</u></li> <li>• 1/3 potentie van morfine</li> <li>• Grote inter-individuele variatie</li> <li>• CYP2D6 metabolisme met actieve metabolieten (interacties)</li> <li>• Frequent duizeligheid en nausea: traag opbouwen om tolerantie te verbeteren</li> <li>• Minder sedatie en constipatie t.o.v. sterke opioïden</li> <li>• Vermijden in geval van risico op epilepsie</li> <li>• Preparaten met verlengde werking vermijden</li> </ul>
<b>Methadon</b>	Te starten en op te volgen door specialist met expertise in pijntherapie	
<b>Morfine</b>	CrCL <50 mL/minuut: - Start: 5 mg om de 4-6 uur zo nodig CrCL <20 mL/minuut: - Start: 5 mg en verleng doseerinterval CrCL <10 mL/minuut: Niet aanbevolen, geen beschikbare specialiteit op Belgische markt voor lage dosering	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afgenomen klaring van actieve en potentieel neurotoxische metaboliet</li> <li>• Preparaten met verlengde werking: vermijden</li> </ul>
<b>Codeïne</b>	Niet aanbevolen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afgenomen klaring van codeïne en actieve metaboliet</li> </ul>

### 7.2.3. Patiënten met leverinsufficiëntie (UpToDate 2018a)

De lever is het centrale orgaan dat een majeure rol speelt in de metabolisatie en klaring van opioïden. De problematiek waarmee we in de praktijk geconfronteerd worden is dat we bij een patiënt met leverinsufficiëntie niet, zoals bij nierinsufficiëntie de eGFR, via een formule kunnen inschatten hoe sterk de klaring van een geneesmiddel is afgenomen en hieraan gekoppeld, hoe we een aangepast dosisadvies kunnen geven.

We worden in praktijk geleid door de Child-Pugh score of MELD-score, welke parameters hanteren zoals albumine, bilirubine, prothrombinetijd en aanwezigheid van ascites om een inschatting te maken van de ernst van leverinsufficiëntie, doch deze scoresystemen zijn niet specifiek ontworpen om te voorspellen wat de capaciteit van de lever is om geneesmiddelen te metaboliseren. Aanpassingen in





het voorschrijfbeleid moeten overwogen worden bij patiënten met uitgebreide leverziekten (bijv. fibrose of cirrose), zeker wanneer portale hypertensie aanwezig is of de patiënt eveneens nierinsufficiënt is. Alle opioïden kunnen immers hepatische encefalopathie induceren of verergeren.

Gezien het enzymatisch systeem van de lever een centrale rol speelt in het metabolisme van opioïden (bijv. oxidatie, conjugatie en glucuronidatie), kan er algemeen wel aangenomen worden dat het therapeutisch venster waarin we veilig opioïden kunnen gebruiken, smaller wordt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Glucuronidatie blijkt niet aangetast te zijn, voornamelijk het oxidatief metabolisme (via CYP450) is aangetast. (Soleimanpour 2016)

Daarnaast stelt men bij leverfalen een gewijzigde huidpermeabiliteit en bloeddorstrooming ter hoogte van de huid vast, waardoor de inzet van transdermale systemen onbetrouwbaar wordt.

In de keuze en dosering van opioïd bij patiënten met leverinsufficiëntie laten we ons bijgevolg leiden door volgende factoren:

- 1) Wijze van metabolisatie
- 2) Betrokkenheid van first pass metabolisme
- 3) Beschikbare toedieningsvormen op de Belgische markt
- 4) Terugbetaling en kostprijs

## 7.2.3.1. Opioïden die mits de nodige omzichtigheid moeten gebruikt worden bij leverinsufficiëntie

### 7.2.3.1.1. Morfine

Accumulatie van morfine is niet uit te sluiten bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gezien het first pass effect van morfine afneemt en hierdoor de biologische beschikbaarheid enorm kan toenemen. Bij ernstige leverinsufficiëntie is de biologische beschikbaarheid nagenoeg 100% cfr. parenterale toediening! De glucuronidatie van morfine tot zijn metabolieten wijzigt evenwel niet en dit is een voordeel, gezien eliminatie bij leverinsufficiëntie op die manier niet sterk wordt beïnvloed. Morfine kan bijgevolg als opioïd ingezet worden voor behandeling van chronische pijn bij leverinsufficiëntie, te starten met een lagere dosering dan aanbevolen met behoud van doseringsinterval (bijv. 5 mg i.p.v. 10 mg om de 4 uur), langzaam op te bouwen onder monitoring op tekens van sedatie, respiratoire depressie en hypotensie. (Tegeder 1999) Dit spreekt bepaalde doseerrichtlijnen tegen (DOH\_Ireland 2015 tabel, KCE 2013), gezien daar wordt aanbevolen reeds bij matige leverinsufficiëntie het doseerinterval te verlengen maar dit is in tegenstrijd met de farmacokinetiek. Indien het leverfalen progressief is, kan de dosering aangehouden worden maar wordt het toediengingsinterval wel verlengd. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn daarom niet aanbevolen. Er is geen terugbetaling voorzien van oraal commercieel morfine met onmiddellijke vrijstelling op de Belgische markt, wat het preparaat duur maakt indien men dit dient te gebruiken in een chronische setting.

### 7.2.3.1.2. Hydromorfon

De biologische beschikbaarheid van oraal hydromorfon bedraagt slechts 60% wegens het relatief grote first pass effect cfr. morfine. Bij leverinsufficiëntie valt bijgevolg, net zoals morfine te verwachten dat de biologische beschikbaarheid toeneemt. Een voordeel voor het gebruik van hydromorfon is dat het via glucuronidatie gemetaboliseerd wordt (tot niet-toxische metabolieten), en gezien glucuronidatie niet aangetast is bij patiënten met leverlijden is de inzet van hydromorfon in deze populatie te



verantwoorden. Cave de 5x hogere potentie ten opzichte van morfine. Het is plausibel aan te nemen dat er gestart kan worden met een lagere dosering (bijv. 1,3 mg om de 4 uur), maar verlenging van dosisinterval is doorgaans niet nodig, tenzij bij zeer ernstige levercirrose. Ook hier beveelt de KCE 2013-richtlijn een verlenging van doseerinterval aan, wat ook tegenstrijdig is met de farmacokinetiek. Specifieke dosisrichtlijnen zijn niet beschikbaar. Doch de beschikbaarheid van 2 terugbetaalde doseringen immediate release op de Belgische markt (1,3 en 2,6 mg) maakt hydromorfon indien de kost in rekening wordt gebracht een aantrekkelijke optie voor gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie, mits voorzichtige dosistitratie en een *start low go slow* principe.

### 7.2.3.1.3. Fentanyl

Fentanyl is een zeer lipofiel opioïd, dat via CYP3A4, hydroxylatie en dealkylatie in de lever wordt gemetaboliseerd tot inactieve en niet-toxische metabolieten. Na toediening verplaatst het zich naar spier- en vetweefsel in het lichaam. Er werd onderzoek verricht naar de inzetbaarheid van fentanyl bij patiënten met cirrose, en hieruit bleek dat de farmacokinetiek niet wijzigde ten opzichte van gezonde personen. (Haberer 1982) De KCE 2013-richtlijn beschouwt het gebruik van fentanyl bijgevolg als veilig. Echter, fentanyl werd slechts éénmalig parenteraal toegediend (acute pijn). Accumulatie na meerdere toedieningen valt te verwachten eens saturatie van spier- en vetweefsel optreedt en men afhankelijk wordt van de lever voor eliminatie. Het is bijgevolg enkel een valabele optie bij doorbraakpijn. De hoge kostprijs en beperkte ambulante beschikbaarheid van oraal (enkel buccaal) fentanyl beperkt de toepassing van fentanyl in België bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er wordt algemeen aangenomen dat de bloeddorstrooming/geneesmiddelenabsorptie vanuit een pleister kan wijzigen bij patiënten met leverinsufficiëntie met onvoorspelbare effecten tot gevolg. Transdermale toepassing van fentanyl wordt in deze populatie niet aanbevolen. De klinische relevantie achter deze gewijzigde distributie/bloeddorstrooming is echter niet duidelijk (Soleimanpour 2016), en in de praktijk is er soms nood aan transdermale toepassing in deze populatie als orale intake onmogelijk blijkt. Ook indien cirrose vergezeld wordt van renaal falen is fentanyl mogelijk een te verantwoorden keuze. Sommige experts (Jin 2011) menen dat fentanyl een optie kan zijn bij bepaalde patiënten met leverinsufficiëntie, te starten met een pleister aan de helft van de normale aanbevolen dosis.

## 7.2.3.2. Opioiden welke best vermeden worden bij leverinsufficiëntie

### 7.2.3.2.1. Tramadol

Tramadol wordt in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4 en CYP2D6 tot zijn actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, beter bekend als de M1-metaboliet, die bijdraagt aan zijn analgetische effect. Bij matig leverlijden stapelt tramadol zich op, met een verhoogde biologische beschikbaarheid en verlengde halfwaardetijd en mogelijk verminderde analgetische activiteit, gezien de verminderde beschikbaarheid van de actieve metaboliet. Specifieke richtlijnen voor dosisaanpassingen bij milde tot matige leverinsufficiëntie zijn echter niet voor handen. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn te mijden in deze populatie. Een dosis van 50 mg onmiddellijke vrijstelling om de 12 uur (= verlenging dosisinterval) of 25 mg om de 8 uur (= dosisreductie) is aan te bevelen bij patiënten met cirrose indien gebruik van tramadol niet vermeden kan worden. Echter, gezien het bestaan van veiligere opties, wordt het gebruik van tramadol best vermeden bij ernstige leverinsufficiëntie. (UpToDate 2018a, Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018)



### 7.2.3.2.2. Oxycodon

Oxycodon is geen eerste keuze product bij patiënten met leverinsufficiëntie gezien de betrokkenheid van hoofdzakelijk CYP2D6 en beperkt CYP3A4 in zijn metabolisatie tot actieve metabolieten. Een significante AUC-stijging 95% hoger dan bij patiënten met normale leverfunctie en een 50% hogere Cmax werden waargenomen en de halfwaardetijd van oxycodon neemt eveneens toe. Hierdoor dient zowel de startdosis als het doseerinterval verlengd te worden. Praktisch betekent dit werken met oxycodon immediate release (Oxynorm®), maar gezien de niet-deelbaarheid van de smelttablet en de normale startdosis van 5 mg bij opioïdnaïeve patiënten met normale leverfunctie, is het zeer moeilijk om met een aangepaste startdosis (1/3 tot 1/2 van de normale dosis) oxycodon te starten met de beschikbare preparaten op de Belgische markt. Desgevallend is het beter aangewezen om met een ander opioïd te starten in deze populatie en het product bij ernstig leverlijden volledig te vermijden. (Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018)

### 7.2.3.2.3. Codeïne

Codeïne wordt via CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfinesulfaat en actieve metabolieten, noodzakelijk om een analgetisch effect te bekomen. De effectiviteit van codeïne bij pijnbestrijding in deze populatie valt daarom moeilijk te voorspellen en het gebruik ervan is bijgevolg niet aanbevolen. (Soleimanpour 2016)

### 7.2.3.2.4. Buprenorfine

De betrokkenheid van CYP3A4 in de metabolisatie van buprenorfine en het feit dat eliminatie van buprenorfine eveneens afhankelijk is van de hepatische bloeddorstrooming maakt de inzet van buprenorfine in deze patiëntenpopulatie beperkt. De transdermale route wordt algemeen vermeden en plasmaconcentraties via de sublinguale route stijgen significant. Bovendien kan buprenorfine zelf aanleiding geven tot leverfunctiestoornissen, doch reversibel. Er is onvoldoende ervaring opgebouwd met het gebruik van buprenorfine bij patiënten met leverinsufficiëntie en de producent beveelt aan om gebruik ervan te vermijden bij ernstige leverinsufficiëntie. (Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018)

### 7.2.3.2.5. Methadon

Er is slechts beperkte ervaring opgebouwd met het gebruik van methadon bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is een product met een lange halfwaardetijd en het kent een metabolisatie via CYP3A4 tot inactieve metabolieten. Het risico op accumulatie en overdosering bestaat, maar is niet steeds beschreven bij milde tot matige leverinsufficiëntie. (Novick 1985)

Echter, gezien er in een normale populatie reeds grote inter-individuele variabiliteit optreedt in de farmacokinetiek, is de plaats van methadon in de behandeling van chronische pijn bij patiënten met leverinsufficiëntie beperkt. Methadon is gecontra-indiceerd bij ernstig leverlijden.

## 7.2.4. Ouderen

### 7.2.4.1. Algemeen

Een meta-analyse toont aan dat de opioïden op korte termijn werkzaam zijn in geval van chronische niet-cancereuze pijn (artrose, neuropathie, andere oorzaken) bij ouderen >65 jaar op criteria van intensiteit van de pijn en fysieke functionele vermogens, maar met verminderde geestelijke



functionele vermogens. De werkzaamheid (net als de veiligheid, het risico op misbruik) op lange termijn moet(en) nog bepaald worden. (Papaleontiou 2010)

Vandaar dat er in deze populatie voldoende aandacht moeten gegeven worden om niet onder te behandelen (zeker bij patiënten met dementie!), maar anderzijds ook niet onnodig langdurig te behandelen, gezien er wat betreft de werkzaamheid op lange termijn nog maar onvoldoende gegevens bekend zijn en het gebruik van opioïden bij ouderen geassocieerd is aan ongewenste effecten, in het bijzonder constipatie, verwardheid en sedatie met verhoogd valrisico. Het uitvoeren van een jaarlijkse medicatie review in deze populatie is essentieel.

De Amerikaanse vereniging van geriatrie (American Geriatrics Society 2009) stelt een aantal overwegingen voor alvorens te starten met opioïdtherapie bij de geriatrische patiënt:

1. Is de inzet van opioïden geïndiceerd voor het type pijn die de geriatrische patiënt ervaart?
2. Is er een alternatieve therapie die mogelijk een equivalente of betere uitkomst biedt in pijncontrole, functioneel herstel en verbetering in levenskwaliteit? (Bijv. kinesitherapie, gewichtsverlies)
3. Moeten we rekening houden met medische problemen, waardoor hij/zij een verhoogd risico heeft op opioïdgerelateerde ongewenste effecten?
4. Is de geriatrische patiënt (of zijn zorgverlener) in staat om rationeel en verantwoord de opioïdtherapie te beheren?

## 7.2.4.2. Keuze en dosering

### 7.2.4.2.1. Keuze

Indien we een keuze moeten maken voor één specifiek molecuul of een bepaalde dosering dan gaan we bij de oudere patiënt in de praktijk rekening houden met enkele aspecten zoals:

- Toedieningsweg: oraal of transdermaal (bijv. slikproblematiek)
- Werkingsduur (bijv. problemen met therapietrouw)
- Zijn er bepaalde interacties met medicatie of is er een medisch probleem (bijv. nierinsufficiëntie) waardoor een bepaald product niet aangewezen is?
- De gevoeligheid voor ongewenste effecten
- Kostprijs

Rekening houdend met deze aspecten, zullen we in de oudere populatie vnl. behandelen met tramadol, fentanyl, oxycodon en morfine en in mindere mate met hydromorfon.

Algemeen geniet de voorkeur om chronisch pijn bij ouderen **oraal** te behandelen. De absorptie van geneesmiddelen uit een pleister bij geriatrische patiënten is immers niet steeds betrouwbaar, zeker niet bij de fraile geriatrische patiënt met een afname in subcutaan vetweefsel. De ervaring van de inzet van een transdermale opioïdpleister bij cachectische kankerpatiënten leert immers dat deze niet altijd afdoende effectief zijn. (Heiskanen 2009)

Bovendien opteren we bij chronische pijn eerder voor **preparaten met verlengde vrijstelling**, dan voor een 'zo nodig' schema om continue steady-state bloedspiegels te bekomen en het aantal innames per dag te beperken. Dit laatste is zeker een argument in een populatie waar we vaak geconfronteerd worden met geheugenproblemen en/of dementie. In de praktijk komt dit neer op een behandeling met tramadol, morfine of oxycodon met verlengde werking en in mindere mate hydromorfon.

Eén van de redenen om niet oraal te behandelen is dat we in de oudere populatie frequent geconfronteerd worden met patiënten met slikproblemen. Orale preparaten met verlengde werking



mogen niet geplet worden wegens het risico op dose dumping. Het aanbod in de orale alternatieven op de Belgische markt is nochtans divers. We kunnen in deze gevallen terugvallen op de beschikbaarheid van tramadol druppels/oplossing en smelttabletten, oxycodon smelttabletten, oraal morfine, sublinguaal buprenorfine of fentanyl, maar deze producten zijn vaak niet terugbetaald of zeer duur. Dit beperkt de inzet van oraal morfine en fentanyl in deze subpopulatie. Daarnaast moet er in geval van chronische pijn met deze producten ook zeer frequent dagelijks gedoseerd worden, wat kan leiden tot problemen van therapietrouw en onderbehandeling van pijn. Vaak is de nachtelijke dekking van pijn met de immediate release preparaten ontoereikend wegens een te korte werkingsduur.

In deze gevallen kan men opteren voor een pijnpleister met fentanyl. Het gebruik van buprenorfine bij chronische pijn bij oudere patiënten wordt ontraden. (Formularium ouderenzorg 2018)

Episodes van doorbraakpijn kunnen hieronder steeds optreden (bijv. tijdens de verzorging, of tijdens kinesitherapie), een kortwerkend immediate release preparaat bij voorkeur van hetzelfde molecule dan de verlengde werking, dient steeds in de therapie voorzien te worden. Dit kan eventueel ook anticiperend systematisch ingezet worden, bijvoorbeeld voor de verzorging.

### 7.2.4.2.2. Dosering

Zoals ook de literatuur aanbeveelt (NHG 2018), hanteren we bij oudere patiënten het 'start low, go slow' principe. Een goed uitgangspunt hiervoor komt uit een publicatie van Gupta et al. (Gupta 2012) Zij bevelen aan om de initiële aanvangsdosis van opioïdtherapie te verlagen met 25% bij patiënten tussen 60-80 jaar en met 50% voor patiënt ouder dan 80 jaar, met behoud van doseringsinterval. Dit omdat ouderen een verhoogde gevoeligheid (farmacodynamisch) vertonen ten opzichte van opioïden en omdat er een grote inter-individuele variatie is. Algemeen wordt aangenomen dat het therapeutisch venster tussen een veilige dosis en doseringen geassocieerd met respiratoire depressie en andere ongewenste effecten smaller wordt. (CDC 2016)

Alhoewel in de praktijk niet steeds toegepast, is het beter te starten met een systematische lage dosis van een orale immediate release vorm. De onderschatting van een dagelijkse dosisbehoefte en het geven van redmedicatie is minder erg dan een overschatting maken en een adverse drug event uitlokken. Dit argument is eveneens van toepassing indien we aan opioïdrotatie doen bij de oudere patiënt, waarbij conversietabellen soms geen rekening houden met polyfarmacie en nierinsufficiëntie met mogelijke adverse drug events tot gevolg. (WOREL 2017)

Wanneer men niet oraal kan starten, wordt er in de praktijk toch geopteerd voor initiatie met een transdermale vorm. Alhoewel in de SKP van de fentanylpleisters is opgenomen dat pleisters niet mogen geknipt worden, valt de keuze om te knippen wel te verantwoorden. De pleisters zijn opgebouwd uit matrix-systemen waarvan algemeen wordt aangenomen dat dergelijke transdermale systemen diagonaal kunnen geknipt worden (Pletmedicatie 2018). Dit laat zeer voorzichtige dosistitratie bij ouderen toe. De ongewenste effecten van opioïden treden bij ouderen bijzonder frequent op, in de praktijk worden we voornamelijk geconfronteerd met:

- a) Effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel:
  - a. Onderdrukking centrale zenuwstelsel met sedatie en duizeligheid en evenwichtsstoornissen en secundair hieraan een verhoogd valrisico
  - b. Onderdrukking van het denk- en reactievermogen (cognitieve achteruitgang, psychomotorische achteruitgang, delier, hallucinaties)
  - c. Directe neurotoxiciteit (myoclonus, tolerantie voor dosering, hyperalgesie)

Het gebruik van opioïden in combinatie met andere centraal zenuwstelselonderdrukkende middelen is geassocieerd met een hoger risico op instabiliteit, vallen en fracturen. Aangezien we te maken



hebben met een gepolymediceerde groep van patiënten is dit risico bijzonder hoog. Het voorschrijven van opioïden moet daarom altijd zorgvuldig worden afgewogen en voorafgegaan worden door een valanamnese en een medicatie review. We zien voornamelijk synergistische effecten optreden in combinatie met benzodiazepines en sederende antidepressiva. Een herevaluatie en zo mogelijk reductie van de lopende therapie dringt zich op alvorens te starten met opioïdtherapie. In België zijn er reeds verschillende initiatieven lopende om aan medicatie review te doen, vaak door een samenwerking tussen huisarts en officina-apotheker of tussen geriater en klinisch apotheker.

b) Constipatie:

- a. Hoge prevalentie bij ouderen ( $\pm 30\%$ ) waar geen tolerantie voor ontstaat. Er wordt aanbevolen om systematisch te starten met een osmotisch laxativum.
- b. Buprenorfine en fentanyl veroorzaken minder frequent constipatie dan andere sterke opioïden.
- c. Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het de bedoeling om door een lokaal effect van naloxon de obstipatie door oxycodon tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit voordelen biedt t.o.v. een klassieke laxatieve behandeling.

c) Nausea

Vaak bij de opstart van therapie, hoge incidentie bij gebruik van tramadol. Kan voorkomen worden door een zeer langzame en graduele opbouw van dosering. In de praktijk wordt soms aan opioïdrotatie gedaan bij persisterende nausea.

De verschillende farmacokinetische aandachtspunten van de verschillende opioïden worden weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7.** Dosering en aandachtspunten van opioïden in behandeling van ernstige chronische pijn bij de oudere patiënt (Clinicalpharmacology 2018, UpToDate 2018b)

Geneesmiddel	Initiële dosis en opbouw	Aandachtspunten bij oudere patiënt
<b>Tramadol</b> Immediate release	Start: 25 mg-50 mg om de 4-6 uur  Titratie: + 25-50 mg na 3-7 dagen  Maximumdosis >75 jaar: 300 mg/dag  Maximumdosis CrCL <30 mL/minuut: 200 mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetisch <u>dosis-plafond effect</u></li> <li>• 1/3 potentie van morfine</li> <li>• Grote inter-individuele variatie</li> <li>• CYP2D6 metabolisme met actieve metabolieten (interacties)</li> <li>• Interacties met geneesmiddelen met serotoninerge werking</li> <li>• Frequent duizeligheid en nausea: traag opbouwen om tolerantie te verbeteren</li> <li>• Minder sedatie en constipatie t.o.v. sterke opioïden</li> <li>• Vermijden in geval van risico op epilepsie</li> </ul>
Verlengde werking	Start: 2x50 mg/dag  Titratie: + 2x50 mg na 5 dagen  Maximumdosis >75 jaar: 300 mg/dag  CrCL <30 mL/minuut: vermijden	
<b>Oxycodon</b>	Start: 2,5-5 mg zo nodig om de 4 uur immediate release  Na 3-7 dagen: bereken 24-uurs dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2D6 en CYP3A4 metabolisme met actieve (niet-toxische) metabolieten</li> <li>• CrCL &lt;60 mL/minuut: tot 50% stijging in plasmaspiegel: start conservatiever en titreer gradueel</li> </ul>
<b>Morfine</b>	Start met 2,5 mg - 5 mg zo nodig om de 4-6 uur  Na 3-7 dagen: bereken 24-uurs dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierinsufficiëntie: afgenomen klaring van actieve en potentieel neurotoxische metaboliet</li> <li>• Opteer voor fentanyl of hydromorfon</li> </ul>
<b>Hydromorfon</b>	Start: 1,3 mg zo nodig om de 4-6 uur  Na 3-7 dagen: bereken 24-uurs dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisme tot inactieve metabolieten is een voordeel t.o.v. morfine en oxycodon bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie</li> <li>• Accumulatie van neurotoxische metaboliet mogelijk bij ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>
<b>Fentanyl transdermaal</b>	Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd  Na 3-7 dagen: Bepaal 24-uurs dosering van een ander immediate release oraal opioïd Opioïdrotatie naar transdermaal fentanyl  Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 12,5 µg/72 uur pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP3A4-metabolisme tot inactieve metabolieten</li> <li>• Nuttig in geval van nier- en/of leverinsufficiëntie</li> <li>• Aanvang werking 18-24 uur na eerste applicatie</li> <li>• Dosisverhogingen uitvoeren na 6-9 dagen gezien vertraagde steady state</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: om de 48 uur</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiters is toegestaan (Pletmedicatie 2018) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>



## 7.2.5. Adolescenten

Het langdurig gebruik van opioïden bij adolescenten (>12 jaar) omwille van chronische pijn is relatief onontgonnen terrein. Veel klinisch onderzoek excludeert de populatie <18 jaar, en indien er wat ervaring met opioïden is opgebouwd, dan betreft het meestal de inzet van kortdurend opioïden bij ernstige acute pijn (bijv. na operatie of bij een sportblessure). De veiligheid en effectiviteit van deze middelen op lange termijn zijn in deze populatie amper getest. Zo poogde men in 2016 een Cochrane review uit te voeren omtrent het gebruik van opioïden ter behandeling van chronische niet-kankerpijn bij kinderen en adolescenten. Het onderzoeksteam concludeerde echter dat er geen evidentie van RCT's bestond om de inzet van opioïden in deze populatie te ondersteunen, en dat er geen aanbevelingen rond efficaciteit of veiligheid konden gemaakt worden.

Bijkomend is deze populatie zeer vatbaar voor opioïdmisbruik en verslaving, zoals ook in de CDC 2016-richtlijn beschreven is. Controlemechanismen dienen dan ook ingebouwd te worden om dit risico te minimaliseren. Het gaat namelijk vaak over off-label use.

Mogelijke controlemechanismen welke ingezet kunnen worden:

- Beperking van het voorschrijven van opioïden bij adolescenten tot een bepaalde voorschrijfgroep gespecialiseerd in de behandeling van chronische pijntherapie (bijv. multidisciplinair pijncentrum of kankerpijn bij kinderen).
- Beperking van de voorschrijfduur (beperkt aantal vergoedbare verpakkingen) om de duur van behandeling regelmatig te evalueren.
- Beperking van het bekomen van opioïden via één kanaal in plaats van de mogelijkheid in België om het product te bekomen in verschillende officina-apotheken.
- Beheer van opioïden door ouder of familielid op een afgesloten locatie, om misbruik in deze vatbare groep te ontmoedigen.

De aanpak van chronische pijn bij adolescenten kan idealiter plaatsvinden in een multidisciplinaire omgeving, waar niet alleen aandacht gegeven kan worden aan farmacologische behandeling maar eveneens niet-farmacologische benaderingen in overweging genomen worden om het chronisch gebruik van opioïden te minimaliseren. In deze setting kan men ook een systeem opzetten om het risico op afhankelijkheid of opioïd-withdrawal en ongewenste effecten te monitoren.

### 7.2.5.1. Keuze van het opioïd

Enkele factoren dienen in overweging genomen te worden wanneer een keuze gemaakt wordt voor een specifiek opioïd in deze subgroep:

- Intensiteit en duur van pijn
- Mogelijke toedieningsweg
- Ongewenste effecten
- Klinische expertise met het product
- Patient empowerment: patiënt en familie betrekken in keuze

Een aantal basisprincipes die ook gehanteerd worden in de behandeling van chronische pijn bij volwassenen blijven van kracht:

- Orale behandeling geniet de voorkeur
- Opioïd naïeve patiënten starten met kortwerkende producten op vaste tijdstippen. Na ongeveer 5x de halfwaardetijd van een product wordt een steady state concentratie in het lichaam bereikt en kan men ofwel een dosisverhoging doorvoeren of de 24-uurs behoefte van het desbetreffende opioïd berekenen om over te schakelen naar een langwerkend preparaat.
- Preparaten met verlengde werking of met een lange halfwaardetijd worden ingezet om 24-uurs dekking van pijn te bekomen.





- Een kortwerkend product ter behandeling van doorbraakpijn dient voorzien te worden.

### 7.2.5.1.1. Morfine

Tot op heden is de meeste ervaring, zowel op niveau van effectiviteit als veiligheid, opgebouwd met morfine bij kinderen/adolescenten met matige tot ernstig pijn. (Zernikow 2009, Berde 2002) Veiligheidshalve doseert men in deze populatie bij de opstart op gewicht met immediate release preparaten om vervolgens bij het bereiken van pijncontrole over te schakelen naar een morfine-preparaat met verlengde vrijstelling, te geven in 2 giften. Aanbevolen doseringen die in de literatuur gehanteerd worden voor opstart variëren tussen de 0,1-0,3 mg/kg om de 3-6 uur. (Clinicalpharmacology 2018, Kinderformularium 2018) Men dient bij obese of adolescenten met overgewicht rekening te houden met aangepaste lichaamsgewicht (lean body weight) voor dosering omdat morfine in verhouding zich minder distribueert naar vetweefsel en indien gedoseerd op totaal lichaamsgewicht toxiciteit kan teweeg brengen.

Oraal morfine met onmiddellijke vrijstelling praktisch voor dosering bij kinderen/adolescenten (Oramorph 10 mg/5 mL unit dose) werd recent van de Belgische markt onttrokken. Enkel MS Direct®10 mg (deelbaar) blijft nog beschikbaar.

### 7.2.5.1.2. Oxycodon

Oxycodon is meer potent dan morfine en heeft een iets langere halfwaardetijd. Bij adolescenten start men doorgaans met een dosering van 5 mg om de 4-6 uur, om bij stabiele pijncontrole over te schakelen naar een controlled release preparaat.

### 7.2.5.1.3. Fentanyl

Fentanyl is het enige opioïd beschikbaar in transdermale vorm, met on-label gebruik bij adolescenten. De lange werkingsduur van de transdermale vorm laat stabiele en langdurige pijncontrole toe bij adolescenten met chronisch ernstige pijn, die niet oraal behandeld kunnen worden. (Zernikow 2007) Echter, gezien de lange halfwaardetijd is het product niet geschikt bij de opstart van pijntherapie en dient men met een ander opioïd te starten om vervolgens bij bereiken van pijncontrole te roteren naar fentanyl. Voor berekening van de dosering eerst de analgetische behoefte per 24 uur berekenen in een equi-analgetische dosis morfine. Een orale toediening van morfine 30-45 mg/dag komt overeen met een transdermale toediening van fentanyl 12 µg/uur. 45-90 mg oraal morfine/dag komt overeen met 25 µg/uur.

## 7.2.5.2. Te mijden opioïden

Het gebruik van codeïne en tramadol bij adolescenten wordt best vermeden gezien meerdere gevallen van soms fatale toxiciteit beschreven zijn omwille van een variabiliteit in het metabolisme. Het metabolisme van codeïne en tramadol wordt bepaald door het CYP2D6-enzyme. Genetisch polymorfisme in dit enzyme heeft er toe geleid dat deze producten soms ineffectief zijn in deze populatie (poor metabolizers), maar ook een kleine proportie van adolescenten zijn ultra rapid metabolizers welke versneld actieve metabolieten omzetten met risico op toxiciteit en ernstige respiratoire depressie. Het gebruik van deze middelen bij obese adolescenten, adolescenten met slaapapnoe of longproblemen is daarom reeds gecontra-indiceerd. In 2017 verscheen een FDA warning omtrent het gebruik van codeïne en tramadol bij kinderen. (FDA 2018) Een genetische screening op CYP2D6 polymorfisme is moeilijk en amper geïmplementeerd in routine praktijk en deze producten worden daarom ontraden in deze populatie.



## 7.3. Wat besluit de jury?

Uit de literatuurstudie en de uiteenzetting van de deskundige, adviseert de jury om de volgende elementen in acht te nemen bij het gebruik van opioïden voor chronische pijn in de volgende specifieke patiëntenpopulaties:

### 7.3.1. 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 (DOH\_ Ireland 2015). (*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 mijden producten** (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tramadol, Oxycodon, Codeïne, Buprenorfine, Methadon



## 7.3.2. 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.

### **7.3.3. 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)*



## 7.3.4. 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?**

### **8.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

#### **8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?**

##### **8.1.1.1. Aanpak van chronische pijn met opioïden**

###### **8.1.1.1.1. Overzicht van de geselecteerde richtlijnen**

De 8 richtlijnen die voor dit evidentierapport werden geselecteerd, hebben een verschillende focus. Drie richtlijnen concentreren zich op chronische niet-kankerpijn (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016). Eén richtlijn (NHG 2018) concentreert zich op chronische pijn in het algemeen, zonder kankerpijn uit te sluiten. Eén richtlijn concentreert zich specifiek op neuropathische pijn (NICE 2017), maar twee richtlijnen van de hierboven vermelde richtlijnen die zich op chronische niet-kankerpijn concentreren, besteden ook aandacht aan neuropathische pijn (NHG 2018, WOREL 2017). Drie richtlijnen concentreren zich op kankerpatiënten. Eén richtlijn concentreert zich op chronische pijn bij kankerpatiënten, ongeacht de oorzaak (ASCO 2016), en twee richtlijnen (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) concentreren zich op kankergerelateerde pijn.

###### **8.1.1.1.2. Voorschrijven van opioïden voor chronische pijn**

Alle richtlijnen benadrukken het belang van verbetering in functioneren naast pijnverlichting.

Alle richtlijnen hebben een sterke voorkeur voor of bevelen optimalisatie van niet-opioïde farmacotherapie en niet-farmacologische therapie aan voor patiënten met chronische pijn, eerder dan een poging met opioïden te ondernemen.

Bovendien wordt een poging met opioïden voorgesteld (= zwakke aanbeveling) bij patiënten met persistente problematische pijn ondanks geoptimaliseerde niet-opioïde therapie. (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016; KCE 2013). Andere aanbevelingen en voorstellen worden gegeven voor patiënten met een huidige of vroegere middelengerelateerde stoornis of andere actieve psychiatrische stoornissen: zie onderdeel “opioïden en middelengerelateerde stoornis” ([8.1.1.3.](#)).



De richtlijnen benadrukken dat de mogelijke risico's en voordelen beoordeeld moeten worden bij het opstarten van een behandeling die het langetermijngebruik van opioïden omvat. Zie ook onderdeel "opioïden en middelengerelateerde stoornis". 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 (NPC\_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

De meeste richtlijnen bevelen aan om de patiënt in te lichten over de risico's (Worel 2017, CDC 2016, NHG 2018).

Vier richtlijnen (Worel 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) verwijzen naar de WGO-pijnladder voor de behandeling van pijn. De richtlijnen die zich niet specifiek op kankerpatiënten concentreren, merken op dat deze trapsgewijze benadering ontwikkeld werd voor kankerpijn en dat de waarde ervan voor niet-kankerpatiënten onduidelijk is.

In de trap waarin zwakwerkende opioïden aan niet-opioïden worden toegevoegd, beveelt de NHG 2018-richtlijn codeïne (met inbegrip van paracetamol-codeïnecombinaties) niet aan, maar alleen tramadol. De richtlijn beveelt de combinatie tramadol/paracetamol niet aan. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verkiest echter het gebruik van codeïne en paracetamol-codeïnecombinaties boven tramadol of tapentadol voor milde tot matige kankerpijn. De andere richtlijnen maken geen keuze. Bovendien werd, zoals vermeld in drie richtlijnen (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013), het klinisch nut van deze trap alvorens sterkwerkende opioïden op te starten in twijfel getrokken voor kankerpatiënten.

De NHG 2018-richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg. De CDC 2016-richtlijn vermeldt dat alleen clinici die vertrouwd zijn met de dosering en absorptie-eigenschappen van fentanyl transdermaal dit middel zouden mogen voorschrijven. De DOH\_Ireland 2015-richtlijn verwijst ook naar de uitdagingen verbonden aan de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van transdermale opioïden, zoals fentanyl en buprenorfine.

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon alleen onder toezicht van een specialist aan of door artsen met de vereiste expertise.

De KCE 2013-richtlijn stelt dat de combinatie van 2 sterkwerkende opioïden een optie zou kunnen zijn bij sommige kankerpatiënten met onvoldoende pijnverlichting (achtergrondpijn) en/of ondraaglijke opioïdgerelateerde ongewenste effecten bij het gebruik van een enkelvoudig sterkwerkend opioïd. Dit kan ook overwogen worden om opioïdgerelateerde hyperalgesie te voorkomen. Het tweede sterkwerkende opioïd moet zorgvuldig geselecteerd worden. Het opstarten van dergelijke behandeling zou enkel mogen gebeuren door medische experts in pijnbehandeling of palliatieve zorg (KCE 2013).

Er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak van neuropathische pijn (WOREL 2017). Tramadol (een zwakwerkend opioïd) zou gebruikt kunnen worden in neuropathische pijn na voorafgaand advies van een specialist (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). De NICE 2017-richtlijn stelt dat tramadol alleen overwogen zou mogen worden als rescue-medicatie en niet voor langetermijngebruik. Indien monotherapie met de aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn (antidepressiva en anti-epileptica) onvoldoende is, is combinatietherapie van geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme aanbevolen. In combinatietherapie kunnen opioïden een optie zijn indien aangeraden door een specialist (NHG 2018, NICE 2017). De huidige evidentie is echter onvoldoende om enige aanbevelingen over combinatietherapieën te kunnen formuleren (NICE 2017).

Gezien zijn farmacologische eigenschappen (blokkering van de NMDA-receptor) zou methadon theoretisch nuttig kunnen zijn voor de behandeling van neuropathische pijn. De KCE 2013-richtlijn verwijst naar deze mogelijkheid, maar verklaart dat, steunend op de beschikbare evidentie, niet besloten kan worden tot de superioriteit van methadon ten opzichte van morfine bij patiënten met neuropathische kankerpijn.



Er lijkt geen verschil te bestaan tussen de beschikbare orale opioïdpreparaten op het vlak van analgetische werkzaamheid (KCE 2013, DOH\_Ireland 2015). De richtlijnen beschrijven geen verschillende werkzaamheid tussen sterkwerkende opioïden met een verschillend werkingsmechanisme (werking door mu, delta, of kappa receptoren of niet-opioïde mechanismen). Ze beschrijven evenmin specifieke indicaties volgens werkingsmechanisme. Genetische polymorfismen kunnen echter leiden tot interindividuele variatie in respons op opioïden.

### 8.1.1.1.3. Dosering van opioïden en duur

Er bestaat geen gestandaardiseerde dosering van opioïden voor de behandeling van pijn. Individuele dosistitratie is noodzakelijk. De dosis zou getitreerd moeten worden tot de laagste doeltreffende dosis (WOREL 2017, CDC 2016, KCE 2013).

Er wordt voorgesteld om de voorgeschreven dosis te beperken tot <50 mg morfine-equivalenten per dag (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016) en om een dosisverhoging tot ≥90 mg morfine-equivalenten te vermijden (WOREL 2017, CDC 2016).

Het pijnstillende effect van zwakwerkende opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol) wordt gekenmerkt door een plafondeffect (KCE 213, DOH\_Ireland 2015). Daarentegen wordt het analgetisch effect van sterkwerkende opioïden (morfine, hydromorfon, oxycodon, fentanyl en methadon) bij het verhogen van de dosis enkel beperkt door het optreden van hyperalgesie (naast ongewenste effecten) (KCE 213). Buprenorfine (een partiële agonist) kan een plafondeffect vertonen in die zin dat boven een bepaalde dosis de effecten niet evenredig met de dosis toenemen (KCE 2013).

Er is beperkte evidentie om specifieke intervallen aan te bevelen voor dosistitratie (CDC 2016). Toch geven de meeste richtlijnen instructies over verschillende aspecten van dosistitraties. Een onderhoudsbehandeling met opioïden zou 'op uur' genomen moeten worden, d.w.z. op vooraf vastgestelde regelmatige tijdsintervallen.

Indien opioïden worden gebruikt, zou de opioïdbehandeling enkel mogen worden voortgezet als er klinisch betekenisvolle verbetering in pijn en functioneren is, die de risico's voor de veiligheid van de patiënt overtreffen.

Zie ook het onderdeel "Opioïden bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie" ([7.1.1.](#)).

### 8.1.1.1.4. Doorbraakpijn

Drie richtlijnen geven instructies voor de aanpak van doorbraakpijn (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Voor doorbraakpijn wordt de dosering van rescue-medicatie berekend op basis van de dosering voor achtergrondpijn over 24 uur (DOH\_Ireland 2015, NHG 2018, KCE 2013). De dosis van snelwerkende fentanylpreparaten zou echter volgens de voorschriften van de fabrikant getitreerd moeten worden aangezien de rescue-dosis van deze preparaten onafhankelijk is van de achtergrondpijn (DOH\_Ireland 2015). Zie ook de NHG 2018-richtlijn met specifieke instructies bij gebruik van fentanyl voor doorbraakpijn. (Dosering voor doorbraakpijn viel buiten het kader van het KCE 2013-overzicht)





### 8.1.1.1.5. Veiligheidsprofiel van opioïden

Alleen de ASCO 2016-richtlijn verwijst naar mogelijke dysimmune effecten en tumorproliferatieve effecten door opioïde geneesmiddelen. Deze richtlijn komt tot de conclusie dat er onvoldoende evidentie is om te bepalen of er klinische belangrijke risico's zijn, maar dat dit punt aan bod moet komen bij de bespreking van de risico-batenverhouding van het langetermijngebruik van opioïden bij kankeroverlevende patiënten.

Chronische opioïdtherapie veroorzaakt mogelijk hypogonadisme. Er is momenteel geen evidentie voor dergelijk optreden van hypogonadisme in verband met buprenorfine (NHG 2018).

Tramadol werd gerelateerd aan hypoglykemie; voorzichtigheid is geboden bij diabetespatiënten die hypoglykemiërende geneesmiddelen nemen (WOREL 2017, NHG 2018).

Patiënten zouden tijdens dosistitratie het besturen van een voertuig moeten vermijden tot een stabiele dosis is bepaald en het vaststaat dat het opioïd geen sedatie veroorzaakt, vooral wanneer opioïden samen met alcohol, benzodiazepines of andere sederende middelen worden genomen. (CDC 2016, NPC\_Canada 2017)

Voor andere en meer frequente ongewenste effecten en opioïdgerelateerde interacties verwijzen we naar elke richtlijn in dit document. Voor een algemeen overzicht van ongewenste effecten op lange termijn, zie bijvoorbeeld tabel 7 van de ASCO 2016 richtlijn. Zie ook hieronder "8.1.1.1.6. Specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden".

### 8.1.1.1.6. Specifieke waarschuwingen en contra-indicaties voor de verschillende opioïden

Er bestaat een verhoogd risico op respiratoire depressie wanneer opioïden samen met benzodiazepines, alcohol of andere sederende middelen worden genomen.

In combinatie met andere geneesmiddelen met een serotonerge werking (SSRI, SNRI, TCA) kan tramadol het risico op het serotoninesyndroom verhogen (WOREL 2017, NHG 2018).

Tramadol kan het risico op convulsies verhogen, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit risico inhouden (bijv. TCA, SSRI, antipsychotica, stimulantia van het centrale zenuwstelsel, chinolonen, theofylline) (WOREL 2017).

Toename van de huiddoorbloeding (door zweten, koorts of een warme douche) kan leiden tot een verhoogd risico op ongewenste effecten door transdermale opioïden (NHG 2018, KCE 2013).

Transdermale opioïden zijn mogelijk niet werkzaam bij cachectische patiënten omwille van verminderde absorptie (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013). (zie "Opioïdformuleringen en toedieningsweg" ([8.1.1.2.](#)))

Methadon veroorzaakt mogelijk QT-verlenging, zoals vermeld in de meeste richtlijnen, vooral bij hoge doses. ASCO 2016 is de enige richtlijn die ook verwijst naar een verhoogd risico met buprenorfine.

Zie ook "opioïden bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie" ([7.1.1.](#)) en "opioïden en middelengerelateerde stoornis" ([8.1.1.3.](#)).



## 8.1.1.2. Opioïdformuleringen en toedieningsweg

### 8.1.1.2.1. Het gebruik van verschillende galenische formuleringen en toedieningswegen

Voor opioïden zou de orale toedieningsweg gebruikt moeten worden, indien praktisch en haalbaar (NPC\_Canada 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Opioïden met onmiddellijke afgifte in plaats van opioïden met verlengde afgifte/langwerkende opioïden zijn aanbevolen bij het opstarten van de opioïden (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016, DOH\_Ireland 2015). De DOH\_Ireland 2015-richtlijn vermeldt echter ook dat orale opioïdtitratie adequaat en veilig opgestart kan worden, met zowel orale preparaten met onmiddellijke afgifte als preparaten met gewijzigde afgifte.

De richtlijnen bevelen voor continue en stabiele pijn een behandeling verspreid over 24 uur per dag aan met formuleringen met gecontroleerde afgifte.

Er is geen verschil in analgetische werkzaamheid tussen de verschillende orale preparaten (4 uur, 12 uur, 24 uur dosering van morfinesulfaat) (DOH\_Ireland 2015). Een oraal opioïdschema zou gebaseerd moeten zijn op de voorkeur van de patiënt en gemak van therapietrouw (DOH\_Ireland 2015).

Toediening van opioïden via buccale, sublinguale of nasale mucosa is enkel geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn. Elke rol in de behandeling van continue pijn is beperkt (DOH\_Ireland 2015).

Doorbraakpijn kan doeltreffend behandeld worden met ofwel orale opioïden met onmiddellijke afgifte, ofwel buccale/sublinguale/intranasale fentanylpreparaten. (DOH\_Ireland 2015)

### 8.1.1.2.2. Alternatieve orale toedieningswegen voor opioïden

Een alternatieve toedieningsweg kan om allerlei redenen nodig zijn zoals het onvermogen om orale opioïden te nemen, de toestand van de patiënt en zijn voorkeur, en gebrek aan therapietrouw.

Subcutane, intraveneuze, rectale en transdermale toedieningswegen zijn alle nuttige alternatieven voor de toediening van opioïden wanneer orale behandeling niet mogelijk is (DOH\_Ireland 2015).

De patiënten zouden getitreerd moeten worden tot voldoende pijnverlichting voordat transdermale pleisters worden opgestart (DOH\_Ireland 2015).

De NHG 2018-richtlijn heeft een voorkeur voor een fentanylpleister of, indien nodig, parenterale morfine. De richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg door de beperkte ervaring en evidentie van enig voordeel.

De richtlijn beveelt de rectale weg niet aan.

De DOH\_Ireland 2015-richtlijn beveelt transdermale opioïden aan zoals fentanyl en buprenorfine als volwaardige alternatieven bij geselecteerde patiënten. Transdermale opioïden zijn nuttige alternatieven, wanneer orale behandeling niet mogelijk is bij patiënten met stabiele pijn. De werkzaamheid van en de tolerantie voor transdermale opioïden stemmen overeen met hetzelfde opioïd gebruikt via andere toedieningswegen. Ze kunnen wel gepaard gaan met minder obstipatie en een goede therapietrouw van de patiënt. Hun farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen houden echter uitdagingen in.



Toename van de huiddoorbloeding (door zweten, koorts of een warme douche) kan leiden tot een verhoogd risico op ongewenste effecten gerelateerd aan transdermale opioïden (NHG 2018, KCE 2013). (Zie “Aanpak van chronische pijn met opioïden” (8.1.1.1.)).

Transdermale opioïden zijn mogelijk niet werkzaam bij cachectische patiënten omwille van verminderde absorptie (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Intranasale geneesmiddeltoediening kan een optie zijn bij patiënten met orale problemen, zoals xerostomie, die veel voorkomt bij patiënten met gevorderde kanker (KCE 2013).

Een subcutaan of intraveneus infuus wordt vaak gebruikt in het kader van gevorderde ziekte. (KCE 2013) Zowel de subcutane als de intraveneuze weg zijn haalbaar, doeltreffend en veilig. De intraveneuze weg kan de voorkeur genieten wanneer snelle titratie van analgetica nodig is in geval van ernstige ongecontroleerde pijn. Toch krijgt de subcutane weg gewoonlijk de voorkeur omwille van het lager risico op complicaties. (DOH\_Ireland 2015)

De intramusculaire weg en de rectale weg worden zelden gebruikt (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Voor meer informatie over spinaal toegediende opioïden, zie bijvoorbeeld de DOH\_Ireland 2015-richtlijn.

### **8.1.1.3. Opioïden en middelengerelateerde stoornis**

#### **8.1.1.3.1. Opioïdgebruik bij patiënten met een middelengerelateerde stoornis**

Bij niet-kankerpatiënten met een actieve middelengerelateerde stoornis raadt de NPC\_Canada 2017-richtlijn het gebruik van opioïden af (Sterke aanbeveling).

Bij niet-kankerpatiënten met een voorgeschiedenis van middelengerelateerde stoornis, bij wie de niet-opioïde behandeling geoptimaliseerd werd, en die persisterende problematische pijn ervaren, stelt de richtlijn voor om de niet-opioïde behandeling voort te zetten eerder dan een opioïd te proberen (Zwakke aanbeveling).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving moeten kortwerkende formuleringen zoals transmucosale fentanylpreparaten vermeden worden omwille van een grotere kans op misbruik (ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015).

#### **8.1.1.3.2. Risicobeperking/preventie van misbruik/verkeerd gebruik**

Er bestaan screenings- en risicobeoordelingsinstrumenten om patiënten op te sporen met een hoger risico op misbruik of verkeerd gebruik van opioïden (NPC\_Canada, CDC 2016, ASCO 2016).

Evaluatie van de risicofactoren voor opioïdgerelateerde nadelige effecten is aangewezen voordat de opioïdtherapie wordt opgestart en vervolgens op regelmatige tijdstippen tijdens de voortzetting van de opioïdbehandeling.

De richtlijnen beschrijven een algemene aanpak of geven aanbevelingen om het risico op misbruik, verslaving, overdosis en andere ongewenste effecten te beperken. De aanbevolen interventies omvatten de opsporing van het geneesmiddel in de urine, behandelovereenkomsten, controle van



monitoringgegevens van voorgeschreven geneesmiddel, tabletten tellen, en educatie (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015). De implementatie van sommige van de vermelde interventies is echter niet gebruikelijk in België.

De NPC\_Canada 2017-richtlijn en de CDC 2016 vonden geen of heel weinig evidentie voor deze interventies. De richtlijnen voeren niettemin argumenten aan voor deze aanpak die de veiligheid voor de patiënt zou kunnen verhogen. De ASCO 2016-richtlijn verwijst naar evidentie in het voordeel van deze interventies.

Sommige richtlijnen vermelden het gebruik van "tamper-resistent" of "abuse deterrent" formuleringen om misbruik te vermijden of te ontmoedigen. Tamper-resistente formuleringen, ontworpen om het normaal pletten of oplossen van het product te belemmeren, zijn momenteel niet in België beschikbaar. Er zijn wel bepaalde formuleringen beschikbaar in de Belgische handel die misbruik "zouden kunnen" ontmoedigen (abuse deterrent) door toevoeging van naloxon aan het opioïd (bijv. tilidine+naloxon).

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon aan onder toezicht van een specialist omwille van de risico's op accumulatie en toxiciteit. In België moeten artsen in de eerstelijnszorg aan verschillende voorwaarden voldoen om substitutietherapie voor te schrijven. Zij moeten geregistreerd zijn en nauw samenwerken met drughulpverleningscentra<sup>7</sup>. Er wordt een uitzondering gemaakt voor artsen die niet meer dan 2 patiënten tegelijk met substitutietherapie behandelen.

## 8.1.2. Wat zeggen de studies?

- Het gebruik van krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-kankerpatiënten is controversieel. Men dient vooraf een grondig bio-psycho-sociaal bilan te maken en nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn noodzakelijk. (BCFI 2018)
- Het associëren van codeïne, cafeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen zou chronisch gebruik en misbruik in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een kortetermijnbehandeling bij acute pijn. (BCFI 2018)
- Buprenorfine: geregistreerde productinformatie raadt aan de aanvankelijke leverfunctiewaarden vast te stellen alvorens de behandeling met buprenorfine op te starten. Bij patiënten behandeld voor opioïdafankelijkheid is periodieke monitoring van de leverfunctie tijdens de volledige behandeling geboden. Dit middel moet voorzichtig gebruik worden bij alle patiënten met al bestaande leverinsufficiëntie. (Brayfield 2017)
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijn. (BCFI 2018)
- Bij chronisch gebruik van opioïden moet obstipatie preventief worden voorkomen door gebruik van een laxeermiddel. (BCFI 2018)
- Voor transdermale pleisters is het heel belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) te volgen: bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven. (BCFI 2018) De opname van transdermale pleisters kan groter zijn bij toename van de temperatuur (externe hitte, koorts, zware inspanning) (Brayfield 2017). De pleisters mogen niet verknipt worden, tenzij expliciet vermeld wordt in de SKP dat dit toegestaan is. Voor de fentanylpleisters is het mogelijk dat bij magere patiënten de pleister reeds

---

<sup>7</sup> "professionele drughulpverleningscentra/-netwerken".

<https://www.ordomedic.be/nl/adviezen/advies/behandeling-met-methadon-en-andere-substitutiemedicatie-door-huisartsen>



na 48 uur (i.p.v. 72 uur) vervangen moet worden. Bij cachectische patiënten is grote voorzichtigheid geboden. (BCFI 2018)

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (BCFI 2018)

## 8.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018)

(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De noodzaak om voorzorgen in acht te nemen bij het gebruik van opioïden bij chronische pijn vloeit voort uit het feit dat pijn een zeer complex proces is, dat in het leven wordt geroepen door onze bewuste hersenen en beïnvloed door onze emotionele subjectieve ervaringen, onze gedachten en ons gedrag. Dit verklaart waarom pijn per definitie een zeer subjectief gegeven is.

De associatie tussen de intensiteit van een stimulus en de waargenomen pijn is zwak en de zelfevaluatie van pijn hangt slechts in geringe mate samen met de ernst van een pathologie.

Omgevingsfactoren - context - overtuigingen en verwachtingen - hebben een grote invloed op de pijnperceptie en de resultaten van de behandeling.

Ook de farmacokinetiek speelt een rol in de respons op opioïdbehandelingen.

### 8.2.1. Welke voorzorgen moeten in acht worden genomen?

1. Er moet een correcte en adequate pijndiagnose worden gesteld, rekening houdend met de verschillende elementen die een aanzienlijke invloed hebben op het "pijngevoel".
  2. Het bijzondere karakter van een pijn die langdurig aanhoudt, moet worden uitgelegd aan de patiënt (en zijn of haar verzorgers)
    - Pijn = gevoel → biomedische benadering
    - pijn = emotie
    - pijn = gedrag
    - pijn: cognitie

} psychosociale-professionele benadering

en het belang van de psychosociale-professionele componenten voor het pijngevoel en het lijden dat dit veroorzaakt.
3. Vragen om de pijn te evalueren met behulp van een VAS-schaal (0 = geen pijn; 10 = ondraaglijke pijn) en dit dan te laten specificeren en beschrijven
    - welk pijngevoel
    - welke emoties veroorzaakt deze pijn
    - welk gedrag wordt door de pijn aan de persoon opgelegd
    - welke gedachten - overtuigingen genereert deze pijn bij de persoon

Dit biedt de zorgverlener de mogelijkheid om een meer globale kijk te krijgen op het pijnprobleem.

4. De patiënt ondervragen: welke pijnbehandelingen heeft hij/zij al gebruikt - de dosis - het therapeutisch effect - de pijnverlichting - heeft de behandeling zijn/haar functioneren- activiteit - verbeterd.



5. Controleren of de niet-opioïde farmacologische behandeling geoptimaliseerd is (voorschrift *dosis-interval* en therapietrouw).
6. Controleren of de patiënt ook niet-farmacologische benaderingen heeft gebruikt (ontmoeting met psycholoog - verpleegkundige - fysiotherapeut - ergotherapeut → voorlichting van de patiënt).
7. Bij de patiënt informeren naar zijn begrip van het pijnprobleem - zijn verwachtingen en doelstellingen voor een betere behandeling (realistisch?).
8. Controleren op verslavingen: tabak, alcohol, drugs. Als verslavend gedrag → contact met de behandelende arts en slechts **één** voorschrijver.
9. De indicatie bespreken en de patiënt informeren over de risico's/voordelen van behandeling met opioïden van trap III
  - wat hij/zij ervan kan verwachten
  - wat hij/zij in acht moet nemen (dosis - interval)
  - preventie van ongewenste effecten (obstipatie)
10. Bij voorschrijven van opioïden van trap III → contact opnemen of nauwgezet controlebezoek.
11. De effectiviteit van de behandeling en de reacties van de patiënt op de opioïdbehandeling evalueren via schalen (VAS).  
Contact opnemen met de patiënt om eventuele ongewenste effecten die werden ervaren tijdens deze behandeling, te verifiëren.
12. Bij problematische pijn met weinig of geen duidelijke biomedische grondslag → sterk oordeelkundig voorschrijven van opioïden met als doel een "kaap" te overschrijden, en dit voor een zo kort mogelijke periode.
13. Een goede therapeutische band creëren waarbij de patiënt zich gehoord en begrepen voelt om zo de therapietrouw te vergemakkelijken.

## 8.2.2. Voor de voorschrijver van opioïden

- Het pijnprobleem met de waarschijnlijke onderliggende pathofysiologie afbakenen en goed de hypothetische voordelen afwegen die het toevoegen van een opioïd op deze mechanismen zou hebben.
- Vertrouwd zijn met de verschillende opioïden, hun farmacodynamica en farmacokinetiek, de sterkte ervan uitgedrukt in morfine-equivalent.
- Rekening houden met de voorgeschiedenis en de pathologieën van de patiënt die een invloed zouden kunnen hebben op de farmacokinetiek van het voorgeschreven opioïde.
- Elke patiënt is uniek en reageert volgens zijn of haar genotype (polymorfisme, enzymatische activiteiten) - context - overtuigingen en verwachtingen (invloed van het niet-specifieke effect van de behandeling) → brede inter-individuele variabiliteit in pijnperceptie en analgetische respons op opioïden.
- Rekening houden met de farmacokinetiek
  - Absorptie → welke toedieningsweg? Oraal? Topisch? Voorkeur van de patiënt



- Distributie: distributievolume, hoeveelheid van het geneesmiddel in het lichaam en concentratie van het geneesmiddel in het bloed
  - Metabolisme: biotransformatie
  - Interacties tussen geneesmiddelen
- Variabiliteit van de individuele respons op een opioïd impliceert:
- Individuele titratie
  - Geleidelijke start → de minimale werkzame dosis
  - Het nut van een behandeling evalueren - of het doel wordt bereikt - of ze beter werkt
  - Vraag naar ongewenste effecten
  - Wijzigen of aanpassen indien nodig

De beperkingen van een geneesmiddelenbehandeling met opioïden bij chronische pijn vloeien voort uit het feit dat de behandelingen gericht zijn op één symptoom. Ze veranderen de onderliggende ziekte of disfunctie niet; hun therapeutisch effect blijft zeer beperkt, met een verlichting van ± 10 tot 20 eenheden op de pijnschaal van 0 tot 100 en slechts 40 tot 50% van de patiënten bereiken een verlichting van 30%.

Opioïdbehandelingen zijn niet genezend. (Dworkin 2011)

## 8.2.3. Tolerantie en hyperalgesie veroorzaakt door opioïden

Het langdurig farmacologisch voorschrijven van opioïden kan gepaard gaan met een afname van de analgetische respons die geen verband houdt met progressie of verergering van de ziekte. Dit kan leiden tot escalerende doses om een bevredigende pijnverlichting te bekomen. Deze verhoogde gevoeligheid voor pijn, d.w.z. opioïde-geïnduceerde hyperalgesie, is niet hetzelfde als tolerantie voor opioïden.

**Tolerantie** is een farmacologisch complex waarbij de werkzaamheid van een molecule bij chronische toediening geleidelijk afneemt waardoor een verhoging van de dosis vereist is.

Tolerantie kan ook van invloed zijn op de ongewenste effecten van deze behandeling → verdwijnen van misselijkheid - na verloop van tijd ook van jeuk, maar niet van obstipatie.

Anderzijds is **opioïde-geïnduceerde hyperalgesie** een vorm van pijnsensibilisatie die door de molecule in het centraal zenuwstelsel wordt geïnduceerd.

Hyperalgesie is pijn die wordt versterkt door een pijnlijke stimulans, een proces van centrale sensibilisatie (met inzet van perifere en centrale sensibilisatiesystemen).

Opioïden zijn enerzijds nociceptie-remmers en kunnen het functionele evenwicht tussen de systemen van nociceptie-remmers en nociceptie-facilitators beïnvloeden door het functionele evenwicht te verschuiven.

Op het niveau van de rostroventrale medulla interageren neurale groepen (on-cells en off-cells) met de opioïden door de spinale processen te faciliteren via de spinale dorsolaterale funiculus die afdaalt uit de rostroventrale medulla. Aangezien chronische pijn veranderingen in de neuroplasticiteit van deze systemen veroorzaakt, kan dit de ontwikkeling van morfinegerelateerde hyperalgesie in de hand werken.

Andere celmechanismen zouden ook een rol spelen:

- **Aanpassing van de morfinemembraanreceptor** (opioïd +  $\mu$ MOR → desensibilisatie van de receptor (tolerantie) en internalisatie van deze receptor met verminderde expressie ervan op membraanniveau.



- **Activering van NMDA-glutamaatreceptoren.**  
In de structuren van het centraal zenuwstelsel, geactiveerd door intense chronische pijn, wordt het transport van glutamaat van de glutamaatsynapsen geremd, zodat dit glutamaat beschikbaar is voor de NMDA-receptoren. Het binnendringen van calcium in de postsynaptische cel via de opening van geactiveerde NMDA-receptoren leidt tot de activering van het intracellulaire fosforyleringsenzym → proteïnekinase C dat, door fosforylering van de NMDA-receptoren, nieuwe inactieve NMDA-receptoren in basale toestand activeert.
- **Verhoging van de activiteit van de dynorfinesystemen.** Spinaal dynorfine (een endogeen opioïde) neemt toe wanneer MOR morfine receptoragonisten chronisch worden toegediend. De gestegen afgifte van dynorfine leidt tot een stijging van de afgifte van exciterende neurotransmitters zoals CGRP uit de afferente vezels. Opiïde hyperalgesie is daarom een pro-nociceptief proces dat vergemakkelijkt wordt door de verhoogde synthese van exciterende neuropeptiden en hun afgifte tijdens intense chronische pijn.
- **Rol van de morfinemetaboliet:** morfine-3-glucuronide (60-70%) met pro-nociceptieve eigenschappen en morfine-6-glucuronide (5-10%) met anti-nociceptieve eigenschappen. Ze zouden een geringe rol spelen.
- **Afdalende serotonerge paden (5-HT)** afkomstig uit de hersenstam vergemakkelijken de synaptische transmissie tussen C-vezels en nociceptieve neuronen in de achterhoorn van het langdurig gepotentieerd merg (LPT).
- **Gliacellen:** studie bij ratten waar microgliacellen en neuronen van laag I van de achterhoorn purinerge receptoren P2x4, neurotrofe factor BDNF en de cotransporter van K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> K6C2 ionen aanwenden.

Het grote verschil in kwetsbaarheid voor pijn tussen verschillende personen kan dus worden verklaard door sensibilisatieprocessen. Deze worden versterkt:

- door eerdere pijnepisoden
- door de voorgeschiedenis van de personen (stress)
- door voorafgaand gebruik van opioïden
- door hun genenpool

Alle opioïden hebben specifieke eigenschappen. Om hun ongewenste effecten, zoals opioïden geïnduceerde hyperalgesie, te compenseren, kunnen behandelingen worden gebruikt zoals:

- NMDA-receptorantagonisten (ketamine - stikstof)
- 5-HT<sub>3</sub>R receptorantagonisten (ondansetron - novaban)
- Proteïnekinase C-remmers: gamma-gangliosiden
- Modulatoren van dynorfinesystemen
- Clonidine (alfa<sub>2</sub>-agonist)
- Opiïdrotatie

In geval van tolerantie voor opioïden of hyperalgesie blijft opioïdrotatie een interessante oplossing. Er zijn verschillen tussen de opioïden, afhankelijk van de receptor(en) waarop het bewuste opioïd inwerkt, het metabolisme van het bewuste opioïd en de accumulatie van actieve metabolieten in plasma (nier- en leverklaring).





## 8.3. Wat besluit de jury?

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 opioïdrotatie?

## 9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

5 richtlijnen geven advies over opioïdrotatie (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Opioïdrotatie kan nuttig zijn bij sommige patiënten met ongecontroleerde pijn, ondraaglijke ongewenste effecten en/of indien overschakeling op een andere nieuwe toedieningsweg (bijv. transdermaal) van het opioïd noodzakelijk is. Rotatie kan ook nuttig zijn om de dosisverlaging te vergemakkelijken.

4 richtlijnen geven conversietabellen met benaderende waarden van equi-analgetische opioïddoses (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). Deze tabellen moeten voorzichtig gebruikt worden omwille van significante interindividuele variabiliteit. De relatieve potentieverhoudingen liggen niet vast, maar worden beïnvloed door de klinische context van de switch en de zorgomgeving. Tijdens opioïdrotatie is nauwgezet toezicht vereist om onderdosering te vermijden, die tot ongecontroleerde symptomen leidt, maar ook overdosering, die ongewenste effecten kan uitlokken (DOH\_Ireland 2015).

Opioïdrotatie zou enkel uitgevoerd mogen worden door personen met relevante klinische expertise (DOH\_Ireland 2015).

### 9.1.2. Wat zeggen de studies?

De bibliografiegroep vond vier systematische reviews die zochten naar RCT's over rotatie van opioïden vergeleken met behoud van de huidige opioïdtherapie bij volwassenen met chronische pijn.

Twee reviews (Dowell 2016, Busse 2017) vonden geen RCT's die opioïdrotatie vergelijken met behoud van de huidige therapie. Eén review (Quigley 2013b) werd teruggetrokken.

Schuster 2018 vond 5 zeer kleine RCT's, maar geen enkele voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

*(GRADE: onvoldoende evidentie)*



## 9.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018)

(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Als een patiënt onvoldoende pijnverlichting verkrijgt of onaanvaardbare ongewenste effecten heeft met een specifiek opioïd, kan de werkzaamheid van andere opioïden worden getest op basis van de equianalgetische dosis van het eerste voorgeschreven opioïde. Deze dosis wordt over het algemeen met 30 tot 50% verlaagd omdat het nieuwe opioïd op andere receptoren inwerkt.

Bij het voorschrijven van opioïden kan iedere persoon, afhankelijk van zijn of haar genetica, op lange termijn tolerantie voor dit opioïd en/of hyperalgesie ontwikkelen.

In elke klinische situatie waarin de patiënt klaagt over een geleidelijke afname van het pijnstillend effect van een opioïd zonder verergering van de ziekte, kan opioidrotatie worden overwogen.

Opioidrotatie bestaat uit het overschakelen van het ene opioïd op een ander, ofwel een andere molecule, ofwel een andere toedieningswijze, ofwel beide. Om de berekening van de conversie van het ene opioïdtype naar een ander opioïdtype te vergemakkelijken, wordt gebruik gemaakt van een dagdosis morfine-equivalent per os.

Tabellen aangaande equianalgetische doses wijken sterk af in de verschillende publicaties en zijn niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit. Opioidrotatie kan worden gebruikt bij patiënten die te veel ongewenste effecten ondervinden met het gebruikte opioïd (misselijkheid, braken, obstipatie, urineretentie, myoclonus, ademhalingsdepressie, sedatie, hallucinaties, nachtmerries, agitatie) of die tolerantie ontwikkelen voor het voorgeschreven opioïd waardoor dit niet langer voldoende pijnverlichting biedt. Ook nier- of leveraandoeningen wijzigen de farmacokinetiek van opioïden en kunnen daardoor leiden tot een accumulatie van toxische doses van bepaalde metaboliëten met als gevolg schadelijke ongewenste effecten bij de patiënt.

Aangezien opioïden sterk verschillen wat pijnstillend vermogen betreft en er ook grote variabiliteit tussen personen bestaat, is een frequente herevaluatie van de voorgeschreven dosis nodig wanneer met de rotatie wordt gestart.

Het aanhalen van equivalente doses t.o.v. morfine voor de verschillende opioïden leidt niet tot een consensus over een conversiecijfer, maar eerder over een *bereik* (gemiddeld van ... tot ...).

De moeilijkheden en obstakels bij het uitvoeren van gerandomiseerde klinische studies met als doel het conversie*bereik* van het ene opioïd naar het andere zijn:

- eenmalige injectie van een opioïd in een postoperatieve context met opioïde-naïeve patiënten
- sommige onderzoekers zijn van mening dat deze verhouding mettertijd verandert voor een patiënt
- veel “equianalgetische verhoudingen” zijn monodirectioneel en zelden bidirectioneel geëvalueerd, hetgeen de verhouding kan wijzigen
- dit soort studies zijn veel te vaak uitgevoerd door farmaceutische bedrijven en staan dus ver af van de klinische praktijk
- conversie op basis van hoge doses morfine kan veel ingewikkelder zijn. Te weinig studies, beperkt aantal patiënten en zwakke opzet

De kenmerken van de patiënten (geslacht, etniciteit, klinische voorgeschiedenis en type pijn met verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen die variëren in de tijd, progressieve pathologie) ontbreken vaak in dit type studie, en evenmin wordt aandacht besteed aan de vermelding van niet-opioïde adjuvante behandelingen.



Tot op heden beschikken we niet over betrouwbare en reproduceerbare gegevens over het opstarten van een opioïdenbehandeling - welk opioïd verdient de voorkeur? Of wat is de optimale opioïde-dosis voor een specifiek pijnsyndroom? Dit wordt verklaard door een te grote interindividuele variabiliteit in de respons op de opioïde-receptor en in het farmacokinetische en farmacodynamische gedrag van een sterk opioïde. Een geïndividualiseerd voorschrift dat aangepast is aan de behoeften van de patiënt en een progressieve titratie van het opioïd zijn daarom belangrijk.

Wanneer significante ongewenste effecten optreden die verband houden met het gebruik van een bepaald type opioïde, kan rotatie naar een ander type opioïd de pijnverlichting verbeteren en de ongewenste effecten verminderen.

Het opioïd waaraan de voorkeur moet worden gegeven, is het opioïd dat de patiënt verkiest, dat zijn pijn verlicht zodat hij beter kan slapen en functioneren en dat het minste ongewenste effecten veroorzaakt. Niet alleen moet rekening worden gehouden met de comorbiditeiten van de patiënt (hart - longen - lever en nieren), maar ook met het gebruik van kalmerende middelen en alcohol of psychoactieve stoffen.

Tijdens de rotatie moet snel opnieuw contact worden opgenomen met de patiënt om de effectiviteit van de behandeling en de waargenomen ongewenste effecten te bespreken zodat de dosis eventueel kan worden aangepast of worden overgeschakeld op een ander molecuul.

De kleinste dosis van een opioïd dat de pijn verlicht en het functioneren van de patiënt verbetert, is daarom de voorkeursmolecuul.

## 9.3. Wat besluit de jury?

Onder opioidrotatie wordt verstaan het vervangen van het ene opioïd 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?

## 10.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 10.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Regelmatige evaluatie en counseling over de voor- en nadelen van de lopende behandeling en de mogelijke voordelen van afbouw is aangewezen bij alle patiënten behandeld met opioïden op lange termijn, in alle doses.

Redenen voor afbouw omvatten gebrek aan verbetering in pijn en/of functioneren, hoogrisicoschema's (bijv. doseringen  $\geq 50$  MME/dag ("morphine milligram equivalent") of opioïden gecombineerd met benzodiazepines), niet-naleving van het behandelingsplan, tekenen van middelenmisbruik, ernstige opioïdgerelateerde ongewenste effecten, en vraag van de patiënt.

Er zijn geen kwalitatief hoogstaande studies die de doeltreffendheid van verschillende afbouwprotocollen vergelijken (CDC 2016). De NPC\_Canada 2017-richtlijn en de CDC\_2016-richtlijn geven meer gedetailleerde informatie over hoe opioïden afbouwen dan de andere geselecteerde richtlijnen. Het afbouwplan moet individueel voor elke patiënt worden opgesteld.

### 10.1.2. Wat zeggen de studies?

De bibliografiegroep vond vier systematische reviews die zochten naar RCT's over afbouw vergeleken met voortzetting van opioïdtherapie bij volwassenen met chronische pijn.

Drie reviews (Dowell 2016, Busse 2017, AminiLari 2018) vonden geen RCT's die afbouw vergeleken met voortzetting van opioïdtherapie.

Eén review (Frank 2017) vond 5 kleine RCT's, maar geen enkele voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

*(GRADE: onvoldoende evidentie)*

## 10.2. Wat zegt de deskundige? (Faymonville 2018)

*(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Bij chronische pijn moeten opioïden worden voorgeschreven met als doel het verlichten van "pijn"-symptomen en het verbeteren van de levenskwaliteit van de patiënt en zijn functioneren binnen gezin, maatschappij en beroep. In deze meer globale aanpak moet de patiënt een partner worden en zijn verantwoordelijkheid opnemen.



Als blijkt dat het voorschrijven van opioïden na dosisaanpassing en molecuulkeuze niet het met de patiënt gestelde doel bereikt, dan moet opioïde-deprescriptie worden overwogen.

Bij chronische pijn met geringe biomedische grondslag en significant algemeen lijden, zijn patiënten vaak op zoek naar een snelle oplossing van buitenaf, en de druk die de zorgverlener voelt om dit “ondraaglijke lijden met een evaluatie van 10/10 op de VAS-schaal” te verlichten met een krachtige pijnstiller, is erg groot. Wanneer opioïden geen passend antwoord zijn op het probleem van het "lijden", stellen we vast dat deze patiënten steeds meer lijden en zich nog meer afzonderen. Soms leidt deze behandeling tot hyperalgesie. In deze situaties wordt opioïde deprescriptie met de patiënt besproken en met zijn of haar toestemming in gang gezet.

Het optreden van ondraaglijke ongewenste effecten of zelfs van slaapapneu, herhaalde infecties, seksuele problemen kunnen de patiënt motiveren om uit de opioïdencyclus te breken en de arts kan daarom een gemotiveerde deprescriptie starten.

Wanneer verslavend gedrag of misbruik van opioïden wordt opgemerkt, zal opioïde-deprescriptie eveneens de beste optie zijn. Dit moet gebeuren in nauwe samenwerking met de afdeling medische psychologie - psychiatrie en vereist soms ziekenhuisopname.

De modaliteit van deze deprescriptie varieert afhankelijk van de klinische situatie, de kenmerken van de patiënt en zijn entourage, de comorbiditeiten en de motivatie van de patiënt.

Dit vereist een zeer goede therapeutische vertrouwensrelatie en de bereidheid van de zorgverlener om (zelfs telefonisch) te reageren op de patiënt met afspraken die met korte tussenpozen worden gepland. De globale aanpak van het pijnprobleem blijft relevant en de patiënt wordt aangemoedigd om aan lichaamsbeweging te doen.

Deprescriptie gebeurt door de morfinedosis stap voor stap in 24 uur geleidelijk met 5 tot 10 mg te verlagen elke dag gedurende een week of over een periode van 14 dagen.

Voorgesteld kan worden om deze dosisvermindering aan te vullen door ‘s avonds clonidine en een benzodiazepine te gebruiken. Hierbij moet wel worden benadrukt dat dit een tijdelijke behandeling is.

De patiënt feliciteren met zijn vooruitgang en hem aanmoedigen maakt ook deel uit van deze deprescriptie.

Het ondersteunen van patiënten bij het beter leren beheersen van hun pijnprobleem is een hefboom om opioïde-onthouding gaandeweg in stand te houden.

We hebben op dit moment weinig kennis over pijnperceptie bij patiënten die hun langdurige opioïdenbehandeling hebben gestaakt (Krebs 2018). Een meer gedetailleerde analyse van de onderzoekspopulatie toont aan dat problematisch opioïdengebruik zoals verlies van controle over dosis en frequentie van toediening, accidentele overdosering, zelfmoord of gebrek aan therapeutische werkzaamheid veel vaker voorkomt bij patiënten met psychiatrische comorbiditeiten (Edlund 2007, Richardson 2012). Dit toont het belang aan van het selecteren van patiënten met een chronisch pijnprobleem aan wie men een passend opioïd voorschrijft (Sullivan 2013).

De studie van McPherson et al toont aan dat het staken van opioïden, zelfs na langdurig gebruik van sterke opioïden, hun situatie verbetert (McPherson 2018).

Door de populatie in vier categorieën in te delen volgens het beoordeelde pijnniveau (geen pijn, lage, matige, ernstige pijn), beoordeelde het team de klinische evolutie na een jaar van stopzetting van het opioïdengebruik. Patiënten met lage tot matige pijn ervoeren een grotere pijnvermindering na een jaar van stopzetting van het opioïdengebruik en bij patiënten met ernstige pijn nam het pijnniveau niet toe na staking van de opioïden.



Dit moet voorschrijvers dus stimuleren om de indicatie van een opioïdenbehandeling te bespreken met de patiënt en deze te informeren over de voordelen en risico's van een dergelijk voorschrift.

## 10.3. Wat besluit de jury?

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 ( $\geq 50$  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 reden 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. (CDC 2016 & NPC Canada)

Wanneer de laagst mogelijk dosis bereikt is, moet men het interval tussen de innames vergroten. (CDC 2016)

Wanneer de inname beperkt is tot 1 maal daags de laagste dosis, kan het geneesmiddel volledig gestopt worden. (CDC 2016)



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

## 11.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 11.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

#### 11.1.1.1. Opioïdgebruik bij patiënten met een middelengerelateerde stoornis

Bij niet-kankerpatiënten met een actieve middelengerelateerde stoornis raadt de NPC\_Canada 2017-richtlijn het gebruik van opioïden af (Sterke aanbeveling).

Bij niet-kankerpatiënten met een voorgeschiedenis van middelengerelateerde stoornis, bij wie de niet-opioïde behandeling geoptimaliseerd werd, en die persisterende problematische pijn ervaren, stelt de richtlijn voor om de niet-opioïde behandeling voort te zetten eerder dan een opioïd te proberen (Zwakke aanbeveling).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving moeten kortwerkende formuleringen zoals transmucosale fentanylpreparaten vermeden worden omwille van een grotere kans op misbruik (ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015).

#### 11.1.1.2. Risicobeperking/preventie van misbruik/verkeerd gebruik

Er bestaan screenings- en risicobeoordelingsinstrumenten om patiënten op te sporen met een hoger risico op misbruik of verkeerd gebruik van opioïden (NPC\_Canada, CDC 2016, ASCO 2016).

Evaluatie van de risicofactoren voor opioïdgerelateerde nadelige effecten is aangewezen voordat de opioïdtherapie wordt opgestart en vervolgens op regelmatige tijdstippen tijdens de voortzetting van de opioïdbehandeling.

De richtlijnen beschrijven een algemene aanpak of geven aanbevelingen om het risico op misbruik, verslaving, overdosis en andere ongewenste effecten te beperken. De aanbevolen interventies omvatten de opsporing van het geneesmiddel in de urine, behandelovereenkomsten, controle van monitoringgegevens van voorgeschreven geneesmiddel, tabletten tellen, en educatie (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015). De implementatie van sommige van de vermelde interventies is echter niet gebruikelijk in België.

De NPC\_Canada 2017-richtlijn en de CDC 2016 vonden geen of heel weinig evidentie voor deze interventies. De richtlijnen voeren niettemin argumenten aan voor deze aanpak die de veiligheid voor de patiënt zou kunnen verhogen. De ASCO 2016-richtlijn verwijst naar evidentie in het voordeel van deze interventies.





Sommige richtlijnen vermelden het gebruik van "tamper-resistent" of "abuse deterrent" formuleringen om misbruik te vermijden of te ontmoedigen. Tamper-resistente formuleringen, ontworpen om het normaal pletten of oplossen van het product te belemmeren, zijn momenteel niet in België beschikbaar. Er zijn wel bepaalde formuleringen beschikbaar in de Belgische handel die misbruik "zouden kunnen" ontmoedigen (abuse deterrent) door toevoeging van naloxon aan het opioïd (bijv. tilidine+naloxon).

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon aan onder toezicht van een specialist omwille van de risico's op accumulatie en toxiciteit. In België moeten artsen in de eerstelijnszorg aan verschillende voorwaarden voldoen om substitutietherapie voor te schrijven. Zij moeten geregistreerd zijn en nauw samenwerken met drughulpverleningscentra<sup>8</sup>. Er wordt een uitzondering gemaakt voor artsen die niet meer dan 2 patiënten tegelijk met substitutietherapie behandelen.

## 11.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuur bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

## 11.2. Wat zegt de deskundige? (Dom 2018) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 11.2.1. Inleiding

Opioïden hebben een centrale rol wat betreft het verlichten van pijn zowel in het huidige medisch landschap als doorheen de geschiedenis. Maar naast de gunstige effecten kunnen ze ook ernstige problemen veroorzaken. Die dubbelheid speelt een belangrijke rol bij het ontwikkelen van beleid. Dit betreft zowel het medisch beleid op individueel patiënten-niveau (screening, diagnostiek, instellen medicatie, opvolging en monitoring) als het beleid van de regelgeving en centrale monitoring.

### 11.2.2. Prevalentie stoornissen in het gebruik van middelen (SGM) bij chronische pijn patiënten.

Chronische pijn is in toenemende mate een belangrijk aandachtspunt vanuit het perspectief van de volksgezondheid. Men schat dat de (levens) prevalentie van chronische pijn op ongeveer 30% van de algemene bevolking. Mede in reactie hierop is het aantal voorschriften (en waarschijnlijk ook het effectieve gebruik) van (chronisch) opioïde medicatie in België en vele andere Westerse landen exponentieel gestegen de laatste jaren. Zo blijkt momenteel in de Verenigde Staten 8,9% van de volwassen bevolking ouder dan 12 jaar de laatste maand opioïden gebruikt te hebben voor niet-medische redenen. Vaak (40% van de gevallen) worden deze verkregen via vrienden of familie. Er is momenteel nog maar weinig onderzoek naar het aantal (ratio) van de patiënten die behandeld worden met chronische pijnmedicatie dat evolueert naar misbruik of een stoornis in gebruik. Schattingen lopen uiteen van 3,2% tot 27%. De meeste studies suggereren dat rond 10% chronische opioïde analgetica

<sup>8</sup> "professionele drughulpverleningscentra/-netwerken".

<https://www.ordomedic.be/nl/adviezen/advies/behandeling-met-methadon-en-andere-substitutiemedicatie-door-huisartsen>



gebruikers een problematisch opioïdegebruik ontwikkelen (Pohl 2012, Vowles 2015). Echter ook het misbruik van alcohol (15%) en andere sedatieve farmaca (11%) blijft een belangrijk risico in de patiëntengroep die behandeld wordt voor chronische pijn.

Niet alleen het risico op en de prevalentie van middelenmisbruik neemt toe, ook ernstige gevolgen hiervan blijken toe te nemen. Dood ten gevolge van vergiftiging of (al dan niet accidentele) overdosis van (prescriptie) opioïde pijnstillers is meer dan verdrievoudigd in de Verenigde Staten (Pohl 2012). Op wereldschaal blijkt dat het gebruik van opioïden (heroïne en prescriptie preparaten) het risico op overlijden verhoogd met een factor 15 (Degenhardt 2011). Belangrijk is ook dat misbruik van prescriptie opioïde medicatie een significante risicofactor is voor het evolueren naar heroïnegebruik. Ongeveer 80% van de heroïnegebruikers blijken begonnen te zijn met het misbruik van deze medicatie (Carlson 2016, Kerr 2013).

Het lijkt erop dat in de meest getroffen landen de piek van misbruik en overdosis door PO bereikt is en zowel in de Verenigde Staten als in Canada is een licht dalende trend merkbaar (Fischer 2018a, Fischer 2018b, Fischer 2018c). Mogelijk is dit een gevolg van de vele, verschillende maatregelen die de laatste jaren werden geïmplementeerd. Echter, de ernst van het probleem blijft endemisch hoog. Een bijkomend aandachtspunt is dat, ondanks misschien een betere regulering van de PO, er recent een toename is van heroïnegebruik in de Verenigde Staten dat hier mogelijk mee verband houdt (Fischer 2018b).

De situatie in Europa is, gelukkig, niet te vergelijken met deze in de Verenigde Staten. Nog op het niveau van misbruik nog op het niveau van fatale overdoses (van Amsterdam & van den Brink, 2015). Dit heeft ondermeer te maken met de organisatie van onze gezondheidszorg, de sociale dekking hiervan en inhoudelijk de beschikbaarheid van substitutiebehandeling. Toch moeten we, binnen onze Europese en Belgische context stellen dat we zeer waakzaam moeten zijn voor de toename van het gebruik van opioïde analgetica en de mogelijke gevolgen hiervan (van Amsterdam 2015). Inschatting én preventie van mogelijk middelenmisbruik en verslaving bij deze patiënten is dan ook een essentiële stap hierin.

## 11.2.3. Risicofactoren

Verschiedende aspecten spelen mee bij het risico op het ontwikkelen van verslavingsproblemen bij patiënten in behandeling voor chronische pijn. Ruwweg kan men deze factoren onderdelen in: product gebonden aspecten, arts (voorschrijver) gebonden aspecten en patiëntkenmerken.

### 11.2.3.1. Product gebonden aspecten

Hoewel verslaving of het risico erop altijd een gevolg is van de interactie van verschillende factoren zijn er toch enkele product specifieke risicofactoren.

- Producten met snelle en kortdurende effecten dragen gemiddeld een groter verslavingspotentieel met zich mee. De snelheid kan te maken hebben zowel met het product zelf (resorptie, metabolisatie, snelheid van bloed-hersen barrière) als met de toedieningswijze (roken > IV > IM > transdermaal > oraal). De achterliggende reden is dat een snelwerkend product ook een snelle toename van dopaminerge transmissie met zich meebrengt wat zich subjectief vertaalt in een snel (en heftiger) gevoel van roes. Het kortwerkend karakter vertaalt zich in een snel teruglopende fase van dit proces met reactief een anhedonisch gevolg en de bijkomende neiging tot snel terug gebruiken om dit op te heffen. Een type voorbeeld is oxycodon. Dit gaat sneller door de bloed hersenbarrière en creëert een intensere roes dan andere opioïden (Degenhardt 2011). Mogelijk vormt oxycodon op die manier een opstap naar later heroïnegebruik (Andersson 2009).



- Hoe sterker (geconcentreerd) het product hoe meer verslavingsrisico. Dit sluit vermoedelijk aan bij bovenstaande. Naast snelheid en tijdsduur is ook de sterkte van het product gecorreleerd met de grootte van de dopaminerge activatie en het bijhorende subjectief gevoel van roes.
- De mate waarbij analgetica ook de “verslavings-neurochemie” mee activeert. Opioïde receptor systemen zijn complexe neuro-chemische systemen waarbij de analgetische component nauw samenhangt maar toch onderscheiden kan worden van de hedonische effecten (o.m. dopaminerge modulatie). De meeste traditionele analgetica activeren beide systemen en hebben naast hun analgetische effecten ook hedonische effecten die mee de motor vormen van mogelijk verslavingsgedrag. Hoe meer uitgesproken die dubbele chemische werking, hoe meer uitgesproken het risico op verslaving.

Samengevat, hoe krachtiger, meer dopaminerg, sneller en korter werkend een product is, hoe verslavender. Dit geldt voor de meeste drugs. Een type voorbeeld hiervan is het gebruik van cocaïne. Het van oudsher gebruik van kauwen van cocaïnebladeren was nauwelijks een risicofactor voor verslaving. Het risico verhoogd exponentieel met het ontwikkelen van meer geconcentreerde (krachtiger) vormen van cocaïne (pasta, poeder) die gebruikt worden op manieren die de snelheid van effect doen toenemen: snuiven, IV en roken. Als gebruikers de stap zetten naar roken (basen), escaleert het gebruik vaak exponentieel.

Dezelfde factoren spelen bij het gebruik van opioïde analgetica. Bij gebruik, de richtlijnen hierover en het ontwikkelen van nieuwe producten moet hiermee rekening worden gehouden om het verslavingsrisico te beperken.

### 11.2.3.2. Arts (voorschrijver) gebonden aspecten

Verschillende arts-kenmerken kunnen een rol spelen bij het al dan niet deskundig voorschrijven en managen van potentieel verslavende analgetica bij de behandeling van chronische pijnklachten. Dit geldt trouwens niet alleen voor chronische pijnklachten maar ook voor andere aanslepende problemen zoals angst en slaapklachten. Vele artsen rapporteren een gebrek aan opleiding en gevoel van competentie op dit terrein. Naast opleiding zijn er ook andere arts-kenmerken die “goed” voorschrijven mee bepalen of net niet, de DDDDDD-kenmerken (Dupont 2018).

- *“Dated Physicians”*: dit betreft de artsen die op dit terrein een gebrekkige of verouderde kennis hebben. Risico is hier groter op het voorschrijven van verkeerde en risicovolle, ongepaste medicatie.
- *“Decieved or Duped physicians”*: artsen die door patiënten misleid worden door bijvoorbeeld rapportage van (onterechte) symptomen en klachten met het oog op het verkrijgen van analgetica voorschriften.
- *“Disabled physicians”*: artsen die zelf kampen met medisch-psychiatrische of verslavingsproblemen zijn soms geneigd tot soepeler voorschrijven aan anderen.
- *“Dishonest physicians”*
- *“Defiant Physicians”*: artsen die het gevoel hebben meer dan gemiddeld expertise te hebben op een bepaald terrein en daardoor praktijk voeren die buiten de evidence-based richtlijnen liggen.
- *“Distracted physicians”*: artsen die overbevraagd zijn door zowel hun caseload als de administratieve verplichtingen dat ze overzicht en controle verliezen over hun voorschriftenmanagement.

Deze factoren spelen een rol bij het onvakkundig voorschrijven en opvolgen van patiënten met chronische pijn problemen. Dit kan verslavings(risico) in de hand werken. Daarnaast bestaat ook het risico op medicatie – diversion: patiënten gaan medicatie doorgeven of verkopen aan andere gebruikers (of familie). Kenmerken van voorschrijfp praktijk die dat in de hand werken of hierop wijzen zijn:

- Bereidheid van de arts om krachtige producten voor te schrijven bij het eerste bezoek.



- Bereidheid om dit soort middelen voor te schrijven zonder een uitgebreide anamnese en inschatting van het risico op verslaving.
- Geen systematische (toxicologische) monitoring koppelen aan het voorschrijven van deze medicatie.
- Geen of erg beperkte samenwerking over de patiënt met andere collega's (o.m. verslavingsspecialist)
- Blijven voorschrijven van medicatie ondanks duidelijk tekens dat de patiënt medicatie misbruikt (voor zichzelf of anderen)
- Weinig nadruk leggen op niet-medicamenteuze interventies.
- Een neiging tot voorschrijven van verschillende types medicaties, polyfarmacie.

### 11.2.3.3. Patiëntkenmerken

Er zijn verschillende patiëntkenmerken die geassocieerd lijken te zijn met een verhoogd risico op ontsporing (misbruik, verslaving) van het opioïdgebruik binnen het kader van een chronische pijnbehandeling. Belangrijk is te onderlijnen dat er geen enkel kenmerk is dat op zich bepalend is en dat al deze kenmerken ook kwetsbaarheden betekenen voor andere psychiatrische en somatische aandoeningen. Niet limitatief zijn de belangrijkste risicofactoren:

- Voorgeschiedenis van middelenmisbruik of verslaving en/of een familiale belasting hiervoor.
- Roken.
- Vroegkinderlijke verwaarlozing en/of misbruik
- Het hebben van een psychiatrische aandoening zoals stemmings-, angst- (ook PTSS) stoornissen.
- Beperkte sociale omkadering en ondersteuning
- Mannelijk geslacht
- Voorafgaande justitiële moeilijkheden.

## 11.2.4. Herkennen en screenen van verslavingsrisico

Verschiede benaderingen kunnen gebruikt worden om het risico op verslaving bij een patiënt in te schatten.

### 11.2.4.1. Screenings- en risicostratificatie-instrumenten

Het betreft hier meestal zelf-rapportage of interview-instrumenten die een inschatting beogen van het risico op verslavingsproblemen bij chronische pijn patiënten. Verschillende screeningsinstrumenten zijn ontwikkeld (meestal in Verenigde Staten-context) die kunnen bijdragen tot een betere inschatting, stratificatie van het verslavingsrisico van de patiënt. Voor een overzicht en inhoudelijke beschrijving verwijst de deskundige naar een recente review van Lawrence et al.2017, die 7 screeningsinstrumenten identificeert (Lawrence 2017). Volgende instrumenten lijken hierbij waardevol; Pain medication questionnaire (PMQ), Screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP; SOAPP-R), Current Opioid Misuse Measure (COMM) en Opioid Compliance Checklist (OCC).

Voor geen enkele van deze instrumenten is momenteel een gevalideerde Nederlandse (of Franse?) versie beschikbaar. Ondanks vragen over hun psychometrische kwaliteiten kan het gebruik van zo'n instrument, geïntegreerd in een breder evaluatieprotocol, een meerwaarde betekenen. **Het is aan te**



bevelen om een van deze instrumenten te vertalen en psychometrisch te onderzoeken binnen een Europese (Belgische) populatie van chronisch pijn patiënten.

## 11.2.4.2. Patiëntenkenmerken

### 11.2.4.2.1. Gedragskenmerken in het nu

Bepaalde gedragskenmerken van patiënt in relatie tot de medicatievoorschrijver kunnen wijzen op problematisch middelen (mis) gebruik:

- Sneller terug op consultatie komen omdat de medicatie (of voorschrift) reeds op of “kwijt” geraakt is
- “Multi-sourcing” meer medicatie proberen te bekomen via dokter shopping, internet, familie of illegale circuit.
- Tekens van intoxicatie tijdens consultatie of contacten met apotheek of andere hulpverleners
- Voorschrijvers of verstrekkers (apotheek) onder druk zetten
- Overdrijven van de pijnklachten
- Uitgesproken functionele beperkingen
- Onduidelijke etiologie van de pijn

### 11.2.4.2.2. Kenmerken uit de anamnese en heteroanamnese

Het betreft hier de kenmerken die beschreven staan onder paragraaf [11.2.3.3](#).

## 11.2.4.3. Samengestelde assessment

Vermoedelijk wordt de beste inschatting gemaakt op basis van een combinatie van bovenstaande. Geïntegreerd modellen voor zowel screening als risico stratificatie waarbij zowel elementen uit de zelf-rapportage tools, als klinische informatie samengevoegd worden vindt men in verschillende richtlijnen zowel voor kankergerelateerde als niet-kanker gerelateerde chronische pijn. (Atluri 2012, Manchikanti 2012a, Manchikanti 2012b, Portenoy 2014). Momenteel zijn evenwel geen van deze modellen vertaald in onze Belgische landstalen nog naar onze Belgische context. **Het verdient aanbeveling om in het kader van deze consensusconferentie hiermee een aanzet te maken zodat deze elementen binnen het werkveld kunnen geïntegreerd worden.**

## 11.2.5. Herkennen risico op (fatale) overdosis

Een overdosis, al dan niet accidenteel, is niet denkbeeldig bij patiënten die opioïde analgetica voorgeschreven krijgen en die neigen naar misbruik van deze medicatie. Het is belangrijk voor deze groep patiënten dat ze toegang (beschikbaarheid én voldoende educatie van henzelf en/of familieleden) hebben tot naltrexon (Health 2015, Robinson 2014). De American Medical Association (AMA) heeft recent een policy statement gepubliceerd waarin het adviseert dat alle risicopatiënten die chronisch opioïdbehandeling voorgeschreven krijgen ook naltrexon voorgeschreven zouden moeten krijgen. In aansluiting hiervan is ook in de richtlijnen voor voorschrift van opioïden bij chronische pijn door het Centers for Disease Control and Prevention (CDC) een aanbeveling opgenomen voor het voorschrijven van naltrexon voor patiënten met risico op overdosis. Het gaat hier over patiënten met (onder meer) een voorgeschiedenis van overdosis, patiënten die hoge dosissen nemen (meer dan 50 mg morfine equivalenten, MME) en patiënten met polyfarmacie (opioïden en benzodiazepines of andere psychoactieve medicatie) (Zedler 2015).

De laatste jaren zijn er toenemende berichten betreffende de rol van gabapentin en analogen in dodelijke overdosis en overlijden. Recente reviews en case reports tonen dat behandeling met



gabapentin samen met prescriptie opioïden het risico op dodelijke overdosis significant verhoogd. Extra waakzaamheid is hierbij aangewezen. (Gomes 2017)

Ook de rol van alcohol blijft belangrijk. Bij fatale opioïd-overdosis blijkt in Canada alcohol betrokken bij 1 op 5 fatale opioïd-overdosisen.

## 11.2.6. Behandeling

Behandeling van patiënten met chronische pijn en een verslaving of risico hierop vraagt specifieke aandachtspunten. Belangrijk hier is een 3-sporenbeleid:

1. Bij de behandeling van de chronische pijn zoveel mogelijk beroep doen op het gebruik van psychosociale interventies. Daarnaast wat het farmacologische luik betreft initieel niet-opioïde strategieën gebruiken. Als toch wordt overwogen om te starten met opioïdbehandeling dient dit te gebeuren in een strikt kader en met duidelijke afspraken met de patiënt. Dit wordt best vastgelegd in een gemeenschappelijke overeenkomst waarin de afspraken vevat worden en consequenties helder gesteld, wanneer er tekenen zijn van misbruik of van verduistering van medicatie.
2. Monitoring: een monitoring-plan (frequentie, wijze waarop, consequenties) moet duidelijk worden afgesproken en vastgelegd in de overeenkomst.
3. Wanneer 1 en 2 onvoldoende blijken moet er de mogelijkheid bestaan om snel (“naadloos”) een verslavingsbehandeling op te starten.

## 11.2.7. Preventie

Interventies op de niveaus vermeld in paragraaf 11.2.3. (arts, middel, patiënt) kunnen bijdragen om het risico op verslavingsontwikkeling te beperken.

### 11.2.7.1. Arts

Wat betreft de arts is het belangrijk dat hij/zij over voldoende competenties beschikt én over voldoende ondersteuning om veilig en rationeel opioïde analgetica voor te schrijven in het kader van chronische pijnbehandeling.

Zowel het aspect (chronische) pijn als verslaving komen momenteel te weinig aan bod binnen het huidige curriculum geneeskunde. Gezien dat beide problematieken hoog prevalent voorkomen en binnen diverse terreinen van de geneeskunde tot uiting komen, dient in het basiscurriculum geneeskunde meer te worden geïnvesteerd om de basis-competenties betreffende verslavend risico, voorschrijf cultuur & hygiëne, farmacologisch en niet-farmacologische pijn behandelstrategieën aan te leren, voor alle artsen.

Voor artsen-specialisten die specifiek binnen de context van pijnbehandeling gaan werken dient, binnen het “Master na Master” deel van het curriculum, ruime competentieverwerving te worden georganiseerd wat betreft:

- Kennis en vaardigheden betreffende screening, risico stratificatie, monitoring als geleide voor het opstarten en continueren van een behandeling met opioïde medicatie.
- Basiscompetenties verslavingsbehandeling
- Erkende opleiding motiverende gespreksvoering
- Het kunnen gebruiken van screenings- en risicostratificatie-instrumenten
- Beschikken over en implementeren van richtlijnen. Momenteel zijn er verschillende goed uitgewerkte Engelstalige (Verenigde Staten) richtlijnen beschikbaar (zie uitgebreide beschrijving in de literatuurstudie van het consensusdocument).



- Kunnen beroep doen op (al dan niet gereguleerde) samenwerkingsverbanden met verslavingspecialisten (cfr. model methadonverstrekking door eerstelijns geneeskunde)

### 11.2.7.2. Middel

In de mate van het mogelijke moet er bij het behandelen van patiënten met een potentieel verslavingsrisico, maar ook breder, gestreefd worden naar het gebruik van opioïde producten met een zo laag mogelijk risico op misbruik (Volkow 2016):

- Producten met lange halfwaardetijd.
- Gecombineerde preparaten waarbij een opioïde antagonist (naltrexon, naloxon) werd toegevoegd bij de agonist.
- Producten die niet kunnen verpulverd en geëxtraheerd worden.
- Combineren van een opioïd met een middel dat een aversieve werking heeft op het moment dat te hoge dosissen worden genomen (bijv. oxycodon met niacin)
- Ontwikkelen van nieuwe producten
  - o Die pas werken na enzymatische (gastro-intestinale) activatie
  - o Waarbij de op het niveau van de opioïde receptor een dissociatie kan gebeuren tussen de analgetische en de roesverwekkende effecten/subreceptoren

### 11.2.7.3. Patiënt

Preventie op het niveau van de patiënt draait in eerste instantie rond een goede educatie van patiënt en familie betreffende de risico's en gevaren van farmacologische (opioïde) pijnbehandeling en de alternatieven. Ook de publieke bewustwording is hierbij belangrijk. In dit verband lijken de toenemende commercialisatie en publieke marketing van pijnmedicatie waarbij een snelle koppeling tussen pijn en het gebruik van analgetica wordt gestimuleerd een bedenkelijke evolutie. Een nog betere regulering van deze marketing lijkt aangewezen.

## 11.2.8. Monitoring

Monitoring, met name het opvolgen en bewaken op zowel overconsumptie als het gebruik van bijkomende producten, moet een integraal onderdeel vormen van de behandeling. Voorschrijven van chronisch opioïde medicatie bij pijnpatiënten met verslavingsrisico moet opgevolgd worden met monitoring. Dit kan op verschillende wijzen:

- Biologisch via regelmatige analyse van lichaamsmateriaal (haar, urine, bloed, speeksel). Dit dient op regelmatige wijze te gebeuren zeker in de eerste fase bij het instellen van de behandeling. Interpretatie van deze resultaten is niet altijd eenduidig gezien het risico op vals positieve (o.m. kruisreacties met andere farmaca) en negatieve (onder de detectie limiet, manipulatie van stalen). Goede samenwerking met een klinisch labo en voldoende expertise is hierbij nodig. Soms kan het aangewezen zijn hiervoor samen te werken met een verslavingsexpert (of centrum).
- Via familie of betrokkenen als die zich engageren (uiteraard na akkoord van de patiënt) om dit mee op te volgen en eventueel de medicatie te beheren.
- Via elektronische bestanden (medisch dossier, records van de apotheek). Verschillenden landen kennen momenteel een centrale registratie van de opioïde voorschriften die bereikbaar is voor alle apotheken.



## 11.2.9. Conclusie en aanbevelingen

Op het niveau van de primaire preventie dient nagedacht te worden over een betere regulering van reclame en beschikbaarheid van “over the counter” analgetica. Gezien de hoge prevalentie van pijnklachten reeds vanaf de adolescentie voorkomt, is ook bewustmaking en aanleren van het omgaan met pijn (net zoals met stress of negatieve levenservaringen) binnen de schoolcontext aangewezen. Op het niveau van secundaire preventie is het kunnen inschatten van patiënten op een mogelijk risico op ontwikkelen van misbruik of verslaving in de loop van hun chronische pijnbehandeling elementair. Indien hoog risico moeten de gebruikte strategieën voor de pijnbehandeling hierop worden afgesteld. Competentieverwerving hiervoor dient beter uitgewerkt te worden binnen zowel de basisopleidingen als deze voor specialisten binnen de curricula van artsen en betrokken disciplines. Aanvullend is er een nood om de bestaande gevalideerde screenings- en stratificatie-instrumenten en de richtlijnen te vertalen naar de Belgische (talen) en context. Tot slot dient voor de behandeling van chronische pijn patiënten met verslavingsproblemen de zorgorganisatie en financiering een geïntegreerd aanbod van pijnspecialist en verslavingspecialist te ondersteunen.

## 11.3. Wat besluit de jury?

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 & huisapotheeker) 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.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/)  
[https://www.afmps.be/fr/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.

# Bibliografie

## Geselecteerde richtlijnen

Abbreviation	Guideline
<b>NPC_Canada 2017</b>	Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E66. (Busse 2017)
<b>WOREL 2017</b>	Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017. (Henrard 2017)
<b>CDC 2016</b>	Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49. (Dowell 2016)
<b>NHG 2018</b>	De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2018): <a href="https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn">https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn</a> . (De Jong 2015)
<b>NICE 2017</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017). (NICE 2013)
<b>ASCO 2016</b>	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (Paice 2016)
<b>DOH_Ireland 2015</b>	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (Department of Health 2015)
<b>KCE 2013</b>	Supportive treatment for cancer – Part 3: treatment of cancer pain: most common practices. (KCE 2013)



## Referenties

(Abdel Shaheed 2016) Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2016;176: 958-68.

(Abs 2000) Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000Jun;85(6):2215-22. PubMed PMID: 10852454.

(Ahmedzai 2014) Ahmedzai SH. Cancer pain for the 21st century: stepping off the ladder, stepping up to new challenges. *Br J Pain.* 2014;8(4):131-2.

(Ali 2016) Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgraduate medical journal* 2016.

(Allan 2005) Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Nov 15;30(22):2484-90

(American Geriatrics Society 2009) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331

(AminiLari 2018) AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW. Hormone Replacement Therapy and Opioid Tapering for Opioid-Induced Hypogonadism Among Patients with Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2018.

(Andersson 2009) Andersson, H. I. (2009). Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil,* 31(24), 1980-1987. doi:10.3109/09638280902874154

(Ashmore 2008) Ashmore S. Pain control in renal impairment. In: Ashley C, Morlidge C editors. *Introduction to renal therapeutics.* Pharmaceutical Press: 2008.p.191-204

(Atluri 2012) Atluri, S., Akbik, H., & Sudarshan, G. (2012). Prevention of opioid abuse in chronic non-cancer pain: an algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician,* 15(3 Suppl), ES177-189.

(Ballantyne 2018) Ballantyne JC. The brain on opioids. *Pain.* 2018;159 Suppl 1:S24-S30.

(Bao Yan 2016) Bao Yan J, Hou W, Kong Xiang Y, Yang L, Xia J, Hua Bao J, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

(Barann 2015) Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stüber F, Bönisch H, Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*2015 Jan;388(1):43-9. doi: 10.1007/s00210-014-1056-3. Epub 2014 Oct 22. PubMed PMID: 25332055

(Bawor 2015) Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence* 2015;149: 1-9.

(BCFI 2018) BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018.



(Berde 2002) Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 2002;347(14):1094.

(Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference*: Pharmaceutical Press; 2017.

(Brennscheidt 2007) Brennscheidt U, Brunnmüller U, Proppe D, Thomann P, Seiler KU. Pharmacokinetics of tilidine and naloxone in patients with severe hepatic impairment. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(2):106-11

(Burch 2007) Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A Comparison of the Analgesic Efficacy of Tramadol Contramid OAD Versus Placebo in Patients with Pain Due to Osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34: 328-38.

(Busse 2017) Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Canadian Medical Association Journal* 2017;189: E659-E66.

(Buynak 2010) Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11: 1787-804.

(Carlson 2016) Carlson, R. G., Nahhas, R. W., Martins, S. S., & Daniulaityte, R. (2016). Predictors of transition to heroin use among initially non-opioid dependent illicit pharmaceutical opioid users: A natural history study. *Drug Alcohol Depend*, 160, 127-134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.12.026

(CBIP 2018) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2018

(Cepeda 2006) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.

(Chaparro 2012) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

(Chaparro 2013) Chaparro LE, Furlan Andrea D, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk Dennis C. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

(Chevalier 2012) Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment'. Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11: 103.

(Chino 2018) Chino F, Opioid-associated deaths in patients with cancer: A population study of the opioid epidemic over the past 10 years. Abstract ASCO congress, September 2018 *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 30; abstr 230)

(Chou 2014) Chou R, Deyo RA, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik J, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. . Evidence Report/Technology Assessment No 218 (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No 290-2012-00014-I) AHRQ Publication No 14-E005-EF Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality September 2014

(Chou 2015) Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, 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. *Annals of internal medicine* 2015;162: 276-86.



- (Chou 2016) Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M FR, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. Februari 2016.
- (Chou 2017) Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2017;166: 480-92.
- (Cicero 2017) Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA. Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(1):56-62.
- (Clinicalpharmacology 2018) [www.clinicalpharmacology.com](http://www.clinicalpharmacology.com), laatste geraadpleegd op 3 november 2018
- (Collins 2018) Collins FS, Koroshetz WJ, Volkow ND. Helping to End Addiction Over the Long-term: The Research Plan for the NIH HEAL Initiative. *Jama.* 2018;320(2):129-30.
- (Colloca 2017) Colloca, L., et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17002
- (Cooper 2017) Cooper Tess E, Chen J, Wiffen Philip J, Derry S, Carr Daniel B, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (Correa 2015) Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg.* 2015 Jun;120(6):1273-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672. Review. PubMed PMID: 25988636
- (Crockett 2018) Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* 2018 Oct 16. pii:S0016-5085(18)34782-6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30340754
- (Cronin-Fenton 2015) Cronin-Fenton DP, Heide-Jorgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlertsen B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* 2015;121: 3507-14.
- (da Costa Bruno 2014) da Costa Bruno R, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes Anne WS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Dahan 2006) Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth.* 2006 May;96(5):627-32. Epub 2006 Mar 17. PubMed PMID: 16547090
- (Davison 2008) Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients. *J Opioid Manag.* 2008;4(6):335
- (De Jong 2015) De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2016): <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>.



(De Maddalena 2012) De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Meriggiola MC, Aloisi AM. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES111-8. Review. PubMed PMID: 22786450

(De Mooter 2018) De Mooter E. Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België. Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(Decoutere 2018) Decoutere L. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties een bijzondere aandacht? Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(Degenhardt 2011) Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 106(1), 32-51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x

(DeLemos 2011) DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18: 216-26.

(Department of Health 2015) Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.

(Derry 2016) Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen Philip J, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

(Derry 2017) Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609.

(Dom 2018) Dom G. Consensusvergadering "Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn". Juryvraag 11: Hoe worden de preventie, detectie en de behandeling van opioïde abususes het best georganiseerd? Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(Douglas 2009) Douglas C, Murtagh FE et al. Symptom Management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: A review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliative Med* 2009;23;103-110

(Dowell 2016) Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016;65: 1-49.

(Duehmke 2017) Duehmke Rudolf M, Derry S, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Dupont 2018) Dupont RL, Parran Jr, TV, WilfordBB (2018). Understanding and preventing opioid misuse and abuse. In Robeck et al. (Eds) *The American Society of Addiction Medicine Handbook on Pain and Addiction*. Oxford University Press, pp 96-11.

(Duquenne 2018) Duquenne J. Réunion de consensus : usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Question pour le jury numéro 4 : Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffèrent-elle selon les types de douleurs chroniques traités ? Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(Dworkin 2011) Dworkin HD et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy : a blue print for ACTION. *Pain* 2011, 152 :S107-S115.





(Dy 2017) Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy 2017.

(Edlund 2007) Edlund MJ et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007, 129 :355-362.

(Els 2017a) Els C, Jackson Tanya D, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi Vernon G, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Els 2017b) Els C, Jackson Tanya D, Kunyk D, Lappi Vernon G, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Evers 1999) Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *JNeurol.* 1999 Sep;246(9):802-9. PubMed PMID: 10525978

(Falconer 2007) Falconer M, Molloy D, Ingerhaug J, Barry M. Methadone induced torsade de pointes in a patient receiving antiretroviral therapy. *Ir Med J.* 2007 Nov-Dec;100(10):631-2. PubMed PMID: 18277734.

(Fallon 2018) Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement\_4):iv166-iv91.

(Faymonville 2018) Faymonville ME. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(FDA 2018) US Food and Drug Administration Drug Safety Communications. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf> (laatst geraadpleegd op 3 november 2018)

(Finnerup 2015) Finnerup, N. B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 2015;14(2): 162-173.

(Fischer 2018a) Fischer, B., Jones, W., Vojtila, L., & Kurdyak, P. (2018). Patterns, Changes, and Trends in Prescription Opioid Dispensing in Canada, 2005-2016. *Pain Physician*, 21(3), 219-228.

(Fischer 2018b) Fischer, B., & Rehm, J. (2018). Revisiting the 'paradigm shift' in opioid use: Developments and implications 10 years later. *Drug Alcohol Rev*, 37 Suppl 1, S199-S202. doi:10.1111/dar.12539

(Fischer 2018c) Fischer, B., Varatharajan, T., Shield, K., Rehm, J., & Jones, W. (2018). Crude estimates of prescription opioid-related misuse and use disorder populations towards informing intervention system need in Canada. *Drug Alcohol Depend*, 189, 76-79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.024

(Formularium ouderenzorg 2018) Formularium ouderenzorg, sectie pijn en koorts. Laatst geraadpleegd 3 november 2018



- (Frank 2017) Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffecker L, et al. Patient Outcomes in Dose Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Therapy: A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2017;167: 181-91.
- (Freye 1991) Freye E. Postoperative pain treatment. *Anaesthesiol Reanim.* 1991;16(6):379-92. Review. German. PubMed PMID: 1686169.
- (Freye 1996) Freye E, Rosenkranz B, Neruda B. [Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers]. *Schmerz.* 1996 Oct 28;10(5):254-60. German. PubMed PMID: 12799847.
- (Furlan 2011) Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society* 2011;16: 337-51.
- (Gana 2006) Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22: 1391-401.
- (Gaskell 2016) Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Gewandter 2014) Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Baron R, Gastonguay MR, et al. Research designs for proof-of-concept chronic pain clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain.* 2014;155(9):1683-95.
- (Gewandter 2015) Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain.* 2015;156(7):1184-97.
- (Gillman 2005) Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005 Oct;95(4):434-41. Epub 2005 Jul 28. Review. PubMed PMID: 16051647
- (Glare 2006) Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Jun-Jul;23(3):229-35. PubMed PMID: 17060284.
- (Gomes 2017) Gomes, T., Juurlink, D. N., Antoniou, T., Mamdani, M. M., Paterson, J. M., & van den Brink, W. (2017). Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*, 14(10), e1002396. doi:10.1371/journal.pmed.1002396
- (Goshua 2017) Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, Scott N, Chahal J, Pavalagantharajah S, Chang Y, Couban R, Busse JW. Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain Med.* 2017 Nov 22. doi: 10.1093/pm/pnx274. PubMed PMID:29618109.
- (Grisart 1999) Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 1999 Dec;3(4):325-333. PubMed PMID: 10700360.
- (Gupta 2012) Gupta DK, Avram MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:339.



- (Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64: 383-94.
- (Haberer 1982) Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1982;54(12):1267.
- (Hadler 2005) Hadler NM. *Occupational Musculoskeletal Disorders*, 3rd ed. Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia, 2005; 115-6
- (Hadley 2013) Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen Philip J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (Hale 2010) Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26: 1505-18.
- (Hanna 2008) Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 2008;12: 804-13.
- (Haroutounian 2012) Haroutounian S, McNicol Ewan D, Lipman Arthur G. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- (Hasler 2018) Hasler WL, Wilson LA, Nguyen LA, Snape WJ, Abell TL, Koch KL, McCallum RW, Pasricha PJ, Sarosiek I, Farrugia G, Grover M, Lee LA, Miriel L, Tonascia J, Hamilton FA, Parkman HP; Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Opioid Use and Potency are Associated with Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients with Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct 13. pii: S1542-3565(18)31134-0. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30326297.
- (Health 2015) Health, U. S. D. O., & Human, S. (2015). Opioid abuse in the United States and Department of Health and Human Services actions to address opioid-drug-related overdoses and deaths. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 29(2), 133-139. doi:10.3109/15360288.2015.1037530
- (Heiskanen 2009) Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144:218.
- (Henrard 2017) Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. *EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn* 2017.
- (Huang 2017) Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Nov;54(5):737-748.e3. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.07.025. Epub 2017 Jul 21. Review. PubMed PMID:28736104.
- (Javaheri 2017) Javaheri S, Patel S. Opioids Cause Central and Complex Sleep Apnea in Humans and Reversal With Discontinuation: A Plea for Detoxification. *J Clin Sleep Med.* 2017 Jun 15;13(6):829-833. doi: 10.5664/jcsm.6628. PubMed PMID: 28454596; PubMed Central PMCID: PMC5443744.
- (Jin 2011) Jin S.J, Choi B.M, et al. The Population Pharmacokinetics of Fentanyl in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(3):423–31.



(KCE 2013) KCE - Belgian Healthcare Knowledge Centre. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. 2013.

(Kerr 2013) Kerr, T., Small, W., Hyshka, E., Maher, L., & Shannon, K. (2013). 'It's more about the heroin': injection drug users' response to an overdose warning campaign in a Canadian setting. *Addiction*, 108(7), 1270-1276. doi:10.1111/add.12151

(Kinderformularium 2018) [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl), laatst geraadpleegd op 3 november 2018

(King 2011) King S, Forbes K et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011; 25(5): 525-552

(Kleinmann 2017) Kleinmann B, Wolter T. Intrathecal Opioid Therapy for Non-Malignant Chronic Pain: A Long-Term Perspective. *Neuromodulation*. 2017 Oct;20(7):719-726. doi:10.1111/ner.12617. Epub 2017 May 30. PubMed PMID: 28560830

(Kosek 2016) Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.

(Kotlinska-Lemieszek 2014) Kotlinska-Lemieszek A, Zaporowska-Stachowiak I et al. 2014. Transdermal Fentanyl as an effective and Safe Step III Opioid for the Treatment of Pain in Patients on Haemodialysis – A Case Series of Four Patients. *Palliative Medicine*, 28, 6 (878) (abstract only)

(Krebs 2018) Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319: 872-82.

(Kreek 1980) Kreek MJ, Schechter AJ et al. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depen* 1980; 5: 197-205

(Lawrence 2017) Lawrence, R., Mogford, D., & Colvin, L. (2017). Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth*, 119(6), 1092-1109. doi:10.1093/bja/aex316

(le Polain de Waroux 2018) le Polain de Waroux B. Effets secondaires des opioïdes en douleur chronique. Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018

(Manchikanti 2012a) Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012a). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), S67-116.

(Manchikanti 2012b) Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012b). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 1--evidence assessment. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), S1-65.

(Mateo-Carrasco 2015) Mateo-Carrasco H, Muñoz-Aguilera EM, García-Torrecillas JM, Abu Al-Robb H. Serotonin syndrome probably triggered by a morphine-phenelzine interaction. *Pharmacotherapy*. 2015 Jun;35(6):e102-5. doi: 10.1002/phar.1581. Epub 2015 Apr 22. PubMed PMID: 25903219



- (McCann 2010) McCann S, Yaksh TL, von Gunten CF. Correlation between myoclonus and the 3-glucuronide metabolites in patients treated with morphine or hydromorphone: a pilot study. *J Opioid Manag.* 2010 Mar-Apr;6(2):87-94. PubMed PMID: 20481173
- (McNicol 2013) McNicol Ewan D, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (McNicol 2017) McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (McPherson 2018) McPherson S et al. Changes in pain intensity after discontinuation of long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Pain* 2018, 159:2097-2104.
- (Melilli 2014) Melilli G, Dekel BGS et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *Journal of Opioid Management* 2014; 10: 85-94
- (Mercadante 2006) Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007 Apr;15(4):441-4. Epub 2006 Nov 15. PubMed PMID: 17106658.
- (Mercadante 2015) Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015;769:71-8
- (Mercadante 2017) Mercadante S. Oxycodone extended release capsules for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother.* 2017 May;17(5):427-431. doi: 10.1080/14737175.2017.1302331. Epub 2017 Mar 10. Review. PubMed PMID: 28277802.
- (Miller 2011) Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Mar;59(3):430-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03318.x. PubMed PMID: 21391934; PubMed Central PMCID: PMC3371661.
- (Morlion 2018) Morlion B. Het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn. Consensusvergadering RIZIV 6 december 2018
- (Murphy 2005) Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 311-322
- (Murtagh 2007) Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P et al. The use of opioid analgesia in end stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Pall Care. Pharmacother.* 2007; 21: 5-16
- (Nee 2018) Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Iturrino J, Lembo A. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct;16(10):1569-1584. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29374616
- (NICE 2013) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017).
- (Nicholson Alexander 2017) Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, Wiffen Philip J. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Noble 2010) Noble M, Treadwell Jonathan R, Tregear Stephen J, Coates Vivian H, Wiffen Philip J, Akafofomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.

(Novick 1985) Novick DM, Gelb AM et al. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. Alcohol Clin Exp Res. 1985;9(4):349.

(O'Brien 2017) O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017;21(1):3-19.

(Paice 2016) Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2016;34: 3325-45.

(Panicker 2012) Panicker JN, Game X, Khan S, Kessler TM, Gonzales G, Elneil S, Fowler CJ. The possible role of opiates in women with chronic urinary retention: observations from a prospective clinical study. J Urol. 2012 Aug;188(2):480-4. doi:10.1016/j.juro.2012.04.011. Epub 2012 Jun 15. PubMed PMID: 22704100

(Papaleontiou 2010) Papaleontiou, M. Turner, B. J. et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010

(Petzke 2015) Petzke F. [Long-term administration of opioids for non-tumor pain - LONTS guideline provides an orientation]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2015;50(10):606-12.

(Pletmedicatie 2018) www.pletmedicatie.be – sectie knipmedicatie, laatst geraadpleegd op 3 november 2018

(Pohl 2012) Pohl, M., & Smith, L. (2012). Chronic pain and addiction: challenging co-occurring disorders. J Psychoactive Drugs, 44(2), 119-124. doi:10.1080/02791072.2012.684621

(Porreca 2009) Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. Pain Med. 2009 May-Jun;10(4):654-62. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00583.x. Epub 2009 Mar 19. Review. PubMed PMID:19302436.

(Portenoy 2014) Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncol, 32(16), 1662-1670. doi:10.1200/JCO.2013.52.5188

(Prescrire 2015) Prescrire. Les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose 2015

(Quigley 2013a) Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.

(Quigley 2013b) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.

(Raheem 2017) Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh TC. The Role of Testosterone. Supplemental Therapy in Opioid-Induced Hypogonadism: A Retrospective Pilot Analysis. Am J Mens Health. 2017 Jul;11(4):1208-1213.



(Rauck 2013) Rauck R, Rapoport R, Thipphawong J. Results of a Double-blind, Placebo-controlled, Fixed-dose Assessment of Once-daily OROS® Hydromorphone ER in Patients with Moderate to Severe Pain Associated with Chronic Osteoarthritis. *Pain Practice* 2013;13: 18-29.

(Ray 2015) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern Med.* 2015 Mar;175(3):420-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6294. PubMed PMID:25599329; PubMed Central PMCID: PMC4346542

(Richardson 2012) Richardson LP et al. Mental health disorders and long-term opioid use among adolescents and young adults with chronic pain. *J Adolesc Health* 2012, 50:553-558.

(Richardson 2018) Richardson E, Bedson J, Chen Y, Lacey R, Dunn KM. Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: A matched cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *European journal of pain (London, England)* 2018.

(Ripamonti 2012) Ripamonti et al. Management of cancer pain : ESMO Clinical practice guidelines, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012.

(Robinson 2014) Robinson, A., & Wermeling, D. P. (2014). Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. *Am J Health Syst Pharm*, 71(24), 2129-2135. doi:10.2146/ajhp130798

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72

(Santos 2015) Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

(Schaefer 2017) Schaefer CP, Tome ME, Davis TP. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse. *Fluids Barriers CNS.* 2017;14(1):32.

(Schmidt-Hansen 2015a) Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart Jennifer S. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

(Schmidt-Hansen 2015b) Schmidt-Hansen et al. Oxycodone for cancer pain in adults patients. *JAMA* September 22/29 2015 Vol 314

(Schmidt-Hansen 2017) Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, Bromham N, Hilgart Jennifer S. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Schuster 2018) Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115: 135-42.

(Schwartz 2011) Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 151-62.

(Senay 2003) Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Woody GE, Cicero TJ. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Apr1;69(3):233-41. PubMed PMID: 12633909

(SFETD 2016) Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé, SFETD, 2016



- (Silverman 2017) Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J PainRes.* 2017 May 24;10:1255-1263. doi: 10.2147/JPR.S132595. eCollection 2017. PubMed PMID: 28579823; PubMed Central PMCID: PMC5449099.
- (Simon 2014) Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. *J Opioid Manag.* 2014;10(3):207-15.
- (Simpson 2016) Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes care* 2016;39: 1493-500.
- (Sing 2016) Sing DC, Barry JJ, Cheah JW, Vail TP, Hansen EN. Long-Acting Opioid Use Independently Predicts Perioperative Complication in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):170-174
- (Sittl 2006) Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;20 Suppl 1:s25-30. Review. PubMed PMID: 16764218
- (Soleimanpour 2016) Soleimanpour H., Alavian S M. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016 April; 16(4):e32636
- (Stannard 2016) Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper Tess E, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Steiner 2011) Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42: 903-17.
- (Straube 2014) Straube C, Derry S, Jackson Kenneth C, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Sullivan 2013) Sullivan M. Clarifying opioid misuse and abuse. *Pain* 2013, 154 :2239-2240.
- (Taylor 2016) Taylor AM, Phillips K, Patel KV, Turk DC, Dworkin RH, Beaton D, et al. Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. *Pain.* 2016;157(9):1836-50.
- (Tegeder 1999) Tegeder I, Geisslinger G et al. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):17.
- (Thornton 2017) Thornton JD, Goyat R, Dwibedi N, Kelley GA. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2017;26: 1955-67.
- (Treede 2015) Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1003-7.
- (Turk 2001) Turk D. Pain terms and taxonomies. In: Loeser JD, Chapman CR, Turk D, editors. *Bonica's Pain Management: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.* p. 18-25.





(UKMI 2016) UKMI. Which opioids can be used in renal impairment? Medicines Q&As 2014. 21st September 2016, minor update 30th November 2017

(UpToDate 2018a) www.uptodate.com. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis . laatst geraadpleegd 3 november 2018

(UpToDate 2018b) www.uptodate.com. Treatment of persistent pain in older adults. Laatst geraadpleegd 3 november 2018

(van Amsterdam 2015) van Amsterdam, J., & van den Brink, W. (2015). The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*, 8(1), 3-14.

(Vinik 2014) Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37: 2302-9.

(Vojtassak 2011) Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain Research and Treatment* 2011;2011: 9.

(Volkow 2016) Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*, 374(13), 1253-1263. doi:10.1056/NEJMra1507771

(Vondrackova 2008) Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *The Journal of Pain* 2008;9: 1144-54.

(Vowles 2015) Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156(4), 569-576. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

(Webster 2006) Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7: 937-46.

(Wersocki 2017) Wersocki E, Bedson J, Chen Y, LeResche L, Dunn KM. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption). *Pain* 2017;158: 8-16.

(Wiffen 2014) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.

(Wiffen 2015a) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

(Wiffen 2015b) Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell Rae F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

(Wiffen 2016a) Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.



(Wiffen 2016b) Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.

(Wiffen 2017a) Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell Rae F, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.

(Wiffen 2017b) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.

(Williams 2016) Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.

(Woolf 2004) Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.

(Yamato 2017) Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Shaheed CA, Moseley AM, Lin CC, et al. Comparison of effect sizes between enriched and nonenriched trials of analgesics for chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 2347-55.

(Yang 2018) Yang DZ, Sin B, Beckhusen J, Xia D, Khaimova R, Iliev I. Opioid-Induced Hyperalgesia in the Nonsurgical Setting: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2018 Jan31. doi: 10.1097/MJT.0000000000000734. PMID:29726847.

(Zedler 2015) Zedler, B., Xie, L., Wang, L., Joyce, A., Vick, C., Brigham, J., . . . Murrelle, L. (2015). Development of a Risk Index for Serious Prescription Opioid-Induced Respiratory Depression or Overdose in Veterans' Health Administration Patients. *Pain Med*, 16(8), 1566-1579. doi:10.1111/pme.12777

(Zernikow 2007) Zernikow B, et al., Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review, *J Pain*, 2007, 8(3), 187-207

(Zernikow 2009) Zernikow B, Michel E, Craig F, et al. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Pediatr Drugs* 2009;11:129-51.

(Zhao 2017) Zhao S, Deng T, Luo L, Wang J, Li E, Liu L, et al. Association Between Opioid Use and Risk of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of sexual medicine* 2017;14: 1209-19.