



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 5 december 2019

**Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica
in de behandeling van chronische pijn**



Réunion de consensus - 5 décembre 2019

**L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes
dans le traitement de la douleur chronique**

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Wetenschappelijk programma	11
Methodologie	19
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Programme scientifique	11
Méthodologie	19
Textes des experts	39

Voorwoord

Eén van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, normaal gezien in een frequentie van twee per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is de 41^e in de reeks en betreft het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica en niet-analgetica in de behandeling van chronische pijn.

Na de editie van vorig jaar rond de opioïden richten we dit jaar onze aandacht op de resterende farmaca die gebruikt worden in het kader van de behandeling van chronische pijnklachten. Pijn is wereldwijd de belangrijkste reden om advies van een arts in te winnen. Hierbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen acute pijn (duur van minder dan 3 maanden) en chronische pijn (duur langer dan 3 maanden). De gezondheidsenquête 2018 van Sciensano toonde aan dat maar liefst 28,5% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder matige tot zeer hevige lichamelijke pijnklachten ervaart. De gemiddelde pijnscore is tussen 2013 en 2018 gestegen van 23 tot 26,7. De pijnscore neemt ook duidelijk toe met de leeftijd: jongeren (16,7) worden het minst gehinderd door pijn maar deze score loopt op tot maar liefst 35,1 bij 75-plussers.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot chronische pijnsyndromen. Chronische pijnklachten vergen een totaal verschillende aanpak dan meer acute pijnklachten. Het onderwerp van deze consensusvergadering heeft specifiek betrekking op de niet-opioïde analgetica (zoals NSAID's of paracetamol, oftewel de zogenaamde trap-1 analgetica), alsook de adjuvantia (niet-analgetica zoals anti-epileptica en antidepressiva die toegepast worden voor specifieke pijnsyndromen). Fenotypering van de aanwezige pijnklachten is derhalve van essentieel belang. Deze consensusvergadering zal starten met een overzicht van de farmacologie van deze niet-opioïde analgetica en niet-analgetica. Vervolgens zal de wetenschappelijke evidentie rond de toepassing van deze farmaca in chronische pijn toegelicht en besproken worden. Bijzondere aandacht zal besteed worden aan de toepassing in risico-populaties zoals jongeren, ouderen en zwangeren. In de afgelopen jaren is een grotere nadruk gelegd op de topicale toepassing van analgetica in bepaalde neuropathische pijnsyndromen. De in België beschikbare topicale analgetica zullen derhalve ook besproken worden in het kader van deze consensusvergadering. We trachten ook een antwoord te formuleren op de vraag wat de wetenschappelijke evidentie is voor het gebruik van stoffen zoals curcumine, chondroitine en andere in de behandeling van chronische pijn. Wegens de maatschappelijke relevantie zal de toepassing van medicinale cannabis hierbij ook summier besproken worden. Tenslotte verschaffen we een gedegen wetenschappelijk perspectief op het gebruik van magistrale bereidingen en de over-the-counter (OTC) beschikbaarheid van sommige analgetica. We denken hierbij ook aan de magistrale bereidingen van combinaties van verschillende analgetica.

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 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 farmaca voor analgetische doeleinden 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).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering.

Bedankt aan iedereen voor de enorme geleverde inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen!

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) est d'organiser une réunion de consensus normalement à une fréquence de deux par an. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres traitements possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 41^e dans la série et traite de l'usage rationnel des analgésiques non opioïdes et des non-analgésiques en cas de douleur chronique.

Après l'édition de l'an dernier sur les opioïdes, nous nous focaliserons cette année sur les autres médicaments utilisés dans le traitement de la douleur chronique. À l'échelle mondiale, la douleur constitue pour les patients le principal motif de consultation d'un médecin. À ce propos, il convient de faire une distinction entre la douleur aiguë (durée inférieure à trois mois) et la douleur chronique (durée supérieure à trois mois). L'enquête de santé de Sciensano en 2018 a montré que pas moins de 28,5 % de la population belge âgée de 15 ans et plus souffre de douleurs physiques modérées à très sévères. Le score moyen de douleur est passé de 23 à 26,7 entre 2013 et 2018. Le score de douleur augmente aussi clairement avec l'âge : les jeunes (16,7) sont les moins affectés par la douleur, mais ce score peut atteindre 35,1 chez les plus de 75 ans.

Cette réunion de consensus se limitera aux syndromes de la douleur chronique. La douleur chronique nécessite une approche tout à fait différente de celle de la douleur aiguë. Le thème de cette réunion de consensus concerne spécifiquement les analgésiques non opioïdes (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou le paracétamol ou analgésiques dits de palier 1), ainsi que les adjuvants (non-analgésiques tels que les anti-épileptiques et les antidépresseurs utilisés pour des syndromes de douleur spécifiques). Le phénotypage des symptômes actuels de la douleur est donc essentiel. Cette réunion de consensus débutera par un aperçu de la pharmacologie de ces analgésiques non opioïdes et non analgésiques. Les preuves scientifiques concernant l'application de ces médicaments contre la douleur chronique seront expliquées et discutées. Une attention particulière sera accordée à l'application dans les populations à risque telles que les jeunes, les personnes âgées et les femmes enceintes. Ces dernières années, l'accent a été mis davantage sur l'application topique d'analgésiques dans certains syndromes de douleur neuropathiques. Les analgésiques topiques disponibles en Belgique seront donc également discutés dans le cadre de cette réunion de consensus. Nous essayons également de formuler une réponse à la question de savoir quelles sont les preuves scientifiques de l'utilisation de substances telles que la curcumine, la chondroïtine ou autres, dans le traitement de la douleur chronique. En raison de sa pertinence sociale, l'usage du cannabis médical sera également abordé brièvement. Enfin, nous présentons un point de vue scientifique solide sur l'utilisation des préparations magistrales et la disponibilité over-the-counter (OTC) de certains analgésiques. Nous pensons aussi aux préparations magistrales de combinaisons de différents analgésiques.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, les chirurgiens, les gastroentérologues, les rhumatologues, les gériatres, etc. De nombreux auxiliaires paramédicaux seront aussi intéressés par ce sujet. Dans ce contexte, il faudra tendre vers une amélioration de la collaboration entre les prescripteurs de médicaments analgésiques et tous les autres dispensateurs de soins concernés par le traitement de la douleur chronique.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. À cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Enfin, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et les directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le Comité d'organisation de la présente réunion de consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne.

Merci à tous pour les énormes efforts fournis en vue de la réussite de cette réunion de consensus.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundige: Robert Fontaine

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP + Leescomité (Vera Callebaut (UA), André Crismer (ULg), Koen Van Boxem (ZOL), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Virginie Bedoret (huisarts)
- Xavier Finné Lenoir (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Marleen Moeremans (specialist)
- Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
- Quentin Verwacht (specialist) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Thomas De Groote
- Elise Derrotte

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Magali Van Steenkiste
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- Nadine Chard'homme
- Bieke Mertens

Vertegenwoordiger van het publiek

- Eddy Claes

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Expert: Robert Fontaine

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP + Comité de lecture (Vera Callebaut (UA), André Crismer (ULg), Koen Van Boxem (ZOL), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Jury

Représentants des médecins

- Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- Xavier Finné Lenoir (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Marleen Moeremans (spécialiste)
- Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)
- Quentin Verwacht (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

- Thomas De Grootte
- Elise Derroitte

Représentants des pharmaciens

- Magali Van Steenkiste
- Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Nadine Chard'homme
- Bieke Mertens

Représentant du public

- Eddy Claes

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u15	Onthaal
09u00	Toespraak Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u10	Inleiding en methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter Organisatiecomité, Voorzitter Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Bibliografiegroep (*)
09u30	Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Algemene inleiding

09u40	Commentaar van de deskundige over de farmacologie van analgetica (paracetamol en NSAID) Dr. Julien Hanson, ULg
10u00	Commentaar van de deskundige over de farmacologie van niet-analgetica gebruikt in de pijnbestrijding Prof. Bart Morlion, KUL
10u20	Discussie
10u35	Pauze

2. Doeltreffendheid en ongewenste effecten

2.1. Paracetamol, associaties met paracetamol, NSAID, acetylsalicylzuur

10u55 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

11u10 Commentaar van de deskundige
Dr. Dominique Libbrecht, ULg

11u35 Discussie

2.2. Anti-epileptica, antidepressiva

11u50 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

12u00 Commentaar van de deskundige
Dr. Philippe Voordecker, ULB

12u25 Discussie

12u40 Lunch

2.3. Topicale behandelingen met lidocaïne, capsaïcine en NSAID

13u40 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

13u50 Commentaar van de deskundige
Prof. Guy Hans, UA

14u10 Discussie

2.4. Andere molecules (chondroïtine, curcumine, medicinale cannabis, ...)

14u25 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

14u35 Commentaar van de deskundige
Dr. Eric Vanduynhoven, UA

14u55 Discussie

3. Specifieke patiëntenpopulaties

15u10	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
15u20	Commentaar van de deskundige Dr. Koen Van Boxem, ZOL
15u40	Discussie
15u55	Pauze

4. Niet-opioïde analgetica op voorschrift, vrije verkoop en magistrale bereidingen

16u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
16u20	Commentaar van de deskundige Apr. Alain Chaspierre, APB
16u45	Discussie
17u00	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: BCFI/CBIP + Leescomité (Vera Callebaut (UA), André Crismer (ULg), Koen Van Boxem (ZOL), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Programme scientifique

08h15	Accueil
09h00	Allocution Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h10	Introduction et méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Groupe bibliographique (*)
09h30	Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Introduction générale

09h40	Commentaires de l'expert sur la pharmacologie des analgésiques (paracétamol et AINS) Dr Julien Hanson, ULg
10h00	Commentaires de l'expert sur la pharmacologie des non-analgésiques utilisés dans le soulagement de la douleur Prof. Bart Morlion, KUL
10h20	Discussion
10h35	Pause

2. Efficacité réelle et effets secondaires

2.1. Paracétamol, associations avec paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique

10h55 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

11h10 **Commentaires de l'expert**
Dr Dominique Libbrecht, ULg

11h35 **Discussion**

2.2. Antiépileptiques, antidépresseurs

11h50 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

12h00 **Commentaires de l'expert**
Dr Philippe Voordecker, ULB

12h25 **Discussion**

12h40 **Lunch**

2.3. Traitements topiques à base de lidocaïne, capsaïcine et AINS

13h40 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

13h50 **Commentaires de l'expert**
Prof. Guy Hans, UA

14h10 **Discussion**

2.4. Autres molécules (chondroïtine, curcumine, cannabis médical, etc.)

14h25 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

14h35 **Commentaires de l'expert**
Dr Eric Vanduyndhoven, UA

14h55 **Discussion**

3. Populations de patients spécifiques

15h10 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

15h20 **Commentaires de l'expert**
Dr Koen Van Boxem, ZOL

15h40 **Discussion**

15h55 **Pause**

4. Analgésiques non opioïdes sur prescription, en vente libre et en préparations magistrales

16h15 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

16h20 **Commentaires de l'expert**
Pharm. Alain Chaspierre, APB

16h45 **Discussion**

17h00 **Fin**

18h30 **Réunion du jury**

(*) Groupe bibliographique : BCFI/CBIP + Comité de lecture (Vera Callebaut (JA), André Crismer (ULg), Koen Van Boxem (ZOL), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

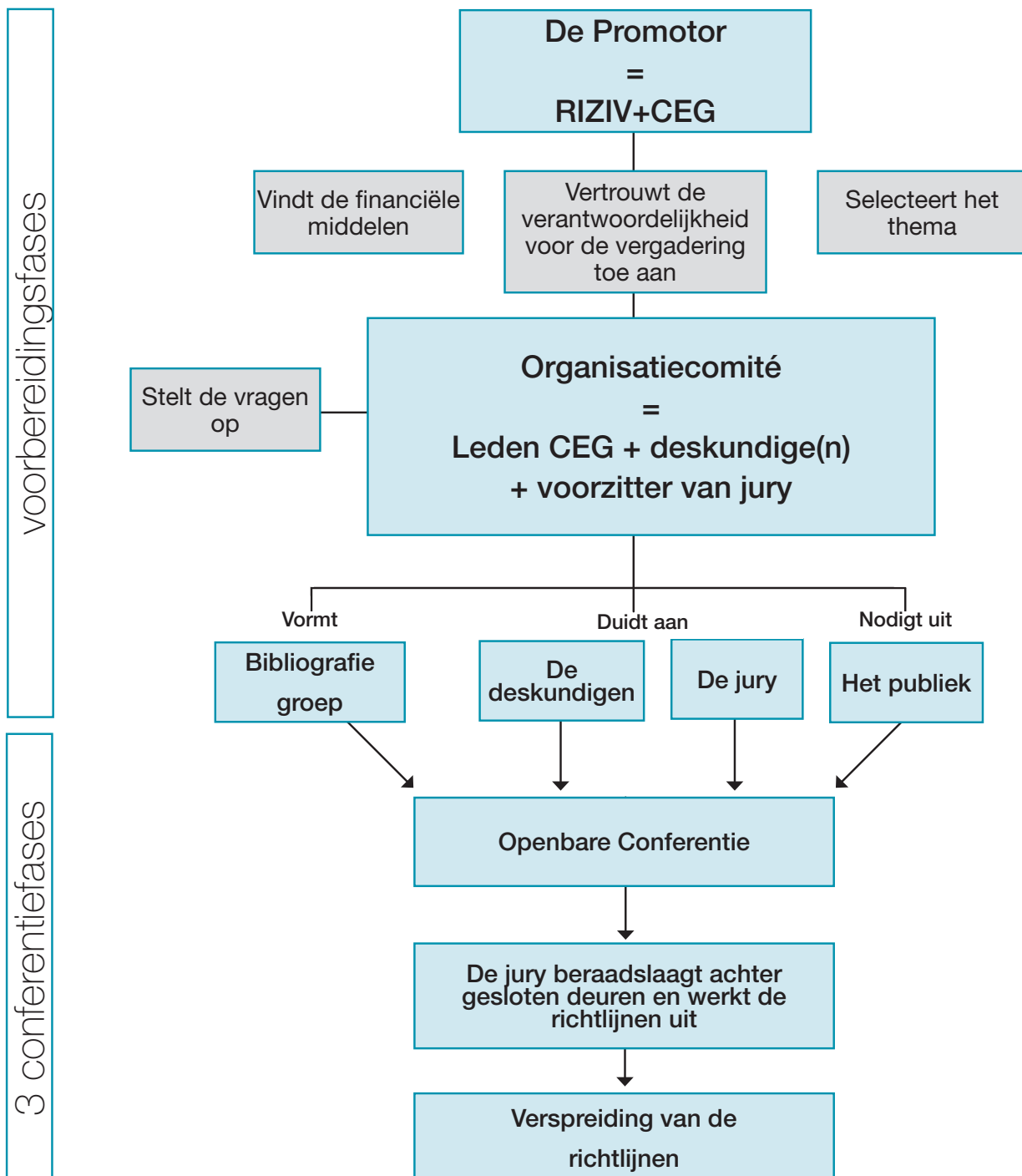
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

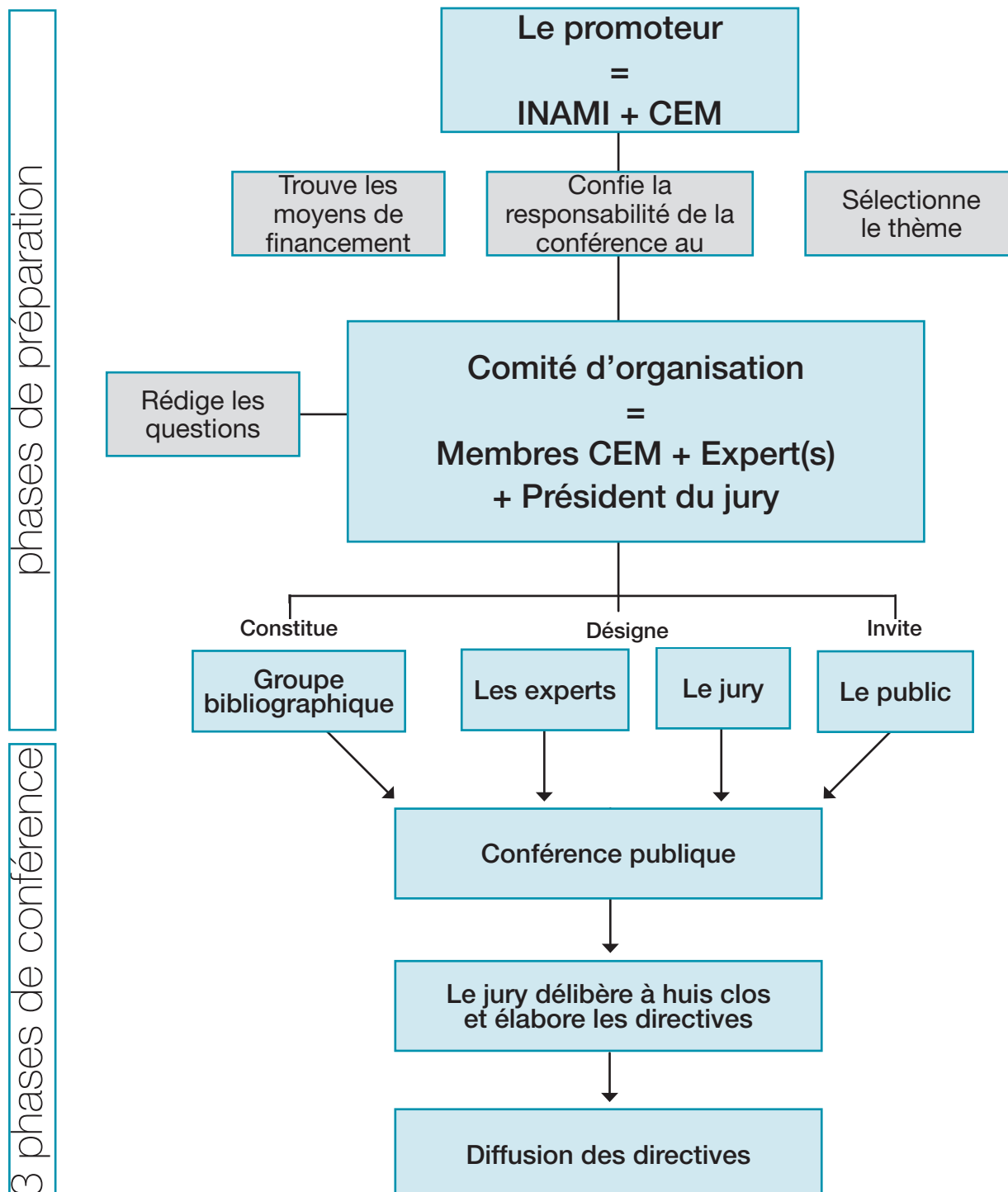
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn



Chiffres sur les analgésiques non opioïdes
dans le traitement de la douleur chronique

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

**Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van
chronische pijn**

**Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la
douleur chronique**

Marc Van de Castele, internist PhD

Afdeling Farmaceutisch Beleid RIZIV

Département Politique Pharmaceutique INAMI

& afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van UZ-KU Leuven

Inleiding

In dit overzicht wordt het gebruik van niet-opioïde analgetica gegeven in België voor de jaren 2017 en 2018. Het gaat zowel om data binnen de Belgische verplichte ziekteverzekering als erbuiten. In het laatste geval komt het RIZIV niet tussen. Het gebruik van acetylsalicylzuur alleen wordt niet besproken om reden van beknoptheid.

De data hebben betrekking op aflevering in de openbare apotheken van België, tenzij anders aangegeven. Het gaat zowel om data uit de RIZIV-databank Farmanet als om data uit de IMS-databank, om het onderscheid te maken wat onder de RIZIV criteria valt en wat niet. De hier gegeven omzettingen van farmaca uit Farmanet zijn de som van de RIZIV-tussenkomen plus de remgelden betaald door de patiënten. De hier gepresenteerde bedragen uit Farmanet sluiten andere betalingen door het RIZIV uit, met name honoraria van apothekers voor INN-voorschriften en hoofdstuk IV-voorschriften. De gepresenteerde bedragen uit Farmanet zijn derhalve uitgedrukt op niveau publieksprijs van het medicament.

Een voorafgaande opmerking is dat de databanken niet aangeven wat de indicatie voor gebruik is. Dit kan bijvoorbeeld voor paracetamol gaan om het analgetisch effect, het antipyretisch effect of beide.

De ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code in de farmacologie volgens de Wereldgezondheidsorganisatie WHO. De DDD of defined daily dose is vastgesteld door de WHO en laat toe volumes op te tellen onafhankelijk van het soort verpakking, grootte van de verpakking, sterkte, samenstelling, prijs en vergoedingsbasis.

1. Paracetamol

1.1. Omzetten paracetamol

De jaarlijkse omzetten paracetamol in België bedroegen tussen 137 - 139 miljoen € afgerond. Hiervan liep 115 - 118 miljoen € afgerond buiten de ziekteverzekering en de resterende 22 miljoen € binnen de ziekteverzekering. De Tabel hieronder geeft verder ook een opsplitsing of de vergoede paracetamol verliep zonder restricties (hoofdstuk I) dan wel via machtigingen voor chronische pijn afgeleverd door de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling (hoofdstuk IV).

Code ATC	Paracetamol in openbare apotheken	Totale omzet	Omzet buiten ziekteverzekering	Omzet binnen ziekteverzekering	Omzet binnen ziekteverzekering zonder restricties	Omzet binnen ziekteverzekering via machtigingen voor chronische pijn
	EURO	A + B + C	A	B + C	B	C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.219.167	3.085.711	133.456	0	133.456
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	15.107.688	733.150	14.374.538	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	101.489.030	93.695.118	7.793.912	5.990.695	1.803.217
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	17.389.399	17.389.399	0	0	0
TOTAAL 2017		137.205.284	114.903.378	22.301.906	20.365.233	1.936.673
2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	8.755.430	8.632.860	122.570	0	122.570
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	14.414.221	212.659	14.201.562	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	97.775.047	89.969.059	7.805.988	6.408.486	1.397.503
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	17.826.802	17.826.802	0	0	0
TOTAAL 2018		138.842.291	116.712.171	22.130.120	20.610.048	1.520.073

1.2. Gebruiksvolume paracetamol

Het gebruikte volume wordt uitgedrukt in defined daily doses, kortom dagdoses (zie Inleiding). Voor paracetamol oraal, parenteraal en rectaal heeft de WHO de rekeneenheid DDD vastgelegd op 3 gram als dagdosis. Het jaarlijkse aantal dagdoses paracetamol bedroeg in België tussen de 183 miljoen en 188 miljoen afgerond. Hiervan waren 141 à 145 miljoen dagdoses buiten de ziekteverzekering en de resterende 41-43 miljoen dagdoses binnen de ziekteverzekering. De Tabel hieronder geeft verder een opsplitsing of de vergoede paracetamol verliep zonder restricties (hoofdstuk I) dan wel via machtigingen voor chronische pijn afgeleverd door de verzekeringsinstelling (hoofdstuk IV).

Code ATC	Paracetamol in openbare apotheken	Totaal volume	Volume buiten ziekteverzekering	Volume binnen ziekteverzekering	Volume binnen ziekteverzekering zonder restricties	Volume binnen ziekteverzekering via machtigingen voor chronische pijn
	DDD	A + B + C	A	B + C	B	C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.928.999	3.704.659	224.340	0	224.340
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	18.189.318	710.831	17.478.486	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	144.887.609	121.194.567	23.693.042	5.990.695	2.244.015
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	15.718.891	15.718.891	0	0	0
TOTAAL 2017		182.724.816	141.328.948	41.395.868	20.365.233	2.468.355
2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	11.326.362	11.120.456	205.906	0	205.906
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	17.628.418	16.038	17.612.380	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	143.841.974	118.762.757	25.079.217	6.408.486	1.738.267
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	15.050.735	15.050.735	0	0	0
TOTAAL 2018		187.847.488	144.949.986	42.897.502	20.610.048	1.944.173

1.3. Magistraal paracetamol

Tot nu toe behandelden we in punten 1.1 en 1.2. uitsluitend farmaceutische specialiteiten met paracetamol als het actief principe of één van de actieve principes. Hier volgen enkele gegevens over magistraal bereid paracetamol zoals teruggevonden in de databank Farmanet voor het jaar 2018 (openbare apotheken).

Jaar 2018

Aantal bereidingen magistraal paracetamol: 77.829

Aantal modules: 349.145

Aantal unieke patiënten: 31.973 patiënten

RIZIV-tussenkomst: 1.143.602 €

Remgelden patiënten: 299.334 €.

2. Niet-steroidale antiflogistica (NSAID)

De NSAID die hier besproken worden, zijn enkel deze voor systemisch gebruik. Lokale applicaties van NSAID werden dus uitgesloten.

2.1. Omzetten niet-steroidale antiflogistica

De jaarlijkse omzetten NSAID in België bedroegen in de jaren 2017 en 2018 respectievelijk 102 en 95 miljoen € afgerond. Het grootste deel had betrekking op omzetten binnen de ziekteverzekering, minstens 52 miljoen € afgerond. De meest gebruikte klasse der NSAID is deze van de propionzuurderivaten; in alfabetische volgorde gaat het om de moleculen dexketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en oxaprozine. De klasse van de COX-2-selectieve NSAID bevat, in de publieke apotheken, de moleculen celecoxib en etoricoxib; het is de enige klasse NSAID die vergoedbaar is na machtiging van de verzekeringsinstelling. De Tabel hieronder geeft een overzicht.

Code ATC	NSAID in openbare apotheken	Totale omzet	Omzet buiten ziekteverzekering A	Omzet binnen ziekteverzekering B
	EURO	A + B		
2017				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN ¹	18.680.595	1.031.607	17.648.988
M01AC	OXICAMS ²	9.750.719	205.079	9.545.640
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN ³	62.880.293	39.439.574	23.440.719
M01AH	COXIBS ⁴	5.706.452	3.152.925	2.553.527
M01AX	ANDERE NSAID	5.462.003	2.114.113	3.347.890
TOTAAL 2017		102.480.062	45.943.297	56.536.765
2018				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN	17.763.110	962.237	16.800.873
M01AC	OXICAMS	7.768.947	608.508	7.160.439
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN	58.999.845	35.701.442	23.298.403
M01AH	COXIBS	5.198.976	3.312.400	1.886.576
M01AX	ANDERE NSAID	4.971.868	1.745.163	3.226.705
TOTAAL 2018		94.702.746	42.329.749	52.372.997

2.2. Gebruiksvolume niet-steroidale antiflogistica

Het jaarlijkse gebruiksvolume NSAID bedroeg in de jaren 2017 en 2018 respectievelijk 202 en 192 miljoen DDD afgerond. Het grootste deel had betrekking op NSAID binnen de ziekteverzekering, minstens 142 miljoen DDD afgerond. De meest gebruikte klasse der NSAID is deze van de propionzuurderivaten. De Tabel hieronder geeft een overzicht.

¹ De azijnzuurderivaten en verwanten zijn aceclofenac, diclofenac, ketorolac en indomethacine.

² De oxicams zijn meloxicam, piroxicam en tenoxicam.

³ De propionzuurderivaten en verwanten zijn dexketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en oxaprozine.

⁴ De coxibs in de openbare apotheken zijn celecoxib en etoricoxib.

Code ATC	NSAID in openbare apotheken DDD	Totaal volume A + B	Volume buiten ziekte-verzekering A	Volume binnen ziekte-verzekering B
2017				
M01AB	AZIJNZUUR- DERIVATEN	49.034.342	2.809.072	46.225.270
M01AC	OXICAMS	25.268.941	664.463	24.604.478
M01AE	PROPIONZUUR- DERIVATEN	104.639.387	41.142.176	63.497.211
M01AH	COXIBS	10.351.648	5.275.875	5.075.773
M01AX	ANDERE NSAID	12.320.091	4.378.777	7.941.314
TOTAAL 2017		201.614.409	54.270.363	147.344.046
2018				
M01AB	AZIJNZUUR- DERIVATEN	47.902.938	2.449.160	45.453.779
M01AC	OXICAMS	22.563.889	1.340.558	21.223.331
M01AE	PROPIONZUUR- DERIVATEN	98.969.915	35.968.558	63.001.357
M01AH	COXIBS	11.235.826	6.101.598	5.134.228
M01AX	ANDERE NSAID	11.252.269	3.642.044	7.610.225
TOTAAL 2018		191.924.837	49.501.918	142.422.919

2.3. Magistraal flufenaminezuur

Tot nu toe behandelden we in punten 2.1 en 2.2. uitsluitend farmaceutische specialiteiten met NSAID als actief bestanddeel. Onder punt 1.3. volgen enkele gegevens over magistraal bereid flufenaminezuur, code ATC M01AG03, zoals teruggevonden in de databank Farmanet voor het jaar 2018 (openbare apotheken). Flufenaminezuur bestaat niet als farmaceutische specialiteit voor oraal gebruik.

Jaar 2018

Aantal bereidingen magistraal flufenaminezuur: 49.017

Aantal modules: 96.222

Aantal unieke patiënten: 26.672 patiënten

RIZIV-tussenkost: 1.125.247 €

Remgelden patiënten: 77.654 €.

3. Lokaal lidocaïne

Hieronder volgden de data van farmaceutische specialiteiten op basis van lidocaïne, lokaal anestheticum te appliceren en afgeleverd door de openbare apotheken van het land.

Buiten de ziekteverzekering gaat het om EMLA (firma Aspen), ROPYDAN (firma Eurocept), XYLOCAINE spray (firma Aspen) en XYLOCAINE zalf (firma Aspen). Deze worden erg waarschijnlijk niet gebruikt voor chronische pijn. Binnen de ziekteverzekering gaat het om één specialiteit: VERSATIS (firma Grünenthal).

3.1. Omzetten lokaal lidocaïne

Code ATC	Lokaal lidocaïne in openbare apotheken	Totale omzet	Omzet buiten ziekteverzekering	Omzet binnen ziekteverzekering
	EURO	A + B	A	B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	2.471.957	1.734.488	737.469
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	2.500.012	1.756.400	743.612

3.2. Gebruiksvolume lokaal lidocaïne

Code ATC	Lokaal lidocaïne in openbare apotheken	Totaal volume	Volume buiten ziekteverzekering	Volume binnen ziekteverzekering
	DDD	A + B	A	B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	866.662	654.342	212.320
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	1.076.212	862.112	214.100

4. Andere moleculen

Hieronder vermelden we moleculen die ook gebruikt kunnen worden voor hun analgetisch effect. Het gaat om enkele anti-epileptica en antidepressiva vergoedbaar met categorie B. De bron is de databank Farmanet van de openbare apotheken.

ATC-code	Vergoed in categorie B openbare apotheken	2017	2018	2017	2018
		RIZIV-uitgaven (in EUR)	RIZIV-uitgaven (in EUR)	Aantal DDD	Aantal DDD
N03AF01	pregabalin	1.126.309	1.117.499	2.179.900	2.175.073
N03AX12	gabapentine	3.285.271	3.198.270	3.258.376	3.245.452
N03AX16	carbamazepine	11.739.323	11.734.473	15.395.967	17.503.333
N06AA09	duloxetine	2.825.769	2.144.963	8.947.760	8.022.961
N06AA10	amitriptyline	398.714	435.370	1.105.587	1.204.493
N06AX21	nortriptyline	12.000.930	10.415.875	28.276.287	29.062.727
TOTAAL		31.376.317	29.046.450	59.163.875	61.214.039

5. Ziekenhuisgebruik van capsäcine

Deze rubriek bevat de omzetten van de specialiteit QUTENZA (firma Grünenthal) in de Belgische ziekenhuizen. Het actief principe is capsäcine à 179 mg per pleister en is niet vergoed. Hier heeft de WHO geen DDD vastgelegd. Het gebruiksvolume wordt daarom uitgedrukt in aantallen pleisters.

5.1. Omzetten lokaal capsäcine

Code ATC	Lokaal capsäcine in ziekenhuisapotheken EURO		Omzet buiten ziekteverzekering	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		82.169	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		91.450	

5.2. Gebruiksvolume lokaal capsäcine

Code ATC	Lokaal capsäcine in ziekenhuisapotheken Aantal pleisters		Volume buiten ziekteverzekering	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		289	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		322	

6. Besluit

Paracetamol en NSAID nemen een belangrijke plaats in zowel in kosten, meer dan 230 miljoen € samen, als in gebruiksvolume met meer dan 375 miljoen dagdoses per jaar in België. Een belangrijk deel hiervan vindt plaats buiten de ziekteverzekering, al dan niet op medisch voorschrift. Het gebruik van de andere besproken moleculen is beduidend minder.

7. Afkortingen

ATC Anatomic-therapeutic-chemical classification of medicines (WHO)

COX Cyclo-oxygenase

DDD Defined daily dose of a medicine (WHO)

NSAID Non-steroidal anti-inflammatory drugs

INN International non-proprietary name (WHO)

WHO World Health Organisation

**Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la
douleur chronique**

**Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van
chronische pijn**

Marc Van de Castele, interniste PhD

Département Politique Pharmaceutique INAMI

afdeling Farmaceutisch Beleid RIZIV

& afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van UZ-KU Leuven

Introduction

L'utilisation d'analgésiques non opioïdes en Belgique est présentée ci-dessous pour les années 2017 et 2018. Il s'agit aussi bien de données venant de l'assurance-maladie obligatoire que des données hors INAMI. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est pas reprise pour des raisons de brièveté.

Les données de consommation portent sur les officines ouvertes au public sauf indiqué autrement. Les bases de données sont Pharmanet INAMI et la banque de données IMS ; ainsi, la distinction entre les analgésiques remboursés et non-remboursés est possible. Les montants Pharmanet INAMI dans les tableaux consistent en l'addition des interventions INAMI plus la quote-part payée par les patients. Les autres paiements de l'INAMI, comme dans le cadre des honoraires aux pharmaciens pour des prescriptions INN ou prescriptions chapitre IV, ont été écartés. En d'autres termes, les chiffres d'affaires de Pharmanet sont exprimés au niveau prix public du médicament.

Une remarque préalable doit être faite sur le fait que les bases de données ne fournissent pas l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament a été délivré. Pour le paracétamol p.ex. l'indication pouvait être antidouleur ou antipyrétique ou les deux.

Le code ATC utilisé est le code anatomique-thérapeutique-chimique de l'Organisation de Mondiale de la Santé pour classifier des principes actifs pharmacologiques. Le DDD ou Defined Daily Dose est une unité de calcul définie par l'OMS et permet d'additionner des quantités de médicaments, indépendamment du conditionnement, du dosage, de la composition, du prix et de la base de remboursement.

1. Paracétamol

1.1. Chiffres d'affaires paracétamol

Le chiffre d'affaires annuel de paracétamol en Belgique était de 137 à 139 millions €, montants arrondis. Entre 115 et 118 millions € de paracétamol ont été utilisés hors assurance-maladie et les 22 millions restants via l'assurance-maladie. Le Tableau ci-dessous donne ces montants, ainsi qu'un détail sur le type de remboursement de paracétamol. Il s'agit soit d'un remboursement sans limitation (chapitre I) soit soumis à des autorisations délivrées par le médecin conseil de l'organisme assureur (chapitre IV).

Code ATC	Paracétamol en officine publique	Chiffre d'affaires total	Hors assurance-maladie	Via l'assurance-maladie	via l'assurance-maladie sans restrictions	via l'assurance-maladie et autorisation pour douleur chronique
	EURO	A + B + C	A	B + C	B	C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.219.167	3.085.711	133.456	0	133.456
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	15.107.688	733.150	14.374.538	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	101.489.030	93.695.118	7.793.912	5.990.695	1.803.217
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	17.389.399	17.389.399	0	0	0
TOTAL 2017		137.205.284	114.903.378	22.301.906	20.365.233	1.936.673
2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	8.755.430	8.632.860	122.570	0	122.570
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	14.414.221	212.659	14.201.562	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	97.775.047	89.969.059	7.805.988	6.408.486	1.397.503
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	17.826.802	17.826.802	0	0	0
TOTAL 2018		138.842.291	116.712.171	22.130.120	20.610.048	1.520.073

1.2. Volume d'utilisation de paracétamol

Le volume d'utilisation est exprimé en defined daily doses, c'est-à-dire doses journalières (voir Introduction). L'OMS/WHO a défini pour le paracétamol une unité de calcul de 3 grammes que ce soit pour prise orale, rectale ou parentérale. Le nombre de doses journalières de paracétamol en Belgique s'élève entre 183 millions et 188 millions arrondis. L'utilisation hors assurance-maladie était de 141 à 145 millions de doses journalières, tandis que via l'assurance-maladie 41 à 43 millions de doses ont été remboursées. Le Tableau ci-dessous reprend ces données ainsi qu'un détail sur le type de remboursement : sans limitations (chapitre I) ou avec limitations et autorisations de l'organisme assureur (chapitre IV).

Code ATC	Paracétamol en officine publique DDD	Volume total A + B + C	Hors assurance-maladie A	Via l'assurance-maladie B + C	via l'assurance-maladie sans restrictions B	via l'assurance-maladie et autorisation pour douleur chronique C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.928.999	3.704.659	224.340	0	224.340
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	18.189.318	710.831	17.478.486	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	144.887.609	121.194.567	23.693.042	5.990.695	2.244.015
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	15.718.891	15.718.891	0	0	0
TOTAL 2017		182.724.816	141.328.948	41.395.868	20.365.233	2.468.355
2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	11.326.362	11.120.456	205.906	0	205.906
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	17.628.418	16.038	17.612.380	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	143.841.974	118.762.757	25.079.217	6.408.486	1.738.267
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	15.050.735	15.050.735	0	0	0
TOTAL 2018		187.847.488	144.949.986	42.897.502	20.610.048	1.944.173

1.3. Préparation magistrale de paracétamol

Sous les points 1.1. et 1.2. uniquement des spécialités pharmaceutiques à base de paracétamol étaient prises en considération. Sous le point 1.3., des données sur la préparation magistrale de paracétamol sont mentionnées, venant de la base de médicaments Pharmanet pour l'année 2018 en officine publique.

Année 2018

Nombre de préparations magistrales de paracétamol: 77.829

Nombre de modules: 349.145

Nombre de patients uniques: 31.973 patients

Interventions par l'INAMI: 1.143.602 €

Quote-part des patients: 299.334 €.

2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS repris ci-dessous sont à administrer par voie systémique. Des applications topiques d'AINS ne sont donc pas prises en considération.

2.1. Chiffre d'affaires AINS

Le chiffre d'affaires annuel d'AINS en Belgique était de 102 millions € et de 95 millions € arrondis, respectivement pour l'année 2017 et 2018. En majorité, les AINS étaient utilisés via l'assurance-maladie pour plus de 52 millions €. La classe la plus utilisée d'AINS était les dérivés propioniques ; par ordre alphabétique, cette classe contient le dexkétoprofène, l'ibuprofène, kétoprofène, naproxène et oxaprozine. La classe des AINS COX-2 sélectifs est composée, en officine publique, de 2 molécules : célécoxib et étoricoxib ; c'est la seule classe des AINS qui est remboursée après autorisation de l'organisme assureur. Le Tableau ci-dessous en reprend les détails.

Code ATC	AINS en officine publique EURO	Chiffre d'affaires total A + B	hors assurance-maladie A	via l'assurance-maladie B
2017				
M01AB	DERIVES ACETIQUES ¹	18.680.595	1.031.607	17.648.988
M01AC	OXICAMS ²	9.750.719	205.079	9.545.640
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES ³	62.880.293	39.439.574	23.440.719
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS ⁴	5.706.452	3.152.925	2.553.527
M01AX	AUTRES AINS	5.462.003	2.114.113	3.347.890
TOTAL 2017		102.480.062	45.943.297	56.536.765
2018				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	17.763.110	962.237	16.800.873
M01AC	OXICAMS	7.768.947	608.508	7.160.439
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	58.999.845	35.701.442	23.298.403
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	5.198.976	3.312.400	1.886.576
M01AX	AUTRES AINS	4.971.868	1.745.163	3.226.705
TOTAL 2018		94.702.746	42.329.749	52.372.997

2.2. Volume d'utilisation d'AINS

Le volume d'utilisation annuel d'AINS était de 202 et 192 millions de DDD, respectivement en 2017 et 2018. La plus grande partie du volume portait sur une utilisation d'AINS via l'assurance-maladie, chiffre d'au moins 142 millions de DDD.

¹ Les dérivés acétiques et molécules apparentées sont acéclofénac, diclofénac, kétorolac et indométhacine.

² Les oxicams sont méloxicam, piroxicam et ténoxicam.

³ Les dérivés propioniques et molécules apparentées sont dexkétoprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène et oxaprozine.

⁴ Les inhibiteurs COX-2 sélectifs en officine publique sont célécoxib et étoricoxib.

La classe d'AINS la plus utilisée était celle des dérivés propioniques. Le Tableau ci-dessous en reprend les détails.

Code ATC	AINS en officine publique DDD	Volume total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
2017				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	49.034.342	2.809.072	46.225.270
M01AC	OXICAMS	25.268.941	664.463	24.604.478
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	104.639.387	41.142.176	63.497.211
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	10.351.648	5.275.875	5.075.773
M01AX	AUTRES AINS	12.320.091	4.378.777	7.941.314
TOTAL 2017		201.614.409	54.270.363	147.344.046
2018				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	47.902.938	2.449.160	45.453.779
M01AC	OXICAMS	22.563.889	1.340.558	21.223.331
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	98.969.915	35.968.558	63.001.357
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	11.235.826	6.101.598	5.134.228
M01AX	AUTRES AINS	11.252.269	3.642.044	7.610.225
TOTAL 2018		191.924.837	49.501.918	142.422.919

2.3. Préparation magistrale d'acide flufénamique

Sous les points 2.1. et 2.2. uniquement des spécialités pharmaceutiques d'AINS étaient prises en considération. Sous le point 2.3., des données sur la préparation magistrale d'acide flufénamique sont mentionnées, venant de la base de données médicaments Pharmanet pour l'année 2018 en officine publique. L'acide flufénamique n'existe pas en spécialité pour usage oral.

Année 2018

Nombre de préparations magistrales d'acide flufénamique: 49.017

Nombre de modules: 96.222

Nombre de patients uniques: 26.672 patients

Interventions INAMI: 1.125.247 €

Quote-part des patients: 77.654 €.

3. Lidocaïne topique

Les données suivantes concernent l'utilisation de l'anesthésique local lidocaïne délivré par les officines publiques du pays.

Hors assurance-maladie, il s'agit de EMLA (firme Aspen), ROPYDAN (firme Eurocept), XYLOCAINE spray (firme Aspen) et XYLOCAINE pommade (firme Aspen). Il est peu probable que les médicaments précités sont utilisés pour des douleurs chroniques. Pour l'assurance-maladie, il s'agit d'une seule spécialité pharmaceutique, à savoir VERSATIS (firme Grünenthal).

3.1. Chiffre d'affaires de lidocaïne topique

Code ATC	Lidocaïne local en officine publique EURO	Chiffre total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	2.471.957	1.734.488	737.469
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	2.500.012	1.756.400	743.612

3.2. Volume d'utilisation de lidocaïne topique

Code ATC	Lidocaïne local en officine publique DDD	Volume total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	866.662	654.342	212.320
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	1.076.212	862.112	214.100

4. Autres molécules

Il existe quelques molécules qui peuvent également être utilisées pour leur effet analgésique. Ce sont quelques anti-épileptiques et antidépresseurs. Le Tableau les donne pour les officines publiques, sur base de leur remboursement en catégorie B, en se basant sur Pharmanet.

Code ATC	Remboursé en catégorie B en officine publique	2017	2018	2017	2018
		Dépenses INAMI (€)	Dépenses INAMI (€)	Nombre de DDD	Nombre de DDD
N03AF01	prégabaline	1.126.309	1.117.499	2.179.900	2.175.073
N03AX12	gabapentine	3.285.271	3.198.270	3.258.376	3.245.452
N03AX16	carbamazépine	11.739.323	11.734.473	15.395.967	17.503.333
N06AA09	duloxétine	2.825.769	2.144.963	8.947.760	8.022.961
N06AA10	amitriptyline	398.714	435.370	1.105.587	1.204.493
N06AX21	nortriptyline	12.000.930	10.415.875	28.276.287	29.062.727
TOTAL		31.376.317	29.046.450	59.163.875	61.214.039

5. Utilisation hospitalière de capsaïcine

Cette partie concerne l'utilisation de la spécialité QUTENZA (firme Grünenthal) dans les hôpitaux belges. Le principe actif est la capsaïcine dosée à 179 mg par emplâtre et il n'est pas remboursé. L'OMS/WHO n'a pas défini une dose journalière (DDD) ; d'où l'expression de volumes en nombre d'emplâtres par an.

5.1. Chiffre d'affaires de capsaïcine locale

Code ATC	Capsaïcine locale en officine hospitalière EURO		Chiffre d'affaires hors assurance-maladie	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		82.169	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		91.450	

5.2. Volume d'utilisation de capsaïcine locale

Code ATC	Capsaïcine locale en officine hospitalière Nombre d'emplâtres		Volume hors assurance-maladie	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		289	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		322	

6. Conclusion

Le paracétamol et les AINS prennent une place prépondérante en tant qu'analgésiques non opioïdes, exprimés aussi bien en coûts, plus de 230 millions €, qu'en volume avec plus de 375 millions de doses journalières délivrées annuellement en Belgique. Une partie importante est utilisée en dehors de l'assurance-maladie, avec ou sans ordonnance. L'utilisation d'autres molécules est nettement moindre.

7. Abréviations

AINS Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ATC Anatomic-therapeutic-chemical classification of medicines (WHO)

COX Cyclo-oxygenase

DDD Defined daily dose of a medicine (WHO)

INN International non-proprietary name (WHO)

OMS Organisation mondiale de la Santé (WHO)

WHO World Health Organisation

Introduction générale : pharmacologie des analgésiques (paracétamol et AINS)



Algemene inleiding: farmacologie van analgetica (paracetamol en NSAID)

Pharmacologie des analgésiques AINS et Paracétamol

Julien Hanson

Docteur en sciences pharmaceutiques, Pharmacien

Chercheur Qualifié FRS-FNRS

Chargé de Cours Adjoint

Laboratoire de Pharmacologie Moléculaire

GIGA – Molecular Biology of Diseases

Centre Interfacultaire de Recherche sur les Médicaments (CIRM)

Faculté de Médecine

Université de Liège

1. Pharmacologie des AINS

1.1. Rappel historique

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ont pour origine la synthèse et la découverte des propriétés anti-inflammatoire de l'acide acétylsalicylique, commercialisé en 1899 sous le nom d'Aspirine® par la société pharmaceutique Bayer AG (Leverkusen, Allemagne) (1). L'acide acétylsalicylique est un dérivé acétylé de l'acide salicylique (**Fig. 1**), un composé participant aux effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques des préparations à base d'écorce et de feuilles de saule (*Salix alba*) utilisées depuis l'antiquité dans ces indications (1). La modification chimique de l'acide salicylique avait initialement pour but de diminuer ses effets secondaires, notamment les nausées, irritations gastriques et acouphènes (1). Le succès commercial et thérapeutique des préparations à base d'acide acétylsalicylique fut immédiat et a conduit au développement des AINS. La plupart des AINS utilisés aujourd'hui restent chimiquement des dérivés, même lointains, de l'acide acétylsalicylique (ex: Ibuprofène, Diclofénac et Naproxène, **Fig. 1**).

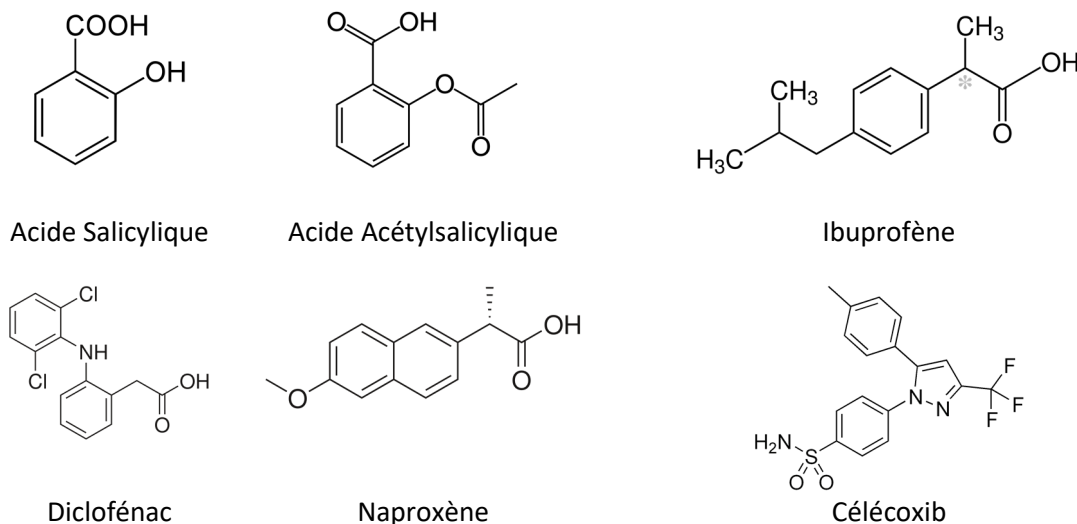


Figure 1. Structure chimique de quelques AINS représentatifs. Les propriétés anti-inflammatoires des Acides Salicylique et Acétylsalicyliques sont relativement faibles. Le célécoxib est un inhibiteur COX-2 sélectif.

1.2. Mécanisme d'action

C'est en 1971 que John R. Vane, un pharmacologue anglais, élucida le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique et par extension des AINS (2). Pour cette découverte majeure, le prix Nobel de médecine lui fut attribué en 1982 (1).

Les AINS inhibent une enzyme, la cyclooxygénase (COX). Celle-ci participe à la synthèse de médiateurs lipidiques, les *prostaglandines* (qui comprennent les prostaglandines, la prostacycline et le thromboxane) qui appartiennent à la famille des *eicosanoïdes* car ils possèdent une structure à 20 atomes de carbones (du grec *eikosi*, 20, **Fig. 2**). L'effet thérapeutique des inhibiteurs de COX est principalement lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La biosynthèse de ces médiateurs pro-inflammatoires débute par la libération d'acides gras essentiels (principalement l'acide arachidonique) par la phospholipase A₂ à partir de phospholipides membranaires. L'acide arachidonique peut ensuite

être transformé en acide epoxyeicosatriénoïque (par la voie des cytochromes ou CYP), en isoprostanes (par l'attaque de radicaux libres), en leukotriènes, lipoxines et acide hydroxyeicosatétraénoïque (par la voie des lipoxygénases ou LOX) ou en prostaglandine H₂ par la voie des COX (Fig. 2) (3).

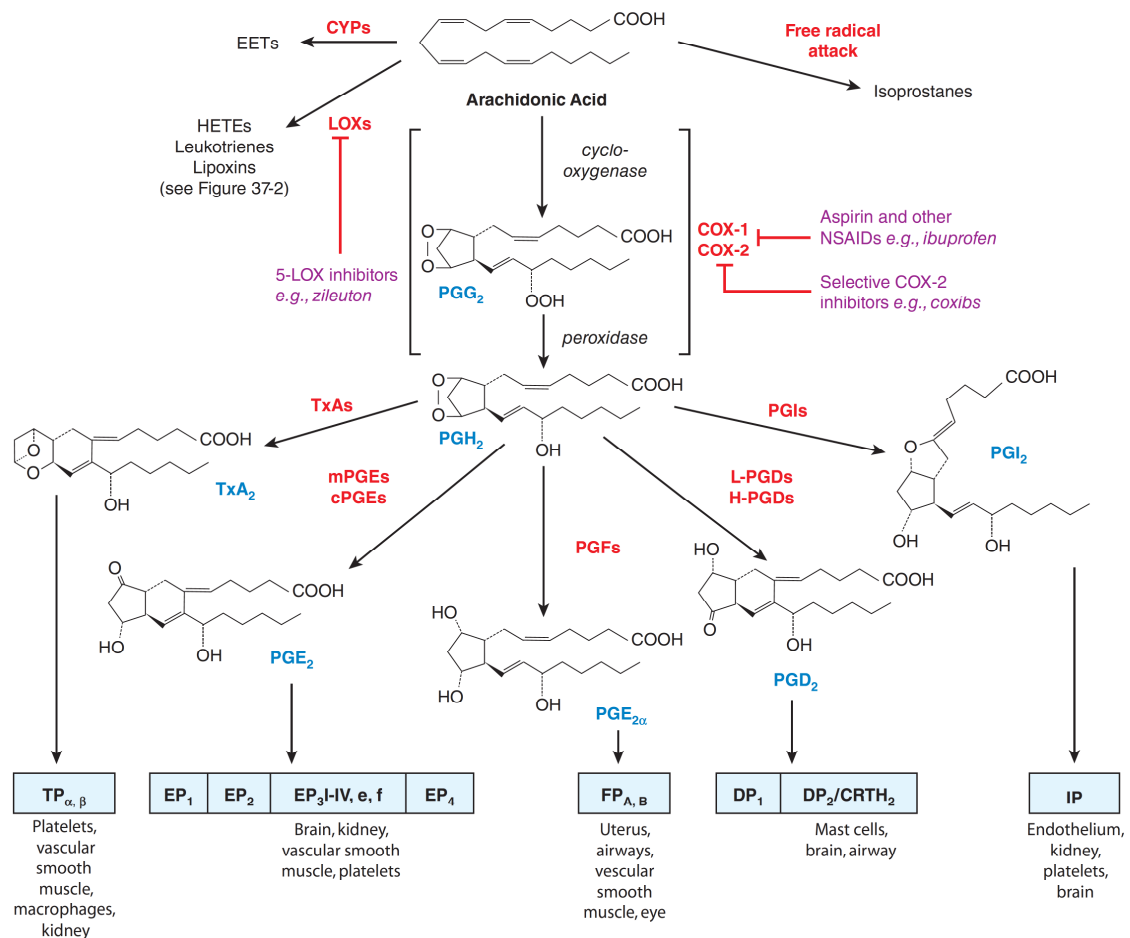


Figure 2. Synthèse des prostaglandines et site d'action des AINS (3).

Le précurseur PGH₂ est ensuite transformé en différents prostanoides par des enzymes spécifiques. La biologie de ces médiateurs est extrêmement diverse et complexe. La spécificité de leurs effets est le résultat de l'expression restreinte des enzymes les produisant et/ou de la présence des récepteurs membranaires spécifiques qui permettent leurs actions.

Les COX sont au nombre de 2 et possèdent des profils d'expression bien spécifiques. De plus, il a été proposé que la COX-1 soit responsable des fonctions physiologiques des prostaglandines qui assurent un fonctionnement normal des organes. Dans ce modèle, la COX-2, au contraire de la COX-1, posséderait un profil d'expression inducible et ne serait mobilisée que dans certaines circonstances telles que la réponse inflammatoire. Ce paradigme simpliste n'est plus considéré comme exact mais a été, durant les années 90, à la base de certaines stratégies thérapeutiques. Celles-ci visaient à développer des AINS plus sûrs, les inhibiteurs COX-2 *Sélectifs*, ce qui ne fut pas sans conséquences au niveau de leur sécurité (voir ci dessous).

En terme de pharmacologie, l'acide acétylsalicylique a pour particularité d'être un inhibiteur irréversible alors que les autres AINS sont des inhibiteurs réversibles des COX.

1.3. Effets secondaires

Les AINS sont des médicaments considérés comme relativement sûrs. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires qui doivent être pris en considérations lors de leur usage.

Les effets indésirables des AINS sont pour la plupart la conséquence de l'inhibition des COX. En effet, les prostanoïdes ne sont pas impliqués uniquement dans les processus inflammatoires et la perception de la douleur mais aussi dans de nombreux processus physiologiques et homéostasiques. Les principaux effets secondaires de la classe des AINS sont listés ci-dessous.

1.3.1. Système gastro-intestinal

La majorité des effets secondaires liés aux AINS concernent la sphère gastro-intestinale (40% des patients) (3). Cela inclut la dyspepsie, les douleurs abdominales, l'anorexie, les nausées et la diarrhée. Des lésions gastriques ou intestinales (hémorragies subépithéliales, érosions, ulcères) peuvent apparaître dans 30-50% des patients après un usage chronique. Des complications plus graves telles que saignement, perforation ou obstructions peuvent apparaître chez 1-2% des usagers réguliers (3). La COX-1 est impliquée dans la protection physiologique de la muqueuse gastrique. C'est une des raisons pour lesquelles les AINS COX-2 sélectifs ont été développés. Ils seraient mieux tolérés à ce niveau mais ne montrent pas d'améliorations de l'efficacité (3).

1.3.2. Système cardiovasculaire

Tous les AINS augmentent, à des degrés divers, le risque de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, thromboses, AVC) (4). Cet effet est la conséquence de la perturbation de l'homéostasie des plaquettes, dont l'activation est régulée par certains prostanoïdes. En effet, la prostacycline inhibe l'activation plaquettaire et est produite par la COX-2 présente de manière constitutive au niveau de l'endothélium vasculaire (5). Le thromboxane est un puissant activateur de l'agrégation plaquettaire et est produite par la COX-1 directement par celles-ci. C'est la perturbation de cet équilibre thromboxane/prostacycline qui explique la survenue des accidents vasculaires chez les patients traités par des AINS, en particulier les COX-2 sélectifs (5). La prise d'acide acétylsalicylique à faibles dose permet de diminuer le risque thrombo-embolique par inhibition irréversible de la COX-1 plaquettaire qui ne peut être renouvelée car elles sont dépourvue de la capacité de synthétiser de nouvelles protéines, n'ayant pas de noyaux (3). En usage chronique, le naproxène présente une incidence moindre de survenue d'accidents cardio-vasculaires (4).

1.3.3. Toxicité rénale des AINS

Les prostaglandines sont particulièrement importantes dans la physiologie rénale. C'est pourquoi l'inhibition des COX peut perturber certaines fonctions à ce niveau. 5% des patients traités par des AINS peuvent développer une hypertension (3). La COX-2 étant présente de manière constitutive au niveau rénal, les AINS COX-2 sélectifs présentent un risque accru d'hypertension, ce qui contribue à leur profil négatif d'un point de vue de la survenue d'accidents cardio-vasculaires (3).

De plus, les AINS peuvent provoquer une néphropathie aux analgésiques qui se caractérise par une insuffisance rénale progressive (3).

1.4. Aspects de sécurité des AINS dans le traitement de la douleur chronique.

Dans le cadre du traitement de la douleur chronique par des AINS, il faut d'abord considérer le rapport bénéfice/risque d'une part et l'amélioration réelle de la qualité de vie au regard des effets secondaires. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser la plus petite dose d'AINS pour la période de temps la plus courte possible (4)–(6).

La présence de pathologies sous-jacentes est un élément qui peut aggraver la survenue d'effets secondaires (patients souffrants d'affections rénales, cardiovasculaires ou gastro-intestinales). Celles-ci doivent être évaluées en conséquence.

Si il existe des risques d'effets secondaires ou en présence d'effets secondaires, une application topique peut être préférée (6). Pour la prise orale, le naproxène présente moins de risques au niveau cardio-vasculaire mais plus de risques au niveau gastro-intestinal (6). En cas de risques accrus, les doses d'AINS (ibuprofène, diclofénac) peuvent également être réduites. Les AINS COX-2 sélectifs doivent être évités étant donné les effets au niveau cardio-vasculaires (Infarctus du myocarde, thromboses, AVC). Ces problèmes peuvent être corrigés par la prise d'acide acétylsalicylique à faible dose mais avec en contre partie l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux.

Les effets délétères des AINS sur la muqueuse gastrique en particulier peuvent être prévenus par des traitements antiacides (Anti-H₂ et/ou inhibiteurs de la pompe à proton). Au niveau gastro-intestinal, c'est l'ibuprofène à faible dose qui induit le moins de risques (6).

Chez les femmes enceintes, les AINS sont contre-indiqués mais peuvent éventuellement être utilisés durant le premier trimestre si nécessaire. La prise d'ibuprofène et de diclofénac est compatible avec l'allaitement maternel (6).

La survenue d'effets secondaires en cas de prise d'AINS augmente avec l'âge. Chez ces patients, notamment en cas de pathologie sous-jacente (insuffisance rénale ou hépatique) ou de risques élevés, une application topique ou des doses réduites doivent être envisagés (6).

2. Pharmacologie du paracétamol

2.1. Rappel historique

Les propriétés analgésiques et antipyrétiques du paracétamol ont été découvertes par le pharmacologue allemand Joseph von Mering à la fin du XIX^{ème} siècle (9). A cette époque, l'idée était de diminuer la toxicité de l'acétanilide dont les propriétés thérapeutiques avaient été découvertes de manière fortuite peu de temps auparavant. Dans ce cadre, la phénacétine et le paracétamol ont été testés et possédaient un profil analgésique et antipyrétique similaire, la phénacétine semblant alors, à tort, moins toxique. Dans les années 40, les propriétés du paracétamol ont été "redécouvertes" par les biochimistes américains Julius Axelrod et Bernard Brodie. Ceux-ci démontrèrent que la phénacétine et l'acétanilide étaient métabolisées en paracétamol et que c'était celui-ci qui produisait les effets thérapeutiques recherchés (10). Aujourd'hui, l'acétanilide et la phénacétine ne sont plus utilisées en raison de leur toxicité et le paracétamol est devenu une molécule essentielle dans l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter la douleur.

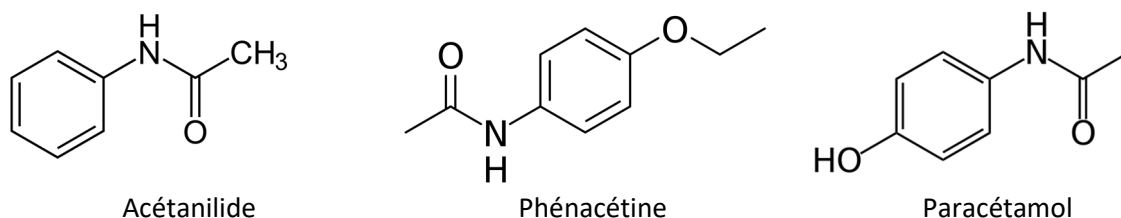


Figure 3. Structure Chimique des analgésiques et antipyrétiques de la classe des *Anilines*.

2.2. Mécanisme d'action

Malgré une utilisation très répandue du paracétamol, son mode d'action reste inconnu. Il est généralement admis que le paracétamol n'est pas un inhibiteur direct des COX et que c'est la raison pour laquelle il n'a pas d'effet significatif sur l'inflammation (3). Son action analgésique semble être liée indirectement à l'activité des COX au niveau cérébral. En 2002, certains auteurs proposèrent que le paracétamol agissait de manière sélective et spécifique sur une troisième isoforme de la COX (COX-3) (11) exprimée au niveau du cerveau. Cependant, cette découverte a été réfutée ultérieurement (12), (13). D'autres théories ont été avancées, par exemple un effet sur le système cannabinoïde (10) ou sur la COX-2 (13), sans toutefois faire l'objet d'un large consensus au sein de la communauté scientifique.

2.3. Effets secondaires

Le paracétamol est une molécule relativement sûre mais qui nécessite quelques précautions car elle peut induire en cas de surdosage des hépatites fulminantes parfois mortelles (3), (10). La survenue de cet effet secondaire aux doses thérapeutiques est extrêmement rare. Le mécanisme de ce phénomène est bien compris et est la conséquence du métabolisme du paracétamol. En effet, ce dernier est transformé, par le cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2E1), en NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) qui est toxique pour le foie et peut provoquer des lésions irréversibles. L'antidote de référence est la N-acétylcystéine qui promeut la production de glutathion qui permet d'éliminer le NAPQI (3), (10).

2.4. Aspects de sécurité du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique.

Étant donné la toxicité relative du paracétamol, la dose maximale par jour doit être limitée à 4g (3). Lors d'un traitement chronique durant une période de plus d'un mois, cette dose maximale doit être abaissée à 2,5-3g/jours (6), (7). Chez les patients à risques de dommages hépatiques, la dose peut être éventuellement adaptée à 2g/jours, voire 1,5g si plusieurs facteurs de risques sont présents (6). Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique la dose recommandée est de 2g/jours (8)

Le paracétamol ne pose pas de problèmes particuliers au niveau rénal et cardiovasculaire. Il n'y a pas de contre-indications absolues chez la femme enceinte. Chez les adolescents et les enfants, la dose maximale doit être adaptée.

Chez les patients âgés, la dose maximale peut éventuellement être réduite à 2g/jours (1,5g si il existe des facteurs de risques d'atteinte hépatique) (6).

3. Références

1. Montinari, M. R., Minelli, S. & De Caterina, R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. **2019**. *Vascular Pharmacology*. 113, 1–8.
2. Vane, J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. **1971**. *Nature New Biology*. 231, 232–235.
3. Grosser, T., Smyth, E. M. & FitzGerald, G. A. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. (2018). in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 685–709.
4. Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., *et al.* Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. **2006**. *BMJ*. 332, 1302–8.
5. Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., *et al.* Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. **2002**. *Science*. 296, 539–41.

6. De Jong, L., Janssen, P., Keizer, D., *et al.* NHG-Standaard Pijn. **2018**. *NHG*.
7. Henrard, G., Cordyn, S., Chaspierre, A., *et al.* Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. **2017**. *EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn (WOREL)*.
8. DOH. Pharmacological management of cancer pain in adults. **2015**. *National Clinical Guideline*.
9. von Mering, J. Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica. **1893**. *Ther. Monatsch.* 7, 577–587.
10. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., *et al.* Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. **2006**. *CNS Drug Reviews*. 12, 250–275.
11. Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **2002**. *PNAS*. 99, 13926–13931.
12. Kis, B., Snipes, J. A. & Busija, D. W. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. **2005**. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 315, 1–7.
13. Graham, G. G. & Scott, K. F. Mechanism of Action of Paracetamol. **2005**. *American Journal of Therapeutics*. 12, 46–55.

Algemene inleiding: farmacologie van niet-analgetica gebruikt in de pijnbestrijding



Introduction générale : pharmacologie des non-analgésiques utilisés dans le soulagement de la douleur

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Bart Morlion, KUL

RIZIV Consensus-conferentie 5 december 2019

Het rationeel gebruik van de niet-opioïde analgetica bij chronische pijn.

Commentaar van de deskundige over de farmacologie van niet-analgetica gebruikt in pijnbestrijding.

Prof. Dr. Bart Morlion
Kliniekhoofd Anesthesiologie-Algologie
Coördinator Leuvens Algologisch Centrum, UZ Leuven
Deeltijds Hoofddocent, KU Leuven
Voorzitter European Pain Federation EFIC®
e-mail: *Bart.morlion@uzleuven.be*

1. Vraag van de jury: Wat is de definitie van chronische pijn?

1.1. Deze vraag werd uitvoerig toegelicht in het kader van de consensus-conferentie over het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn. (1) Ondanks deze duidelijke toelichting merken pijnspecialisten dagelijks op dat het concept van chronische pijn slechts moeizaam doordringt bij zorgverleners. Dit is nog schrijnender bij het algemene publiek. Daarom is het zinvol dit opnieuw uitvoerig toe te lichten.

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 éénduidige 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". (2) 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 multidimensionaal biopsychosociaal 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.". (3) De vertaling naar het Nederlands van het woord "distressing" is niet zo éénduidig 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". Deze 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. Zeer recent heeft de "Definition of Pain Taskforce van IASP" een aanpassing van de definitie van pijn voorgesteld en is een brede consultatieronde gestart: "*Pain is an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury.*"(4) In het Nederlands: "*Pijn is een aversieve sensorische en emotionele ervaring die typisch veroorzaakt wordt door, of lijkt op actuele of mogelijke weefselschade. Dit voorstel is echter begin november 2019 nog niet goedgekeurd.*"

De toelichting van de werkgroep bevat volgende elementen:

- Pijn is altijd een subjectieve ervaring die in meer of mindere mate beïnvloed wordt door biologische, psychologische, en sociale factoren.
- Pijn en nocicepsis zijn verschillende fenomenen: de ervaring van pijn kan niet gereduceerd worden tot activiteit in nociceptieve paden.
- Via hun levenservaringen leren individuen het concept pijn en haar toepassingen.
- De persoonlijke rapportage van een ervaring als pijnlijk moet geaccepteerd en gerespecteerd worden.
- Alhoewel pijn meestal een adaptieve rol heeft, kan het nadelige effecten hebben op functie, sociaal en psychologisch welzijn.
- Verbale beschrijving is slechts één van meerdere gedragingen om pijn uit te drukken; de onmogelijkheid om te communiceren sluit niet uit dat een mens of dier geen pijn ervaart.

1.2. Chronische pijn wordt gedefinieerd als “Pijn die langer dan 3 maanden bestaat”. (2) 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”. (2) 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 comorbiditeit zoals onder andere slaapstoornissen, vermoeidheid en gemoedsstoornissen. Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (5)

Daarom pleit de Europese Pijnfederatie om chronische pijn als een “disease in its own right” te beschouwen. (6)

Chronische pijn is tot op heden nauwelijks gedocumenteerd in de huidige ziekteclassificaties, zoals de ICD 9 en 10. Daarom werd onder impuls van de wetenschappelijke pijnorganisaties in de ICD-11 versie een nieuwe classificatie van chronische pijnsyndromen voorgesteld. De WGO keurde de ICD-11, inclusief de nieuwe classificatie van chronische pijn, goed op 25 mei 2019.

Inclusie van chronische pijn in de ICD-11 zal in de toekomst tot een betere registratie leiden en waardevolle epidemiologische gegevens leveren. (7)

De ICD-11 definieert chronische pijn als “**persisterende of terugkerende pijn die langer dan 3 maanden duurt**” en onderscheidt volgende types chronische pijn. (8)

MG30 Chronische pijn

MG30.0 Chronische primaire pijn

MG30.1 Chronische kanker-gerelateerde pijn

MG30.2 Chronische post-chirurgische en posttraumatische pijn

MG30.3 Chronische secundaire musculoskeletale pijn

MG30.4 Chronische secundaire viscerale pijn

MG30.5 Chronische neuropathische pijn

MG30.6 Chronische secundaire hoofdpijn of orofaciale pijn

MG30.Y Andere gespecificeerde chronische pijn

MG30.Z Chronische pijn, niet-gespecificeerd

De gekozen terminologie is helder en zelf verklarend, met uitzondering van chronisch primaire pijn. Hieronder vallen nociplastische pijnsyndromen zoals fibromyalgie, maar ook de meeste vormen van chronische lage rugpijn. In deze classificatie kunnen ook meerdere types pijn gecodeerd worden en worden 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.

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 (vb. musculoskeletaal, visceraal), aandoeningen (vb. kankerpijn, niet-kankerpijn) of medische behandelingen (vb. postoperatief, postchemotherapie).

Vanuit mechanistisch standpunt kunnen drie pijntypes onderscheiden worden: nociceptieve, neuropathische en nociplastische pijn. (5)

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 afkomstig uit 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 waarschuwingproces. Typische voorbeelden van zenuwpijn zijn een brandende pijn na het doormaken van gordelroos, pijnlijk brandende voeten bij diabetici, aanrakingspijn na een ongeval of een operatie, blijvende ischiaspijn na een discusshernia, 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 en 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”. (9) 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 hele 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.

2. Algemene commentaren

2.1. Terminologie en indeling van pijnstillers.

De titel “niet-analgetica” is ongebruikelijk, verwarrend en wordt best niet verder gebruikt in de schriftelijke weerslag van de consensus-conferentie. De term analgetica stamt af van de Griekse woorden “an” en “algos” en betekent letterlijk “tegen pijn”. Bijgevolg betekent “niet-analgetica” dus: middelen die niet werken tegen pijn. Alternatief kan de term “niet-klassieke analgetica” voor meer

duidelijkheid zorgen. Iedereen kent paracetamol en ibuprofen als pijnstillers, maar amitriptyline wordt niet beschouwd als een klassieke pijnstiller.

De meeste klinische tekstboeken delen pijnstillers in op basis van de trapladder van de Wereld Gezondheidsorganisatie, de zogenaamde "WHO Stepladder". Trap 1 bevat niet-opioïde analgetica, trap II de zwakke opioïden en trap III de sterke opioïden. Indien nodig worden "adjuvantia" en "co-analgetica" geassocieerd. Deze indeling is dus gebaseerd op een onkritische toepassing en generalisatie van de WHO-trapladder voor kankerpijn in richtlijnen voor pijn, zoals reeds vermeld als commentaar in de consensus rond het verantwoord gebruik van opioïden. De principes van deze WHO-trapladder zijn zinvol voor pijncontrole in de symptomgerichte palliatie en bij terminale patiënten, maar werden onkritisch gekopieerd in de richtlijnen voor de behandeling van de meest uiteenlopende pijnsyndromen, zowel acute en chronische. De keuze van de trappen is uitsluitend gebaseerd op de pijnintensiteit, nauwelijks op het pijnmechanisme en helemaal niet op functionaliteit. De WHO-richtlijn is minder bruikbaar voor algemene chronische pijnbestrijding en draagt het risico tot overmatig gebruik van sterke opioïden. De term "adjuvantia" geeft ook de indruk dat deze groep van farmaca met intrinsieke analgetische activiteit enkel zinvol zouden zijn indien ze bij de trappen, waaronder sterke opioïden, zouden bijgevoegd worden. Daarom wordt deze terminologie en classificatie, die sterk ingeburgerd is in de palliatieve zorg, best verlaten.

Voor onderwijsdoeleinden wordt in de klinische farmacologie de volgende pragmatische en heldere classificatie gehanteerd. (10)

1. Niet-opioïde analgetica: dempen de pijnsensatie door interferentie met het ontstaan van de pijnprikkel ter hoogte van perifere nociceptieve zenuwuiteinden en centrale nociceptieve processen, maar zonder de typische interferentie met opioïdreceptoren. Deze pijnstillers zijn gekend als "typische" of "klassieke" pijnstillers zoals paracetamol en NSAIDs.
2. Opioïde analgetica: dempen de pijnsensatie en, zelfs in sterkere mate, de reacties op pijnsensatie; hun werkingsmechanisme situeert zich in meerdere gebieden van het CZS. Deze sterke pijnstillers werken farmacodynamisch hoofdzakelijk door interferentie met opioïdreceptoren.
3. Atypische analgetica: behoren niet tot de eerste 2 categorieën maar hebben specifieke directe en indirecte pijnstillende werkingsmechanismen. Deze heterogene groep analgetica wordt aangewend bij specifieke chronische pijnsyndromen zoals neuropathische pijn (bv. tricyclische antidepressiva), migraine (bv. triptanen) en trigeminusneuralgie (bv. carbamazepine). Volgens de WHO-trapladder worden dit "adjuvantia" genoemd. Atypische analgetica die gebruikt worden voor de behandeling van neuropathische pijn worden ook wel "antineuropathica" genoemd. In de functionele gastroenterologie vond de term "neuromodulatoren" de laatste jaren ingang. (11) Verschillende "atypische analgetica" vallen onder de categorie van neuromodulatoren.
4. Lokale anesthetica: stoffen die de zenuwgeleiding blokkeren.

Toch volstaan deze classificatiesystemen onvoldoende. De laatste decennia werd een belangrijke vooruitgang geboekt in het onderzoek van nociceptieve mechanismen op cellulair, synaptisch en moleculair niveau. Op basis hiervan werden talrijke nieuwe targets geïdentificeerd, niet enkel voor de

ontwikkeling van nieuwe pijnstillers, maar ook voor het verklaren van de antinociceptieve werkingsmechanismen van bestaande “atypische” analgetica.

Verschillende auteurs hebben daarom alternatieve classificatiesystemen voor analgetica voorgesteld om tegemoet te komen aan deze nieuwe kennis.

Recente taxonomie richt zich meer op specifieke “targets” in de nociceptieve processen. Lussier en Beaulieu stelden in 2010 de volgende classificatie voor: (1) anti-nociceptieve analgetica, (2) anti-hyperalgesica, (3) modulators van de descenderende inhibitie of excitatie en (4) modulators van perifere transmissie/sensitisatie. (12)

Classification of analgesics by Lussier et Beaulieu (12)

- *Anti-nociceptive analgesics*
 - *Non-opioids (paracetamol, NSAIDs) and opioids*
- *Anti-hyperalgesics*
 - *NMDA antagonists, Gabapentinoids, Nefopam, COXIBs, NO*
- *Modulators of descending inhibition and descending excitation*
 - *Tricyclic antidepressants, SNRI*
- *Modulators of peripheral transmission and peripheral sensitization*
 - *Lidocain, Capsaicin, Carbamazepine*
- *Mixed actions*
 - *Tramadol*

2.2. Belang van identificatie van “responders” bij de farmacotherapie van pijn met atypische analgetica.

Vele atypische analgetica werden historisch onvoldoende methodologisch correct onderzocht in grote dubbel-blind gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoek. Meestal handelt het zich hierbij om oudere goedkope geneesmiddelen of voedsel-supplementen waarin de farmaceutische industrie niet meer investeert en geen publieke middelen ingezet worden voor degelijk onderzoek. In meta-analyses en systematisch literatuuronderzoek scoren vele atypische analgetica zeer zwak in werkzaamheid en kan nauwelijks een verschil met placebo vastgesteld worden. De kwaliteit van de evidentie is meestal zeer laag. Ook indien statistisch significante verschillen vastgesteld kunnen worden hebben vele atypische analgetica relatief hoge Number Needed to Treat (NNT).

Bij acute pijn bewegen de NNTs zich tussen 1,5 en 2,5. (13) Bij chronische pijn is de werkzaamheid van farmaca beduidend lager dan bij acute pijn en bewegen zich de NNTs tussen 4 en 8 en zelfs hoger.

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. Farmacotherapie is slechts een onderdeel van deze strategie.

De gepubliceerde resultaten van chronische pijnstudies zijn meestal erg ontvondend. Inderdaad, de meeste meta-analyses die pijnstillers onderzoeken melden slechts een gemiddelde verbetering in de pijnintensiteit, variërend van minder dan 10 tot ongeveer 20 mm (op een schaal van 0-100 mm) versus placebo. Meer nog, slechts minder dan de helft van de patiënten die het actieve geneesmiddel kregen toegediend rapporteren meer dan 50 % vermindering vergeleken met de pijnintensiteit bij start van de studie. Wat is uiteindelijk de klinische relevantie van een statistisch relevante pijndaling van 10

mm? Het antwoord hierop is niet eenduidig. Dit is echter typisch voor alle therapievormen bij chronische pijn, niet enkel bij farmacologische behandeling.

Zoals reeds vermeld is vanuit mechanistisch standpunt 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. Farmacotherapie is slechts een onderdeel van deze strategie.

Studies die de werkzaamheid van geneesmiddelen voor pijn onderzoeken worden meestal door de farmaceutische industrie opgezet voor registratiedoeleinden. Met dit doel voor ogen worden gegevens verzameld rond kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. De statistische parameters worden voor de start van de studie bepaald en wordt de grootte van de steekproef vastgelegd.

Registratiestudies van pijnstillers rapporteren gewoonlijk de werkzaamheid (pijnintensiteit en pijnverlichting) in de vorm van gemiddelde waarden in de behandelingsgroepen.

De bruikbaarheid van deze benadering is echter beperkt, omdat de verdeling van pijnintensiteit en pijnverlichting bij patiënten vaak niet normaal verdeeld is en de waarden zeer verspreid zijn (skewed). Als je enkel naar de gemiddelde waarden kijkt wordt het snel duidelijk dat de meeste pijnstudies geen of slechts beperkte verschillen tussen de behandelgroepen en controlegroepen kunnen aantonen. Maar als je de gegevens van individuele patiënten bekijkt wordt het duidelijk dat deze doorgaans een goede of slechte pijnverlichting ervaren. Het antwoord is dus vaak “bimodaal”. (14) Dit gegeven is niet terug te vinden als je enkel naar gemiddelde waarden in de behandelgroepen kijkt. Met andere woorden, groepsgemiddelden geven slechts de ervaring van weinige patiënten in pijnstudies weer. Dit heeft tot gevolg dat mogelijks goed werkzame geneesmiddelen voor individuele patiënten de markt niet bereiken. Anderzijds worden in vele richtlijnen pijnstillers als eerste keuze aanbevolen waar nauwelijks evidentie over werkzaamheid rond bestaat (bv. paracetamol). Meerdere onderzoekers pleiten voor het rapporteren van “responder rates” in pijnstudies om de echte waarde van de therapie te beoordelen. Een praktisch gevolg is dat vooral in chronische pijnbehandeling de individuele respons goed beoordeeld moet worden. Sommige middelen met beperkte bewijskracht moeten toch beschikbaar blijven voor die patiënten die onvoldoende reageren op de geneesmiddelen die als eerste-lijn aanbevolen worden. Het testen en voorschrijven van sommige geneesmiddelen (vb. ketamine, lidocaïne intraveneus, cannabinoïden) wordt best voorbehouden aan artsen die de nodige expertise hebben.

Bijgevolg is het identificeren van een “responder” relevant voor de individuele patiënt. Dit kan mogelijks voldoende pijnstilling geven, een verbetering het functioneren en kwaliteit van leven. Deze grondige selectie is vooral de taak van een pijnspecialist.

Dit geldt ook voor de relatief verwaarloosde strategie van de topicale therapie en het gebruik van voedingssupplementen, specerijen (vb. capsaïcine, curcumine) en kruiden (vb. pepermunt). Gezien het hogere veiligheidsprofiel van topicale analgetica in vergelijking met systemische analgetica is een breder gebruik als “no-harm” therapie aan te bevelen.

De laatste jaren is er een verhoogde aandacht in de media en in de politiek rond het gebruik van cannabis en cannabis-gebaseerde geneesmiddelen. Literatuuroverzicht toont dat de werkzaamheid bij chronische pijn hoogstens zwak is en dan ook nog enkel in heel specifieke klinische situaties. Derhalve kunnen cannabinoïden niet aanbevolen worden in de eerste lijn behandeling van chronische pijn. Nochtans kunnen individuele proeftherapieën zinvol zijn bij patiënten met neuropathische pijn die niet

op standaardtherapie reageren. In dat geval zijn enkele algemene principes die van belang zijn bij het voorschrijven van opioïden ook onverminderd geldig voor cannabis. Omwille van de complexiteit en individualiteit van chronische pijn moet het opstarten van een cannabinoïd 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 bijwerkingen, inclusief verslavingsrisico ingeschat worden en heldere patiënten informatie over de voor- en nadelen gegeven worden. Bij de opvolging moet telkens opnieuw een risico-baten analyse doorgevoerd worden en dienen bijwerkingen behandeld te worden. (16) De plaatsbepaling van cannabinoïden in multimodale behandelstrategieën is een enorme methodologische uitdaging en dit verklaart waarom dit niet op populatieniveau bepaald kan worden: hier primeert individuele zorg.

Conclusie:

In de behandeling van chronische pijn is farmacotherapie slechts een onderdeel van een multimodale aanpak. Het gebruik van “atypische analgetica” kan op basis van de literatuur slechts bij specifieke pijnsyndromen aanbevolen worden, maar dit betekent niet dat zij geen plaats hebben in de individuele zorg van patiënten met chronische pijn.

Referenties

1. https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf
Accessed 1 Nov 2019
2. 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.
3. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
4. <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218> Accessed 4 Nov 2019.
5. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
6. <https://europeanpainfederation.org/wp-content/uploads/2018/10/EFIC-The-first-20-years-Erdine-Kress.pdf> accessed 1 Nov 2019
7. 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.
8. <https://icd.who.int/dev11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1581976053>.
Accessed 1 Nov 2019.
9. 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.
10. Casteels M, de Hoon J, De Nys K, Morlion B, Ulens C, Vankelecom H. *Cursus Klinische farmacologie Deel 3*, KU Leuven 2019: 81

11. Hans Törnblom & Douglas A. Drossman Current Gastroenterology Reports (2018) 20: 58
12. Lussier L, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. In: Beaulieu P, Lussier L, Porreca F, Dickenson A, editors. Pharmacology of Pain. Seattle: IASP Press; 2010.
13. Oxford league table of analgesics in acute pain. Available at: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. Accessed September 2019.
14. Moore et al. Duloxetine use in chronic painful conditions – individual patient data responder analysis. Eur J Pain 18 (2014) 67–75
15. Moore RA1, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. Br J Anaesth. 2013 Jul;111(1):38-45. doi: 10.1093/bja/aet126.
16. Hauser W. et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management Eur J Pain. 2018;22:1547–1564

Efficacité réelle et effets secondaires :
Paracétamol, associations avec paracétamol,
AINS, acide acétylsalicylique



Doeltreffendheid en ongewenste effecten:
Paracetamol, associaties met paracetamol,
NSAID, acetylsalicylzuur

Efficacité réelle et effets secondaires.

Paracétamol, associations avec Paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique

Docteur Dominique Libbrecht
Chef de clinique
Service d'Anesthésie-Réanimation
Centre Interdisciplinaire d'Algologie
CHU Liège
Université de Liège

1. Rappels

1.1. Physiopathologie de la douleur

La douleur chronique doit être appréhendée selon un modèle biopsychosocial.

Sur le plan somatique, différentes étiologies peuvent être intriquées : excès de nociception, composante neuropathique, composante nociplastique (par exemple la fibromyalgie).

Un diagnostic précis permettra une prise en charge optimale.

Néanmoins, devant une douleur particulière en clinique il n'est pas toujours évident de reconnaître les mécanismes physiopathologiques qui l'ont générée ; ainsi une douleur rhumatologique, au départ par excès de nociception, pourra avoir une composante neuropathique en cas de déformation articulaire importante avec lésion des nocicepteurs, puis induire une sensibilisation centrale.

Cette sensibilisation centrale pourra expliquer un échec thérapeutique si elle n'est pas prise en charge de façon adéquate.

1.2. Traitement de la douleur chronique

La prise en charge de la douleur chronique doit être multimodale.

Le traitement pharmacologique ne représente qu'une des facettes de cette prise en charge.

Pour un maximum d'efficacité, il sera associé à une prise en charge physique (revalidation), psychologique et sociale.

Chaque prescription de médicament devrait être précédée d'une évaluation psychologique afin d'éviter une escalade thérapeutique lorsque la composante émotionnelle est importante.

1.3. Classification des antalgiques

Il y a 30 ans, les analgésiques étaient classés en antalgiques « périphériques » (Paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique) et « centraux » (opioïdes).

Depuis, une meilleure compréhension des mécanismes d'action a modifié cette classification.

En 1986, l'organisation mondiale de la santé (OMS) avait classé les antalgiques selon 3 paliers pour une prise en charge optimale de la douleur cancéreuse (par excès de nociception) suivant son intensité (légère, moyenne, sévère).

En 1997 sont apparues des classes thérapeutiques (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts) et des adjuvants ont été ajoutés à chaque palier pour soulager la composante neuropathique de la douleur.

Par extrapolation, les douleurs chroniques non cancéreuses ont été prises en charge selon le même arbre décisionnel, mais les paliers de l'OMS n'ont pas été validés pour l'approche des douleurs chroniques non cancéreuses .

Ces paliers de l'OMS avaient certes un rôle éducatif pour permettre un meilleur contrôle de la douleur, mais cette classification ne tenait pas compte de la physiopathologie de la douleur.

En 2010, une nouvelle classification des antalgiques a été proposée par Pierre Beaulieu et David Lussier (1) ; les antalgiques sont répertoriés suivant leur mécanisme d'action (tableau 1).

Cette approche permet au médecin de traiter la douleur selon la réalité clinique ; elle évite une escalade thérapeutique avec des médicaments puissants (opioïdes), mais elle n'est pas encore utilisée couramment.

Antalgiques anti-nociceptifs
Non opioïdes (paracétamol, AINS)
Opioïdes
Cannabinoïdes
Anti-hyperalgiques
Antagonistes NMDA (Kétamine)
Gabapentinoïdes (gabapentine, pregabaline)
Levetiracetam
Lamotrigine
Nefopam
NO
Coxibs
Modulateurs des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants
Antidépresseurs tricycliques
SNRIs
SSRIs
α 2agonistes adrénergiques
Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique
Anesthésiques locaux
Carbamazepine
Oxcarbazepine
Topiramate
Mixtes : antalgiques anti-nociceptifs et modulateurs des contrôles inhibiteurs/excitateurs descendants
Tramadol
Tapentadol
Autres
Calcitonine
Biphosphonates

Tableau 1 : Taxonomie des analgésiques (adapté de la classification de Beaulieu et Lussier)

Depuis les travaux de Kehlet en 1989 (2) sur les douleurs aiguës postopératoires, une analgésie pharmacologique multimodale est proposée. Les associations médicamenteuses ont notamment pour but une épargne d'analgésiques opioïdes intéressante en cas de douleurs chroniques vu le risque de l'utilisation des opioïdes de manière prolongée.

1.4. Modalités de prescription d'un traitement antalgique

En cas de douleur chronique, le traitement sera administré à heures fixes en respectant les intervalles de prise liés à la demi-vie des médicaments (3), et ce afin de se trouver dans un corridor analgésique qui permettra d'améliorer la qualité de l'analgésie en conservant des taux plasmatiques fixes.

Le choix du traitement antalgique sera guidé par l'intensité de la douleur, son étiologie, et tiendra compte de l'âge du patient, de ses capacités métaboliques, de ses pathologies (contre-indications à l'utilisation de certains médicaments) et des traitements concomitants.

Les précautions d'emploi et les effets secondaires seront signifiés au patient.

Par la suite, la douleur sera réévaluée non seulement au niveau de son intensité, mais surtout au niveau de son impact sur la qualité de vie (travail, vie sociale, vie familiale, sommeil). Le traitement antalgique sera éventuellement arrêté ou modifié.

La forme orale (qui est celle préférée par plus de 80 % des patients) sera privilégiée chez le patient ne souffrant pas de trouble de déglutition (facilité d'utilisation, coût).

Les formes injectables seront évitées en cas de douleur chronique.

2. Efficacité réelle des antalgiques

2.1. Recommandations des sociétés scientifiques

Différentes sociétés scientifiques ont émis des directives quant à l'utilisation des antalgiques non opioïdes en s'appuyant sur des études cliniques.

La plupart de ces études comparent un antalgique par rapport à un placebo ou comparent les effets bénéfiques et secondaires d'une molécule par rapport à une autre.

La plupart des études cliniques sont réalisées sur des périodes courtes de quelques semaines à quelques mois ; elles ne correspondent pas à la réalité clinique où les patients sont suivis pendant des dizaines d'années parfois.

La plupart des études sur les douleurs chroniques arthrosiques incluent des patients souffrant d'arthrose de hanche ou de genou. En cas d'arthrose sévère avec impotence fonctionnelle, le patient subira probablement une chirurgie avec mise en place d'une prothèse qui le soulagera (ou pas) de sa douleur et qui pourra améliorer sa qualité de vie, mais qu'en est-il des autres douleurs liées à de l'arthrose des doigts, des pieds, du dos ... ?

Les critères d'inclusion dans certaines études sont parfois tellement stricts que les patients étudiés ne ressemblent pas à la majorité des patients qui nous consultent.

En pratique clinique, il existe donc une diversité de patients bien plus grande que celle relatée dans les études cliniques.

Il serait donc intéressant de réaliser des études cliniques au long cours portant sur des suivis prolongés et des associations médicamenteuses, ce qui reflèterait davantage la pratique clinique.

2.2. Le Paracétamol

Le Paracétamol a montré son efficacité dans de nombreuses douleurs chroniques par excès de nociception (douleur cancéreuse et non cancéreuse). Il n'est pas recommandé dans la douleur neuropathique ni dans la fibromyalgie.

Etant donné sa bonne tolérance, il est donc le traitement de premier choix pour toute douleur chronique par excès de nociception chez l'adulte.

Il est primordial de respecter la dose maximale journalière de 3 à 4 grammes par jour chez l'adulte pour éviter les atteintes hépatiques.

En cas d'usage prolongé, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2,5 grammes.

Il permet une épargne en opioïdes.

Il faut se rappeler la dose toxique de 10 grammes en une prise.

La forme galénique (comprimé effervescent, poudre, comprimé à avaler) doit être choisie en fonction de la préférence du patient, ceci afin de garantir la meilleure observance thérapeutique.

La rapidité d'action est semblable pour les différentes formes orales. La résorption par voie rectale est plus aléatoire.

La forme injectable n'est pas recommandée sauf chez un patient incapable d'avaler, par exemple chez un patient en fin de vie.

2.3. Les AINS

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont un effet antalgique et un effet anti-inflammatoire ; ils sont efficaces dans les douleurs par excès de nociception (douleurs arthrosiques, inflammatoires, cancéreuses).

Ils ne seront pas utilisés en cas de douleurs neuropathiques ni dans la fibromyalgie.

Il existe différentes classes avec une dose plafond pour chaque classe, dose qu'il ne faut pas dépasser au risque de majorer les effets secondaires.

Il ne faut pas associer des molécules de différentes classes (interroger le patient sur son automédication).

Les Coxibs ont aussi un effet antihyperalgésique.

Les AINS seront utilisés en cas d'analgésie insuffisante avec le Paracétamol étant donné leurs nombreux effets secondaires.

Si l'on ne tient compte que de l'effet antalgique, la dose la plus faible possible sera prescrite (dose interindividuelle), sur la période la plus courte possible.

La plupart des AINS étant des acides, il est préférable de les absorber lors d'un repas afin de limiter l'effet toxique au niveau des muqueuses.

Le choix de la molécule sera guidé par les antécédents du patient au niveau digestif et cardio-vasculaire :

- . Naproxène : risque cardio-vasculaire le plus faible, risque gastro-intestinal le plus élevé.
- . Diclofénac : risque gastro-intestinal le plus faible, risque cardio-vasculaire le plus élevé.
- . Ibuprofène : risque cardiovasculaire élevé.

Les AINS doivent être évités en cas d'insuffisance rénale (GFR<60 ml/min) ; ils ne seront pas prescrits en cas d'insuffisance rénale sévère (GFR<30 ml/min).

Dans les maladies inflammatoires, ils peuvent être associés aux corticoïdes, mais dans ce cas les effets secondaires au niveau digestif seront majorés avec nécessité éventuelle d'avoir recours aux IPP ; dans les arthrites microcristallines, ils sont associés à la colchicine.

Les inhibiteurs sélectifs des COX 2 ayant un risque gastro-intestinal plus faible seront préférés en cas d'antécédents d'ulcus peptique, chez les patients polymédiqués, en état de dénutrition. L'utilisation concomitante d'aspirine réduit cet avantage.

Quel que soit l'AINS, le risque cardio-vasculaire est accru en cas d'usage prolongé et à hautes doses.

Aucune molécule n'a démontré sa supériorité par rapport à une autre sur le plan antalgique mais certains patients répondent mieux à certaines classes.

2.4. L'acide acétylsalicylique

L'utilisation de l'acide acétylsalicylique au long cours n'est pas recommandée à cause de ses effets anti-agrégants et anti-inflammatoires.

L'effet anti-inflammatoire est présent à la dose de 3 grammes par 24 heures.

Son efficacité sera rappelée dans le traitement des crises migraineuses (à un prix nettement inférieur aux triptans), dans la douleur liée aux ostéomes ostéoïdes.

2.5. Les associations médicamenteuses

Les associations médicamenteuses dans une seule forme galénique sont idéales pour améliorer la compliance médicamenteuse mais sont aussi une source de mésusage et d'effets secondaires.

Néanmoins, certaines associations (caféine, paracétamol, acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées efficacement comme dans les crises migraineuses de patients ne pouvant utiliser des triptans (4)

3. Effets secondaires

3.1. Le Paracétamol

Le paracétamol n'a quasi pas d'effet secondaire s'il est utilisé aux doses recommandées. Les allergies sont rares.

Un surdosage peut conduire à une cytolyse hépatique pouvant conduire au décès.

La toxicité est plus marquée chez les patients éthyliques.

Le médecin sera attentif aux risques de surdosage en cas d'associations médicamenteuses suite notamment à la prise de médicaments en vente libre.

Chez les patients à risque de rétention hydrosodée, on préférera les formes pauvres en sel ; en cas de reflux gastro-œsophagien on privilégiera les formes non effervescentes.

3.2. Les AINS

Les effets secondaires des AINS sont connus de longue date.

Afin de les limiter, ils seront utilisés à la dose efficace la plus basse possible et pour des périodes les plus courtes possibles.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec le Paracétamol.

Il faut rester vigilant chez les patients ayant présenté de l'asthme après prise d'acide acétylsalicylique et aux allergies croisées entre AINS.

Les AINS en topique ne doivent pas être utilisés lors de l'exposition au soleil.

Il existe une résorption cutanée susceptible de majorer une hypertension artérielle mal stabilisée.

En pratique clinique il faut rester vigilant en ce qui concerne les interactions médicamenteuses.

Certaines sont reprises dans le tableau 2.

Interactions médicamenteuses de l'aspirine et des AINS	Mécanisme et conséquences de l'interaction
anticoagulants oraux pour les salicylés à fortes doses : association contre-indiquée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale, déplacement de l'anticoagulant de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
méthotrexate (doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine) : association contre-indiquée	augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
méthotrexate (doses inférieures à 15 mg/semaine) : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Il est nécessaire de contrôler de façon hebdomadaire l'hémogramme durant les premières semaines de l'association ou en cas de modification de l'état rénal.
anticoagulants oraux pour l'aspirine à faibles doses : association déconseillée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale)
autres AINS : association déconseillée	augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestive
Probénécide : association déconseillée avec l'aspirine	diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux
héparines : association déconseillée	l'aspirine à doses fortes augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
glucocorticoïdes : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes. Cette interaction nécessite une adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II : association nécessitant des précautions d'emploi	insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire. Ces interactions nécessitent une bonne hydratation du patient et la surveillance de sa fonction rénale en début de traitement.
insulines : association nécessitant des précautions d'emploi	majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'aspirine. Il est important d'informer le patient et de renforcer l'autosurveillance glycémique
dispositif intra-utérin : pour l'aspirine à fortes doses : association à prendre en compte	diminution de l'efficacité du DIU
Héparines et aspirine à faible dose: association à prendre en compte	augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
topiques gastro-intestinaux : association à prendre en compte	augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses (5)

4. Conclusions

L'incidence de la douleur chronique est élevée dans notre population (25 à 30 %).

Avec le vieillissement de la population, l'incidence de la douleur chronique va encore augmenter.

Une question cruciale est de savoir comment nous pouvons la prendre en charge de façon optimale sans grever le budget de la sécurité sociale.

La formation des médecins devrait être adaptée dans ce sens.

L'arsenal thérapeutique pharmacologique actuel reste limité en fonction de la complexité des douleurs (certains patients présentent des pathologies douloureuses multiples) et de leur physiopathologie différente ; les antalgiques dont nous disposons aujourd'hui ne sont efficaces que sur un petit nombre de nocicepteurs impliqués dans la genèse de la douleur.

Seules des associations médicamenteuses soulagent parfois correctement certains patients, mais avec un risque d'effets secondaires plus important.

Les patients présentent par ailleurs des pathologies non douloureuses multiples dont les traitements peuvent induire des interactions médicamenteuses avec les traitements antalgiques.

Les études cliniques étudient peu - voire pas - les associations idéales ; elles ne portent habituellement que sur de courtes périodes qui ne sont pas toujours suffisantes pour observer des effets secondaires sévères.

Les patients inclus dans ces études sont souvent moins malades que la plupart des patients que nous rencontrons chaque jour.

Chacun a des droits et des devoirs. Le médecin a l'obligation de moyens mais pas de résultats. Le patient a le droit d'être soulagé mais il doit aussi devenir acteur de sa prise en charge.

Les AINS et le Paracétamol peuvent soulager certains patients.

Les risques et bénéfices doivent être pris en compte et expliqués au patient lors de chaque prescription.

L'utilisation des médicaments en vente libre peut conduire à des surdosages, à des associations dangereuses comme la prise concomitante de plusieurs AINS. La publicité médiatique minimise les risques.

Il serait intéressant que le médecin traitant puisse être averti de ces pratiques (collaboration médecins/pharmaciens).

La prise en charge de la douleur chronique devrait systématiquement comporter un volet éducation thérapeutique, privilégiant des moyens non médicamenteux (activité physique, distraction, ...).

Pour être plus efficace, cette éducation thérapeutique devrait commencer dès le plus jeune âge. Une pilule ou des associations de médicaments ne peuvent en effet pas régler tous les problèmes.

En attendant cette situation idéale, la prescription électronique pourra peut-être nous aider à détecter des patients « grands consommateurs » chez qui l'éducation devra être une priorité.

Chez certains patients, il faudrait réaliser une désescalade thérapeutique mais cela nécessite du temps, un soutien psychologique, qui ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

Enfin, nous ne devons pas oublier que la médecine est un art et que chaque patient est unique.

Références

1. Lussier P. et Beaulieu P. : Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. In : Pharmacology of Pain, Ed IASP Press, 2010, pp. 27-42.
2. Kehlet H. Surgical Stress – the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989, 63:189-95.
3. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé) : <https://www.sfetd-douleur.org/?s=recommandations>
4. Davoine E. et Kleinschmidt A. : Migraine : des recommandations à la prise en charge thérapeutique. Rev Med Suisse 2016, 12:1212-1219
5. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antalgiques-non-opiaces-les-points-essentiels>

Efficacité réelle et effets secondaires :
Antiépileptiques, antidépresseurs



Doeltreffendheid en ongewenste effecten:
Anti-epileptica, antidepressiva

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Philippe Voordecker, ULB

Résumé de la recherche bibliographique - Groupe bibliographique/ antiépileptiques et antidépresseurs

Commentaires : Docteur Philippe Voordecker

Introduction

L'approche thérapeutique du patient douloureux chronique est multidisciplinaire et bio-psycho-sociale

Ce point fondamental de l'approche du problème a bien été soulevé par le groupe bibliographique dans son introduction

Cette approche fait du patient un véritable coéquipier, partenaire dans l'élaboration de son projet thérapeutique.

Dans ce contexte, le clinicien algologue au même titre que tous les soignants travaillant au sein d'une telle structure de soin, peut quotidiennement se poser plusieurs questions de base.

Tout d'abord, faut-il nécessairement diminuer l'intensité de la douleur chez le patient douloureux chronique ? Cette question a été posée clairement par une équipe qui en fait d'ailleurs le titre de sa publication. Les auteurs rappellent que si les opioïdes diminuent en moyenne l'intensité de la douleur de plus ou moins 30 % en plus que le placebo après 12 semaines de traitement, les traitements médicamenteux non opioïdes ne produisent que des modifications plus modestes et plus lentement ; ils insistent également sur le fait qu'on ne sait pas encore clairement si les médications non opioïdes apportent leurs bénéfices premiers, directs en diminuant l'intensité de la douleur ; des études suggèrent que ces médicaments apportent des améliorations en termes de sommeil, d'humeur ou de statut fonctionnel avant de diminuer la douleur. L'exemple de la Pregabaline est proposé : amélioration du sommeil avant la diminution de la douleur ; effet positif de la Pregabaline sur des items du questionnaire SF36 dû partiellement seulement à la réduction de la douleur.

L'expérience clinique quotidienne confirme souvent ces affirmations

Les auteurs de cet important article insistent également sur le fait que se focaliser dans le projet thérapeutique uniquement sur l'intensité de la douleur crée du retard dans notre compréhension du phénomène douloureux qui diffère d'un patient à l'autre. Dans ce contexte, l'usage thérapeutique d'opioïdes à doses toujours croissantes, car centré sur le seul but de diminuer l'intensité de la douleur, augmente souvent souffrance et incapacité.

Les auteurs achèvent leur publication par ces termes « *Ce qui compte finalement n'est pas (de savoir) si l'intensité de la douleur du patient a diminué mais (bien) si la qualité de vie du patient a augmenté* »

Pour pouvoir améliorer la qualité de vie du patient il convient évidemment de connaître celle qui le caractérise au moment où nous commençons à nous en occuper : une évaluation contextuelle détaillée, précise sera donc un préalable à toute proposition thérapeutique.

Une deuxième question apparaît ici

Que faire des recommandations (les guidelines souvent cités), des consensus dans le cadre d'une médecine axée sur une approche holistique et personnalisée du patient douloureux, apparemment aux antipodes d'une médecine standardisée qui souvent devient le refuge de soignants « débordés » ou se sentant parfois impuissants devant une souffrance difficilement gérable ?

La notion d'« evidence based medicine » dans ce contexte doit à l'évidence être élargie : plutôt que n'être qu'une suite rigide de recommandations basée sur des données de la littérature qui souvent se contredisent, il conviendrait de replacer ces données de la littérature, toujours en évolution, dans le contexte particulier de la relation soignant/soigné en matière de douleur chronique. Ici, le concept d'« evidence based medicine » se retrouvent à la croisée des chemins entre les données factuelles issues des publications, l'expérience clinique du soignant et les convictions, demandes et refus du patient en matière de traitement, notamment.

Une approche pédagogique forme une part importante du projet thérapeutique du patient douloureux chronique ; dans le contexte de recommandations en matière de traitement médicamenteux, ne conviendrait-il pas de se soucier d'une approche pédagogique du personnel soignant au sens large afin de donner aux diverses recommandations en la matière leur juste valeur, notamment ; pensons également par exemple à l'importance d'une bonne connaissance en matière d'interactions médicamenteuses, le nombre de molécules mises à disposition des praticiens allant apparemment en s'accroissant.

Discussion

L'approche médicamenteuse en particulier non opioïde nous occupe particulièrement dans cette discussion de consensus

Nous ont été fournis toute une série de données issues de la littérature scientifique et passées au crible du système d'évaluation G.R.A.D.E.

Dans cette intervention, l'attention a été retenue par l'évaluation concernant des analgésiques adjuvants antiépileptiques et antidépresseurs, en particulier :

Duloxetine : cadre de la douleur neuropathique, de la douleur dans l'ostéo-arthrite, des lombalgies

Carbamazepine : cadre des lombalgies et de la douleur neuropathique

Venlafaxine : cadre de la douleur neuropathique

Pregabaline : cadre des douleurs neuropathiques post traumatiques (doses de 150 et 600 mg), des lombalgies et des douleurs neuropathiques au sens large (dosages de 150, 300 et 600 mg)

Amitriptyline : cadre des douleurs chroniques du cou, de la douleur neuropathique,et celui des douleurs neuromusculaires

Gabapentine : cadre de la douleur neuropathique et celui des lombalgies

Nortriptyline : cadre des douleurs neuropathiques

ainsi que de la **comparaison directe d'antidépresseurs entre eux** ainsi que celle d'**antiépileptiques** : cadre des douleurs neuropathiques

Antidépresseurs (en général) : cadre des lombalgies

S.S.R.I. : cadre des lombalgies : cadre des lombalgies

Une imposante bibliographie a été fournie

Pour toutes les causes de douleur autres que neuropathiques il apparaît que la qualité de preuve se basant sur l'évaluation G.R.A.D.E. est faible à très faible ; ceci concerne à la fois le niveau de preuve sur l'efficacité de la molécule considérée contre placebo, ainsi que à l'inverse que l'absence de différence statistiquement significative entre une molécule et le placebo ; d'autres considération telle l'efficacité de la molécule contre placebo concernant l'amélioration de la qualité de vie recueillent également un qualificatif de faible ou très faible par rapport au niveau de preuve.

Une exception : l'usage de la Gabapentine dans les lombalgies : le niveau de preuve est ici modéré

Ici une remarque s'impose : il convient de mentionner la discussion existant dans la littérature concernant le fait que des lombalgies présentent souvent deux composantes : nociceptive et neuropathique, cette dernière étant sous-évaluée. (2). Comment en tenir compte dans l'évaluation globale de molécules telles la pregabaline ou la duloxétine dans le cadre de lombalgies ?

Cette évaluation corrobore cependant l'idée généralement admise que l'usage de ces molécules adjuvantes antiépileptiques ou antidépresseives doit être réservé au traitement de patient présentant une composante neuropathique dans les plaintes présentées.

Dans le cadre plus restreint de la douleur chronique neuropathique les évaluations ont concerné : duloxétine, prégabaline gabapentine, amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine.

L'évaluation apporte ici des niveaux de preuves un peu plus convaincants bien que fort modestes : citons la duloxétine amélioration de la douleur de 3à ou 50 % contre placebo recueille un niveau modéré ; c'est également le cas pour la pregabaline à la dose de 600 mg dans la douleur centrale pour une diminution de 30 % de

l'intensité de la douleur contre placebo : niveau de preuve modéré. Pour cette molécule les niveaux de preuves étaient soit faible voire très faible dans le cadre de la neuropathie diabétique douloureuse, la névralgie post herpétique, la neuropathie sur VIH, les neuropathies dites mixtes ainsi que les neuropathies périphériques post traumatiques.

Toutes les autres molécules évaluées dans le cadre de la douleur neuropathique ainsi que les comparaisons directes entre molécules sont grevées d'un niveau de preuve faible à très faible

Il serait intéressant de pouvoir comparer la présente analyse de la littérature avec celle publiée en 2015 (3) qui est encore actuellement la référence la plus récente en la matière. Cette publication est référencée sous le numéro 5 dans l'évaluation actuelle. Elle apparaît d'emblée beaucoup plus pratique sur le plan clinique que la revue de la littérature qui nous a été fournie

Les auteurs reconnaissent que les résultats de 229 études incluses dans la méta analyse se basant sur le système G.R.A.D.E. d'évaluation sont généralement modestes

La table 3 résume les recommandations selon GRADE : on y retrouve la duloxétine, la venlafaxine en première ligne de recommandation, les antidépresseurs tricycliques ainsi que la pregabaline et la gabapentine ; en seconde ligne nous trouvons des molécules non reprises dans la présente évaluation.

L'intérêt de la publication réside finalement plus dans les critiques apportées à l'ensemble des études reprises et une vision relativement claire des améliorations à apporter dans le futur : une efficacité modeste, des réponses placebo importantes, des critères diagnostiques fort hétérogènes ainsi qu'un profilage phénotypique pauvre sont les principaux écueils à surmonter afin d'améliorer le niveau des études publiées.

Un autre intérêt de cette revue est la publication des valeurs de NNT (number needed to treat) des diverses molécules testées ; cette valeur peut avoir un impact sur le choix de telle molécule plutôt que telle autre dans la pratique clinique

La notion de profilage phénotypique mentionnée est importante : le regroupement de patients selon des caractéristiques cliniques mieux précisées (QST, examen clinique précis) permet d'enrichir certaines études afin de mieux préciser le rôle réel de la molécule évaluées dans le traitement de la composante neuropathique de la douleur. Ainsi, dans un second temps, des mécanismes de développement de la douleur neuropathique pourraient être mieux précisés et les traitements médicamenteux mieux ciblés (selon le mécanisme incriminé)

Une étude RCT a permis jusqu'à présent de mettre en lumière ce processus de ségrégation (4)

Dans cette étude, les auteurs ont montré sur une cohorte de 83 patients souffrant de douleurs neuropathiques de causes variées, dont 31 possédaient le phénotype nocicepteur irritable (gain sensitif caractérisé par une hyperalgésie et intégrité des petites fibres) que l'oxcarbazépine est plus efficace chez les individus souffrant d'une

neuropathie périphérique douloureuse lorsqu'ils présentent le phénotype de nocicepteurs irritables.

Enfin récemment, certains auteurs (5) se sont interrogés sur l'usage d'antidépresseurs dans la douleur neuropathique : au-delà de la douleur, peuvent-ils être utilisés pour améliorer également les symptômes dépressifs et la qualité de vie des patients ? En quelques sortes, faire « d'une pierre deux coups ».

32 études répondant à leurs critères d'inclusion ont été retenues dans la méta analyse. Les antidépresseurs étaient plus efficaces que le placebo dans l'amélioration des symptômes dépressifs, le NNT était cependant de 24. Aucun effet contre placebo n'était en revanche constaté sur la comorbidité anxieuse des patients. La qualité de vie des patients était apparemment améliorée, ainsi que la douleur. Cependant la tolérance au traitement était meilleure sous placebo. Les auteurs concluaient avec la suggestion que « malgré leur potentiel bénéfique chez des patients souffrant de douleur neuropathique, les antidépresseurs devraient être prescrits avec un soin tout particulier car ils pourraient être moins bien tolérés dans cette population fragile ».

Bibliographie succincte

- (1) Sullivan M.D., Ballantyne J.C. Must we reduce pain intensity to treat chronic pain? *Pain*. 2016 Jan;157(1):65-9.
- (2) [Baron R¹](#), [Binder A¹](#), [Attal N²](#), [Casale R³](#), [Dickenson AH⁴](#), [Treede RD⁵](#). Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016 Jul ;20(6):861-
- (3) Finnerup N.B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb ;14(2):162-73.
- (4) Demant D.T. et al . The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype : A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 155 (2014) ; 2263-2273
- (5) Caruso R. et al. Beyond pain : can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain ? A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 160 (2019) ; 2186-2198

Doeltreffendheid en ongewenste effecten:
Topicale behandelingen met lidocaine,
capsaïcine en NSAID



Efficacité réelle et effets secondaires :
Traitements topiques à base de lidocaïne,
capsaïcine et AINS

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Guy Hans, UA

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn

Topicale (topische) behandelingen
in het kader van chronische pijn

Guy Hans
Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)
Multidisciplinair Pijncentrum

Consensusvergadering
5 december 2019
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)
Brussel

Inleiding

In de afgelopen jaren is er steeds meer aandacht besteed aan de topische (topicale) applicatie van analgetica. Dergelijke toediening dient goed onderscheiden te worden van een transdermale toediening van geneesmiddelen. In dit laatste geval zal het klinisch effect het gevolg zijn van een systemische absorptie van het betrokken analgeticum. In geval van topische toediening is de systemische absorptie echter minimaal en situeert het aangrijpingspunt zich in de huid (nociceptoren). Het voordeel van topische toediening van analgetica situeert zich dan ook voornamelijk in een gunstiger neveneffectenprofiel in vergelijking met systemische toediening.

Topicale toediening van NSAID's

1. Diclofenac

Een Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek topisch diclofenac met topisch placebo voor de behandeling van musculoskeletale pijnklachten (matige tot ernstige intensiteit). Vier studies werden geïnccludeerd met een studieduur tussen 6 tot 12 weken met als eindpunt klinisch succes (analgesie).

- Alle studies handelden over osteoartritis. Er is geen evidentie voor andere chronische pijnlijke aandoeningen (of andere pijntypes behalve somatische pijn).
- 3 studies voor osteoartritis van de knie en 1 van de hand
- Verschillende formuleringen werden toegepast, oa. gel en oplossing
- Topisch placebo bestond uit excipients zonder actief bestanddeel of excipients op basis van DMSO (ipv. NSAID)
- De resultaten duiden op een statistisch significant effect van topisch diclofenac in vergelijking met topisch placebo voor klinisch succes bij patiënten met osteoartritis (matige kwaliteit van evidentie).
- Maar deze Cochrane analyse toonde ook het optreden van significant meer lokale ongewenste effecten met topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo (matige kwaliteit van evidentie).
- Een 7-studies onderzocht ook het eindpunt systemische ongewenste effecten. De studies toonden aan dat de globale (systemische) ongewenste effecten door topische NSAID's uitgebreid zijn, gaande van hoofdpijn, diarree, tot slaperigheid en dyspepsie. Intensiteit is meestal als mild omschreven. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen topisch Diclofenac en topisch placebo.

2. Ketoprofen

Cochrane systematische review en meta-analyse waarin topisch ketoprofen vergeleken wordt met topisch placebo voor de behandeling van musculoskeletale pijnklachten van minstens matige intensiteit (somatische pijn). 4 studies met eindpunt klinisch succes (omschreven als 50% pijnverlichting).

- Gebruik van dezelfde gelformulering in alle studies.
- Topisch placebo was het excipiens zonder ketoprofen (behalve 1 studie waarin een excipiens op basis van DMSO werd gebruikt)
- Zeer hoog percentage van klinisch succes bij gebruik van topisch placebo (biolubricatie-effect)
- Statistisch significant effect voor klinisch succes met topisch ketoprofen in vergelijking met topisch placebo bij patiënten met osteoartritis (matige kwaliteit)
- Geen significant verschil voor lokale ongewenste effecten in vergelijking met placebo (matige kwaliteit van evidentie)
- Geen significant verschil in incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie), noch voor uitval omwille van ongewenste effecten of uitval wegens gebrek aan werkzaamheid.

3. Voor wat betreft de vergelijking tussen topische NSAID's versus andere topische NSAID's of andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijnklachten kunnen we stellen dat er hieromtrent onvoldoende evidentie bestaat.

De Cochrane analyse van Derry (2016) vond 1 studie met ibuprofen, twee studies met piroxicam en sommige andere studies met overige topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Maar géén enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria voor studieduur. Er is derhalve sprake van onvoldoende wetenschappelijke evidentie.

4. Topische NSAID's vergeleken met om het even welk oraal NSAID

Vergelijking voor de indicatie van musculoskeletale pijnklachten.

- In totaal werden 5 studies gevonden voor het eindpunt klinisch succes.
- Alle studies hebben betrekking op patiënten met osteoartritis.
- Alle studies gebruikten de double dummy methode voor blinding
- Meerdere topische NSAID's werden vergeleken met meerdere orale NSAID's.
- Resultaat van de pooling toont dat er géén verschil in klinisch succes is tussen topische NSAID's versus orale NSAID's (lage kwaliteit van evidentie)
- Er werden wel significant meer lokale ongewenste effecten gezien met topische NSAID's in vergelijking met orale NSAID's (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Minder gastro-intestinale ongewenste effecten met topische NSAID's in vergelijking met orale NSAID's (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Geen significant verschil in uitval omwille van ongewenst effecten versus orale NSAID's (lage kwaliteit van evidentie)

5. Er is onvoldoende wetenschappelijke evidentie beschikbaar om uitspraken te doen over topische NSAID's versus andere topische NSAID's of versus andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijnklachten.

Dimethylsulfoxide voor osteoartritis

In het kader van de behandeling van CRPS wordt vaak gebruik gemaakt van DMSO (dimethylsulfoxide). De systematische review van Brien (2008) vond 4 studies die DMSO met placebo vergeleken maar dan in het kader van osteoartritis klachten. Maar geen enkele van deze studies voldoet aan het inclusie criterium van studieduur. Simon publiceerde in 2009 een studie met een duur van 12 weken waarin DMSO met placebo werd vergeleken. Maar de studie includeerde geen statistische tests voor werkzaamheid en veiligheid. In het onderdeel resultaten vermelden de auteurs echter geen significant voordeel van werkzaamheid van het DMSO excipiens ten opzichte van placebo voor de primaire of secundaire variabelen, behalve voor de algemene gezondheidsbeoordeling door de patiënt.

Er bestaat derhalve onvoldoende efficiëntie om het gebruik van DMSO oplossingen voor te stellen aan patiënten in het kader van behandeling van osteoartritis (GRADE).

Toediening van capsaïcine (8% pleisters) voor behandeling van neuropathische pijn

Hierbij worden studies gevonden van toepassing van 8% capsaïcine in de behandeling van post-herpetische neuralgie, HIV gerelateerde neuropathie en perifere diabetische neuropathie.

De Cochrane review door Derry (2017) analyseerde de studies voor postherpetische neuralgie, HIV-neuropathie en perifere neuropathie afzonderlijk. In totaal werden 8 studies geïncludeerd in dit overzicht, allemaal met een studieduur van 12 weken. In alle studies was de pijn van minstens matige intensiteit. De meeste studies stonden stabiele behandeling toe met voortzetting van concomitante orale of transdermale geneesmiddelen voor de onderliggende neuropathische pijn zonder verandering in dosis of frequentie. Met uitzondering van 2 studies gebruikten alle overige studies een lage dosis (0,04%) capsaïcine in de controlepleister om eenzelfde mate van huidirritatie te veroorzaken zonder werkzame analgesie.

- Capsaïcine 8% verminderde de pijn met meer dan 50% in week 8 en 12 bij patiënten met postherpetische neuralgie (PHN) in vergelijking met placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - Meer patiënten met Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd in week 8 en week 12 bij capsaïcine in vergelijking met topisch placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Capsaïcine 8% verminderde de pijn met meer dan 30% in week 12 vergeleken met topisch placebo bij patiënten met HIV-neuropathie (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - Er waren meer patiënten met PGIC veel of erg veel verbeterd in week 12 bij patiënten met capsaïcine 8% vergeleken met topisch placebo (lage kwaliteit van evidentie)

- Geen statistisch significant verschil voor minstens 30% of 50% pijnverlichting bij patiënten met perifere diabetische neuropathie (lage kwaliteit van evidentie)
 - Er waren meer patiënten met PGIC veel of erg veel verbeterd in week 8 bij patiënten met capsaïcine 8% in vergelijking met topisch placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - Géén verschil voor PGIC in week 12 tussen capsaïcine 8% en placebo (lage kwaliteit van evidentie)
- Er was geen significant verschil tussen capsaïcine 8% en topisch placebo voor uitval wegens gebrek aan werkzaamheid (lage kwaliteit van evidentie)
- Er was geen significant verschil tussen capsaïcine 8% en placebo voor ernstige ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie)
- Er waren significant meer patiënten met capsaïcine 8% die minstens 90% van de geplande applicatietijd niet voltooiden, in vergelijking met placebo en ook significant meer patiënten die met capsaïcine 8% een huidirritatiescore >2 na 0uur of na 2uur vertoonden in vergelijking met topisch placebo (matige kwaliteit van evidentie)
- Er waren significant meer patiënten met capsaïcine 8% die medicatie voor behandelingsgerelateerd ongemak gebruikten op de dagen 0 tot 5, vergeleken met placebo (hoge kwaliteit van evidentie)

Een netwerk meta-analyse uitgevoerd in patiënten met DPN toonde aan dat de capsaïcine 8% pleister maar even effectief was als orale centraal werkende agentia (pijnstilling) maar een superioriteit vertoonde inzake systemische ongewenste effecten.¹

Zeer recentelijk verscheen een eerste, welliswaar kleine, studie waarin de werkzaamheid van capsaïcine 8% onderzocht werd in patiënten met chemo-therapie geïnduceerde neuropathie.² Patiënten rapporteerde een significante vermindering van de spontane pijn en de uitgelokte pijnklachten (aanraking en koude). Ook duidelijke afname van neuropathische problematiek met een significante verbetering van de PGIC. Interessant aan deze studie was het feit dat biopsies na de toepassing van capsaïcine 8% een significante toename van het aantal intra-epidermale en sub-epidermale zenuwvezels aantoonde in vergelijking met de denervatie die geobserveerd werd voor de aanvang van deze behandeling. Een andere publicatie situeerde deze behandeling met capsaïcine 8% pleisters als 2^e of 3^e lijnsbehandeling voor chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie.³

Topisch lidocaïne versus placebo of actieve controle voor neuropathische pijn

Een Cochrane Review van Derry (2014) zocht naar studies die om het even welke formulering van topisch lidocaïne voor chronische neuropathische pijn, vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling, onderzochten. In totaal werden 12 studies gevonden maar géén enkele voldeed aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte en/of studieduur.

De literatuurgroep vond wel 1 bijkomende studie in 2019 (Palladini). Deze RCT vergeleek topisch lidocaïne met topisch placebo bij patiënten met matige tot ernstige chronische postoperatieve neuropathische pijn.

- Er was géén statistisch significant verschil voor het primaire eindpunt “verandering ten opzichte van de aanvankelijke gemiddelde pijnintensiteit over 24u in week 12” (matige kwaliteit van evidentie).
- De auteurs voeren wel aan dat topisch lidocaïne tot een klinisch relevante pijnverlichting leidde en dat het gebrek aan significant verschil met topisch placebo deels gerelateerd kan zijn aan de mechanische bescherming door de placebopleister.

Het is vermeldenswaardig dat een review uit 2019 (Xi-Ding Yang) de toepassing van topische lidocaïne onderzocht in diabetische polyneuropathie.⁴ De auteurs includeerden 5 studies. In slechts één studie werd topische lidocaïne toegepast als mono-therapeuticum voor de behandeling van DPN. In deze review vertoonde topische lidocaïne een analgetisch effect (vergelijkbaar met systemische behandeling zoals pregabaline) maar minder geneesmiddel-gerelateerde neveneffecten en veel minder drop-outs omwille van ongewenste effecten. Het effect lijkt ook na 2 tot 3 weken aanwezig te zijn.

In het kader van de toepassing van dergelijke topische analgetische behandelingen is het ook van belang om gelocaliseerde neuropathische aandoeningen goed te definiëren en in kaart te brengen. Wellicht ligt daar, oa. voor topische lidocaïne, een mogelijks toepassingsgebied met voordelen ten opzichte van systemische behandelingen.⁵

Besluit

Om te antwoorden op de door de jury gestelde vragen kunnen volgende conclusies geformuleerd worden:

- Topische toediening van NSAID's werd enkel onderzocht voor osteo-artritis (niet voor andere pijnsyndromen of pijntypes)
 - Betere pijnstilling ten opzichte van placebo maar geen significant verschil in vergelijking met orale NSAID's
 - Meer lokale ongewenste effecten maar minder systemische ongewenste effecten
 - Gegevens voornamelijk beschikbaar voor diclofenac en ketoprofen

- Topische toediening van DMSO enkel onderzocht in geval van osteo-artritis. Dit is in contrast met richtlijnen waar het gebruik voornamelijk gesitueerd wordt in het geval van CRPS (complex regional pain syndrome)

- Topische toediening van capsaïcine en lidocaïne enkel onderzocht in neuropathische pijnsyndromen (DPN, PHN, HIV-gerelateerde neuropathie, ...)
 - Voor capsaïcine een pijnstillend effect in verschillende types van neuropathische pijnsyndromen, maar voor diabetische polyneuropathie heerst nog wat twijfel gezien resultaten van vroegere studies
 - Minder neveneffecten in vergelijking met systemische behandeling
 - Predictieve factoren: recente literatuur geeft wat indicaties hieromtrent (cf. recent voorgestelde vergoedingsmodaliteiten)
 - Voor lidocaïne minder wetenschappelijke evidentie omwille van methodologische beperkingen van de uitgevoerde studies en mechanisch beschermend effect van de pleister zelf (oa. bescherming tegen allodynie)

Referenties

1. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2017; **39**(4): 787-803 e18.
2. Anand P, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res* 2019; **12**: 2039-52.
3. Fradkin M, Batash R, Elmaleh S, et al. Management of Peripheral Neuropathy Induced by Chemotherapy. *Curr Med Chem* 2019; **26**(25): 4698-708.
4. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; **17**(3): 1963-76.
5. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther* 2016; **5**(2): 149-69.

Doeltreffendheid en ongewenste effecten:
Andere moleculen (chondroïtine, curcumine,
medicinale cannabis, ...)



Efficacité réelle et effets secondaires :
Autres molécules (chondroïtine, curcumine,
cannabis médical, etc.)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Eric Vanduyhoven, UA

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn

Bespreking van het
onderwerp supplementen en
medicinale cannabis

Consensusvergadering

5 december 2019

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Inleiding over substanties (supplementen) die onderwerp vormen van deze bespreking

Glucosamine is een natuurlijk aminosuiker dat in hoge concentraties voorkomt in de structuren van onze gewrichten. Het menselijk lichaam produceert glucosamine-6-fosfaat en gebruikt dit voor de opbouw van het kraakbeen. Het stimuleert de vorming en herstel van gewrichtskraakbeen. Het kraakbeen bestaat grotendeels uit een soort gel van water, collageen, eiwitten en lange ketens van aan elkaar gekoppelde suikermoleculen, de zogenaamde glycosamineglycanen (GAG's) en de proteoglycanen. Omdat glucosamine een bouwsteen of precursor is van die GAG's, wordt verondersteld dat toediening van glucosamine zou kunnen helpen bij het herstel van kraakbeen en de behandeling van gewrichtsslijtage (artrose). De glucosamine die als voedingssupplement wordt gebruikt is bereid uit de karkassen van schaaldieren (!!) en aan de hand van een genetisch gemanipuleerde schimmel, *Aspergillus niger*.

Chondroïtine daarentegen is een polysaccharide dat van nature voorkomt in verschillende typen bindweefsel, zoals kraakbeen, bot, huid, pezen, en ligamenten. De proteoglycanen in het kraakbeen bestaan voor een groot deel uit chondroïtinesulfaat. Het speelt ook een rol bij het binden van de GAG's aan collageenvezels. De stevigheid van het kraakbeen wordt daar mede door bepaald. Toediening van extra chondroïtine zou de aanmaak van proteoglycaan in het kraakbeen stimuleren en de afbraak van het kraakbeen remmen. Chondroïtine wordt vooral uit kraakbeen van runderen en kalveren verkregen.

Omdat glucosamine en chondroïtine in België niet als geneesmiddel zijn geregistreerd (in Nederland zijn enkel merken glucosamine geregistreerd als geneesmiddel tegen artrose van de knie), bestaat er geen controle op de preciese samenstelling van de preparaten die in de handel worden aangeboden. Glucosamine is verkrijgbaar in drie vormen:

- glucosaminesulfaat
- glucosaminehydrochloride
- n-acetyl glucosamine

Hiervan is glucosaminesulfaat de enige vorm waarvan enig effect zou aangetoond zijn (zie verder). Let bij de aanschaf van het glucosamine-preparaat vooral op de aanwezige hoeveelheid glucosamine(sulfaat). De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 1.500 mg (of 2.000 mg als het gaat om glucosaminesulfaat, omdat dit slechts 75% glucosaminesulfaat bevat). Preparaten waaraan stoffen (zoals mangaan, boswellia-extract, selenium, vitamine B, C of omega-3-vetzuren) zijn toegevoegd, maken het middel alleen duurder, niet beter. Er bestaan geen aanwijzingen dat glucosamine in de vorm van een inspuiting beter zou werken dan in tabletvorm.

Chondroïtine wordt nauwelijks als enkelvoudig preparaat in de handel gebracht, maar is bijna altijd gecombineerd met glucosamine. Voor chondroïtine wordt meestal een dosis van 1200 mg per dag aanbevolen. Het is echter niet aangetoond dat de combinatie glucosaminesulfaat met chondroïtine meer effect heeft dan glucosaminesulfaat alleen.

Het gebruik van **glucosamine wordt overigens sterk afgeraden:**

- voor mensen met een allergie voor schaaldieren vermits de glucosamine kan bereid zijn uit schaaldieren. Er zijn ook vegetarische glucosaminetabletten op de markt die uit een schimmel worden bereid.
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding
- Voor kinderen beneden 18 jaar

- Voor diabetici: glucosamine zou een invloed kunnen hebben op het bloedsuikergehalte en vermindert mogelijk de werking van insuline
- Voor mensen met bloedstollingsproblemen of die een anti-bloedstollingsmiddel nemen.
- bij een verminderde nierfunctie en een kaliumbeperkt dieet
- wanneer u antibiotica moet nemen: Glucosamine kan de werking van enkele antibiotica, zoals penicilline, negatief beïnvloeden

Hyaluronan (volgens de oudere nomenclatuur ook **hyaluronzuur** of **hyaluronaat** genoemd) is een glycosaminoglycaan dat veelvuldig in bindweefsel, epitheelweefsel en zenuwweefsel voorkomt. Het is een van de belangrijkste componenten van de extracellulaire matrix, en draagt in belangrijke mate bij aan de celproliferatie en -migratie en is wellicht ook betrokken bij de progressie van sommige tumoren.

Hyaluronan is een macromoleculaire keten van disachariden, die op hun beurt weer uit ieder twee glucosederivaten bestaan: D-glucuronzuur en N-Acetyl-D-glucosamine. Beide verschillen van β -D-Glucose slechts door substitutie aan het zesde dan wel aan het tweede koolstofatoom. In het disacharide wordt glucuronzuur $\beta(1\rightarrow3)$ aan het N-acetylglucosamine verbonden, dat weer met het volgende glucuronzuur in de polymeerketen $\beta(1\rightarrow4)$ verbonden is. Een keten bestaat uit 250-50000 disacharide-eenheden. In neutrale waterige oplossing bouwen zich waterstofbruggen, hoofdzakelijk met de carboxyl- en n-acetylgroepen.

In tegenstelling tot alle andere glycosaminoglycanen wordt hyaluronan niet in het endoplasmatisch reticulum of golgiapparaat aangemaakt, maar door integrale membraanproteïnen. Van deze *hyaluronansynthetasen* hebben gewervelde dieren drie typen: HAS1, HAS2, en HAS3. Binnenin de cel hangen deze enzymen steeds nieuwe monosacharide-bouwstenen (glucuronzuur en N-acetylglucosamine) aan de keten, die zo steeds langer wordt en door de membraan heen de cel uit groeit. Hyaluronan wordt afgebroken door zogenoemde hyaluronidase-enzymen, verschillende daarvan zijn tumor-onderdrukkers. De afbraakproducten van hyaluronan, de oligosacharides en hyaluronan met een laag molecuulgewicht, hebben pro-angiogene eigenschappen.

Sinds ongeveer 1990 worden hyaluronanpreparaten in zieke gewrichten gespoten. In 2003 is dit gebruik ook toegestaan door de Amerikaanse Food and Drug Administration. De werkzaamheid is wisselend. Van tevoren is het resultaat nauwelijks te voorspellen. Soms komt het tot dramatische allergische reacties met zware gewrichtspijnen. De allergische reacties zijn in verband te brengen met het feit dat hyaluronanproducten vroeger uit hanenkammen geproduceerd werden, die daardoor sporen van kippenproteïnen bevatten. Sinds hyaluronanproducten met behulp van biotechnologie gemaakt worden, treden allergische reacties nauwelijks meer op.

Neussprays tegen verkoudheid bevatten soms hyaluronan, om uitdroging van het neusslijmvlies te voorkomen. Ook in oogdruppels ter behandeling van droge ogen, wordt hyaluronan gebruikt. De visco-elastische eigenschap van hyaluronan zorgt voor een stabiele en lang aanhoudende tranenfilm, zonder vermindering van het gezichtsvermogen. Bij sommige vormen van kanker correleren de hyaluronan-niveaus met een slechte prognose. Hyaluronan wordt zodoende vaak gebruikt als tumormarker voor prostaatkanker en borstkanker. Het kan ook worden gebruikt om de progressie van de ziekte te volgen.

Voor de behandeling van een tandvleesontsteking en parodontitis wordt eveneens hyaluronan gebruikt.

Traumeel (Tr14) is een homeopathisch geneesmiddel zonder specifieke therapeutische indicatie. De toepassing van traumeel is uitsluitend gebaseerd op de homeopathie. Traumeel bestaat uit een combinatie van 12 plantaardige en 2 minerale bestanddelen. In ons land zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar, waaronder tabletten, gel, crème en druppels. Het exacte werkingsmechanisme van traumeel is vooralsnog onbekend. Verschillende cellulaire en biochemische werkingsmechanismen lijken beïnvloed te worden door de ingrediënten van traumeel. In ieder geval lijkt de werking van traumeel niet te berusten op een inhibitie van cyclo-oxygenase of lipoxy-genase enzymen, zoals dit het geval is bij de NSAID's. In tegenstelling hiermee lijkt het werkingsmechanisme van traumeel te berusten op een vrijzetting van zuurstofradicalen door geactiveerde neutrofielen gecombineerd met een inhibitie van de vrijzetting van inflammatoire mediators (mogelijks interleukine-1 vanuit geactiveerde macrofagen) en neuropeptiden.

Kurkuma, een kruid dat al lang bekend staat om zijn eventuele geneeskrachtige eigenschappen, heeft belangstelling gekregen van zowel de medische/wetenschappelijke wereld als van culinaire liefhebbers, omdat het de belangrijkste bron is van de polyfenol **curcumine**. Het helpt bij het controleren van oxidatieve en inflammatoire aandoeningen, metabool syndroom, artritis, angst en hyperlipidemie. Het zou ook belang kunnen hebben bij de controle van door inspanning veroorzaakte ontstekingen en spierpijn, waardoor het herstel en de prestaties bij actieve mensen worden verbeterd. De meeste van deze voordelen zouden kunnen worden toegeschreven aan de antioxiderende en ontstekingsremmende effecten. Het innemen van curcumine op zichzelf leidt niet tot de bijbehorende gezondheidsvoordelen vanwege de *slechte biologische beschikbaarheid*, die voornamelijk lijkt te wijten te zijn aan slechte absorptie, snel metabolisme en snelle eliminatie. Er zijn verschillende componenten die de biologische beschikbaarheid kunnen verhogen. Piperine is bijvoorbeeld het belangrijkste actieve bestanddeel van zwarte peper en, in combinatie met een curcumine, is aangetoond dat het de biologische beschikbaarheid met maar liefst 2000% verhoogt.

Bespreking beschikbare wetenschappelijke evidentie (op basis van literatuurstudie)

Bannuru (2018) onderzocht de beschikbare studies die oraal toegediende **curcuminoïden** of andere formuleringen vergeleken met ofwel placebo ofwel NSAID's bij personen met osteoartritis van de knie.

- Hierbij werden 5 RCT's gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleken. De studieduur varieerde hierbij van 6 tot 12 weken. 4/5 RCT's waren zeer klein en voldeden dus niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Samenvattend kan men stellen dat op basis van deze studies curcuminoïden leiden tot een groter analgetisch effect in vergelijking met placebo. Er bestaat echter een lage kwaliteit van evidentie omwille van de belangrijke methodologische beperkingen. Curcuminoïden resulteren ook in een beter functioneren in vergelijking met placebo (matige kwaliteit van evidentie). En er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor wat betreft uitval uit de studies omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo (maar ook dit heeft een lage kwaliteit van evidentie).
- Als we de curcuminoïden vergelijken versus NSAID's in de behandeling van osteoartritis zien we toch wel wat methodologische beperkingen in de 3 RCT's die hiervoor weerhouden werden, zoals een RCT die niet geblindeerd was of een andere waar een zeer atypische dosering van ibuprofen werd toegepast (200mg 6x per dag!). Een studie vergeleek

curcuminoïden met celecoxib, 2 andere RCT's vergeleken met ibuprofen. Uit alle studies bleek overigens dat er géén statistisch significant verschil bestond in analgesie tussen de curcuminoïden en de NSAID's. (echter: zeer lage kwaliteit van evidentie). GRADE evaluatie toont overigens een zeer lage kwaliteit van de beschikbare evidentie. Behandeling met curcuminoïden leidde tot minder uitval omwille van ongewenste effecten vergeleken met een behandeling met ibuprofen of celecoxib (zeer lage kwaliteit van evidentie).

Curcuminiden werden ook onderzocht in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie (1 RCT met een behandelduur van 8 weken). Er werd echter géén statistisch significant verschil in pijn ter hoogte van de voeten vastgesteld, met trouwens heel wat methodologische beperkingen in deze studie zoals kleine steekproefgrootte, onevenwichtige drop-out tussen groepen en mogelijke selectieve rapportering voor de eindpunten. Er is derhalve sprake van een zeer lage kwaliteit van evidentie.

Een zeer recente publicatie (niet opgenomen in literatuuroverzicht) onderzocht de toepassing van een bio-geoptimaliseerd curcuma longa extract in de behandeling van osteoartritis van de knie. Deze dubbel-blinde multicenter gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie toonde aan dat gebruik van dit preparaat resulteerde in een snelle en significante pijnstilling. Dit lijkt voornamelijk het gevolg te zijn van een veel betere biologische beschikbaarheid. In andere (vroegere) preparaties wordt een mogelijk klinisch effect negatief beïnvloed door de zeer lage biologische beschikbaarheid.

Als we vervolgens kijken naar **glucosamine** in de behandeling van osteoartritis (versus placebo) dan kunnen we een recente systematische review en meta-analyse gebruiken van Zhu (2018).

- Veertien studies werden gevonden die glucosamine met placebo vergelijken. De duur verschilde enorm, gaande van 4 tot maar liefst 144 weken met een studieduur van 12 of 24 weken voor de meeste studies. Ook hier worden toch wel wat methodologische beperkingen weerhouden, met onduidelijke randomisatie in 3 studies, en onduidelijke "allocation concealment" in 6 andere studies. Bovendien voldeden 4 studies niet aan de gestelde inclusiecriteria (van steekproefgrootte of duur). Een aanvullende studie onderzocht glucosamine versus placebo in een follow-up van 2 jaar. Er was echter ook daar een hoog risico op bias door een aantal methodologische problemen zoals onduidelijke randomisatie en zeer hoge uitval van maar liefst 53%. De meta-analyse toonde geen statistisch significant verschil in pijnstilling tussen glucosamine en placebo (lage kwaliteit van evidentie). Evenmin een statistisch significant verschil in functioneren tussen glucosamine en placebo (matige kwaliteit van evidentie) én geen significant verschil in ongewenste effecten tussen glucosamine en placebo (matige kwaliteit van evidentie).
- Wanneer glucosamine vergeleken wordt met NSAID's in de behandeling van osteoartritis dan vinden we een systematische review en meta-analyse waarin 5 RCT's opgenomen werden (3 vergelijkingen met ibuprofen, één met celecoxib en één met piroxicam). De duur van de studies varieerde van 4 tot 24 weken. Bij 3 RCT's kunnen toch belangrijke methodologische beperkingen geformuleerd worden, van steekproefgrootte, duur tot onduidelijke randomisatie. Uiteindelijk kan men stellen dat er geen statistisch significant verschil in pijnstilling werd gevonden tussen glucosamine en NSAID's (lage kwaliteit van

evidentie). Behandeling met glucosamine leidde tot minder patiënten die ongewenste effecten rapporteerden (matige kwaliteit van evidentie) en leidde tot minder uitval omwille van ongewenste effecten (lage kwaliteit van evidentie).

Glucosamine werd ook onderzocht voor de lage rugpijn. Voor de vergelijking met placebo vinden we eigenlijk maar 1 RCT die voldoet aan de inclusiecriteria. In deze studie werden 250 patiënten met chronische lage rugpijn gedurende 6 maanden behandeld (glucosamine of placebo) met vervolgens een follow-up van 12 maanden. De resultaten na 6 maanden en 12 maanden waren consistent en vertoonden geen statistisch significant verschil voor pijn, levenskwaliteit en ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie).

Chondroïtine werd vergeleken met NSAID's in de behandeling van osteoarthritis. De (welliswaar schaarse) beschikbare evidentie toonde geen statistisch significant verschil in analgesie tussen chondroïtine en celecoxib, geen verschil in functioneren, noch in levenskwaliteit, ongewenste effecten of studie-uitval (allemaal een lage kwaliteit van evidentie).

Klinisch relevant is wel om te kijken naar het eventueel klinisch effect van de combinatie van chondroïtine en glucosamine. Hiervoor kijken we naar een systematische review en meta-analyse uit 2018 bestaande uit 4 RCT's waarin de combinatie met placebo vergeleken werd. Er kan nog 1 bijkomende RCT weerhouden worden (met een follow-up van 24 maanden) maar met een hoog risico op bias. De resultaten toonden echter geen statistisch significant verschil aan tussen de combinatie en placebo voor pijnstilling, functioneren en ongewenste effecten (lage tot matige kwaliteit van evidentie). Als we de combinatie van glucosamine en chondroïtine vergelijken met NSAID's in de behandeling van osteoarthritis dan vinden we een systematische review waarin 4 studies opgenomen werden. De geïncludeerde studies blijken echter ofwel niet de combinatie te onderzoeken ofwel niet te voldoen aan de inclusiecriteria. Een aanvullende RCT vergeleek de combinatie met celecoxib in een follow-up van 6 maanden. Ook hier duiden de resultaten op afwezigheid van enig statistisch significant verschil (analgesie, functioneren, levenskwaliteit, ongewenste effecten) met bovendien een zeer lage tot lage kwaliteit van evidentie.

Overige supplementen

Als men kijkt naar **hyaluronzuur** voor chronische pijn dan worden er geen systematische reviews of RCT's gevonden die oraal hyaluronzuur bestudeerden voor chronische pijn (en die voldoen aan de gestelde inclusiecriteria). Er dient derhalve gesteld te worden dat er onvoldoende evidentie bestaat voor de toepassing van (oraal) hyaluronzuur in de behandeling van chronische pijn.

Er werd in de literatuurstudie maar één systematische review gevonden die zocht naar bewijs rond de toepassing van **traumeel** in de behandeling van chronische pijn. De 2 studies die hierin gevonden werden voldoen echter niet aan de gestelde inclusiecriteria (zeer kleine studiegroep). Ook voor traumeel dient derhalve gesteld te worden dat er onvoldoende evidentie bestaat op dit ogenblik.

Veiligheidsprofiel (andere bronnen)

Over hyaluronzuur werden geen gegevens gevonden over de orale preparaten. Evenmin over curcumine niettegenstaande daaromtrent optreden van schildklierdisfunctie werd gerapporteerd bij varkens. Geen gegevens over chondroïtine of traumeel in de beschikbare bronnen.

Betreffende glucosamine stellen zich toch enkele belangrijke veiligheidsaspecten.

Conclusie

Op basis van de literatuurgegevens kunnen volgende antwoorden geformuleerd worden op de vragen die gesteld werden door de jury met betrekking tot de toepassing van supplementen in de behandeling van chronische pijn.

8. Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?

- de wetenschappelijke evidentie toont dat er geen wetenschappelijk bewijs bestaat voor de toepassing van hyaluronzuur of traumeel in de behandeling van chronische pijn
- voor glucosamine en chondroïtine is er wel wetenschappelijke evidentie voor enig analgetisch effect, verbetering van functioneren maar dit alles vertoont een lage tot maximaal matige evidentie. Voor de combinaties van chondroïtine en glucosamine bestaat er geen bewijs van een toegevoegde waarde of synergistisch effect
- voor glucosamine moet men toch oppassen voor eventuele allergische reacties

8a. Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

- Voor geen van de onderzochte supplementen is er bewijs dat er sprake is van een significant gunstiger analgetisch effect in bepaalde pijntypes. De bulk van de evidentie (indien beschikbaar) situeert zich op het vlak van osteoartritis (knie) waarbij er dus sprake is van somatische pijnklachten.

8b. Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

- Ook hier is er sprake van lage tot matige wetenschappelijke evidentie maar in vergelijking met oa. NSAID's vertonen deze supplementen een gunstig neveneffectenprofiel. Voor glucosamine dient men wel beducht te zijn voor eventuele allergische reacties.

Medicinale cannabis
In het bijzonder cannabidiol (CBD)

Dokter Eric Vanduynhoven
Consulent
Multidisciplinair Pijncentrum
Universitair Ziekenhuis Antwerpen

1. Inleiding:

Naar aanleiding van het feit dat het FAGG op 9 augustus 2019 de introductie van cannabidiol (CBD) in België heeft goedgekeurd en dit gebeurde na het beëindigen van het literatuuronderzoek over het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn, denken we dat wat duiding hieromtrent op zijn plaats is, omdat er veel vraag is naar, en misverstanden bestaan over de vermeende pijnstillende werking van CBD.

Vooreerst moet een duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen cannabis doorgaans voor recreatief gebruik en medicinale cannabis maw de cannabinoïden. Het eerste komt in deze uiteenzetting niet aan bod.

2. Cannabinoïden en het Endocannabinoïde systeem

De voornaamste cannabinoïden zijn het psycho-actieve Δ^9 -tetrahydrocannabinol en het niet psycho-actieve cannabidiol. Op basis van hun afkomst, worden cannabinoïden ingedeeld in 3 categorieën: fytocannabinoïden (van plantaardige oorsprong), endocannabinoïden (aanwezig endogeen in menselijke of dierlijke weefsels) en synthetische cannabinoïden

2.1. Fytocannabinoïden

THC en CBD, de voornaamste fytocannabinoïden hebben een gemeenschappelijke precursor. De verhouding van THCA synthase en CBDA synthase bepaalt of een plant al of niet veel THC of CBD aanmaakt uit de voorhanden zijnde beschikbare hoeveelheid CBGA (cannabigerolic acid). Die verhouding is genetisch bepaald. THC, een sterk lipofiele en psychotrope stof activeert voornamelijk de CB1 receptor. Het beïnvloedt pathofysiologische processen en heeft antinociceptieve eigenschappen. CBD heeft een lage affiniteit voor de CB1 en CB2 receptoren en heeft GEEN psychotrope activiteit.

2.2. Endocannabinoïden

Er zijn voornamelijk twee endocannabinoïden gevonden die een belangrijke rol spelen in het endocannabinoïde systeem. Anandamide" gevonden in de hersenen van het varken. Een tweede werd gevonden in de darmen van een hond en heeft de wetenschappelijke naam "arachidonoylglycerol of afgekort 2-AG gekregen. Deze moleculen hebben een verschillende chemische structuur tov de plant-cannabinoïden. Ze worden enkel ter plaatse op aanvraag geproduceerd en vrijgegeven wanneer het nodig is. Daarna worden ze weer vlug door specifieke enzymen afgebroken. Deze endocannabinoïden zijn zeer vetoplosbare moleculen. Een vergelijking met onze enkefalines en endorfines kan hier wel gemaakt worden.

2.3. Synthetische cannabinoïden

In de medische praktijk wordt behalve cannabis en cannabisextract soms ook gebruik gemaakt van zuivere dronabinol, verkocht in sommige landen als palliatief geneesmiddel onder de naam Marinol®. Volgens veel patiënten werkt dit farmacon echter minder goed dan cannabis.

2.4. Het endocannabinoïde systeem (ECS)

Het ECS is een complex endogeen communicatie systeem tussen cellen. Het is samengesteld uit endocannabinoïde receptoren, hun liganden of endogene (lichaamseigen) cannabinoïden en eiwitten die betrokken zijn bij het metabolisme en bij het transport van deze endocannabinoïden. Het speelt een belangrijke beschermende rol en is van vitaal belang in het in evenwicht houden van de

homeostase. Endocannabinoiden zijn neuroprotectief en beschermen tegen verschillende soorten van cellulaire stress of stressoren. Het ECS kan worden gedefinieerd als een systeem van regulering en actieve modulering op tenminste die niveau's: mentaal, neurologisch en immunologisch.

2.5. Cannabinoïde receptoren

Cannabinoïde receptoren komen vooral voor in het centrale zenuwstelsel. De CB1 receptor is uitgesproken aanwezig in de regio's die verantwoordelijk zijn voor de motorische coordinatie en beweging. Eveneens in de regio's verantwoordelijk voor aandacht, complexe cognitieve functies, voor leren, geheugen en emoties, alsook in de zone's verantwoordelijk voor pijnregulering. De CB2 receptoren zijn voornamelijk aanwezig in immuungerelateerde cellen, waaronder leucocyten, milt en tonsillen, in het beenmerg alsook in de pancreas. De uitgebreide werking van het ECS heeft eveneens te maken met de synergetische werking op de vanilloïd-receptoren (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5 en TRPV6). Ze situeren zich zowel in het centrale als perifere zenuwstelsel.

3. Farmacologie

Cannabinoïden, vooral THC hebben een antinociceptief effect door hun activiteit ter hoogte van twee verschillende receptoren: CB-1 receptor, vooral aanwezig in het centraal en perifeer zenuwstelsel en de CB-2 receptor aanwezig in de immuuncellen, zoals lymfocyten en neutrofiële granulocyten, evenals in ontstekingscellen in het centraal zenuwstelsel.

Cannabidiol (CBD) is een niet psychoactief cannabinoïde dat voorkomt in cannabis. Het werkingsmechanisme is volstrekt onafhankelijk van de cannabinoïdereceptoren. Sommige onderzoeken hebben aangetoond dat CBD sommige van de effecten van THC kan verminderen of tegenwerken. Het mechanisme hiervoor is onduidelijk, sommige suggereren dat het een zwakke CB1-antagonist kan zijn. CBD kan ook interageren met het endocannabinoïdesysteem via indirecte mechanismen zoals versterkte werking van het endogene cannabinoïde ligand anandamide.

Sommige studies maken gewag van hyperalgesie bij het gebruik in akute pijn.

Bij relatief veel CBD ten opzichte van THC zou CBD het effect van THC verminderen, bij ongeveer gelijke hoeveelheden heeft CBD juist een versterkend effect op THC.

Cannabinoïden zouden zich eveneens binden aan hogervermelde receptoren zoals TRPV1. De Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 (TRPV1) receptor is aanwezig op sensorische neuronen en reageert op nociceptieve stimuli, maar is echter ook aanwezig in de hersenen waar het zich bindt aan anandamide. Anandamide is een neurotransmitter, die een rol speelt bij nociceptie, depressie, geheugen, vruchtbaarheid en het tot stand komen van het hongergevoel

4. Klinische praktijk rond het “medicinaal” gebruik

4.1. Algemeen

Om een aantal redenen is het niet eenvoudig om gerandomiseerd onderzoek met cannabis of cannabinoiden uit te voeren en de resultaten van de studies adequaat te beoordelen :

Cannabis is een complex medicinale plant. Het is een mix van verschillende werkzame bestanddelen die mekaar beïnvloeden, zoals CBD, THC en de terpenen.

Hierdoor is de werking als plant verschillend van en soms beter dan van een geïsoleerd cannabinoid
Individuele reactie van de patient

Er is geen DDD (defined daily dose) zoals met klassieke medikaties

Verschiedende toepassingsvormen: verdampen, olie, thee

Uit vijf meta-analyses en één Cochrane review uitgevoerd met verschillende vormen van cannabis bij in totaal een grote groep duizenden heterogene pijnpatienten kon men slechts een matige tot meestal

niet significante reductie van de pijn aantonen. Er is dus geen “Evidence Based Medicine” met cannabis of cannabinoiden bij de behandeling van chronische (neuropathische) pijn.

Belangrijk safety aspect vooral bij kinderen en adolescenten:

Experimenteel onderzoek bij gezonde mensen heeft aangetoond dat cannabis en zijn belangrijkste psychoactieve component, de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), voorbijgaande, dosisafhankelijke, psychotische symptomen en cognitieve effecten kan veroorzaken, die kunnen worden verzacht door cannabidiol (CBD). Het endocannabinoïde systeem speelt een belangrijke rol in de rijping van de hersenen. De overactivering ervan door CB1R-agonisten (bijv. THC) tijdens de adolescentie, en de resulterende veranderingen in neuroplasticiteit, kunnen de rijping van de hersenen beïnvloeden. Hierdoor kunnen blijvende afwijkingen van bepaalde hersenstructuren ontstaan.

Het enige officieel geregistreerde geneesmiddel op basis van een samenstelling van cannabinoiden (THC en CBD) is Sativex (nabiximols) Sativex, ontwikkeld door GW Pharmaceuticals, is een spray voor oromucosaal gebruik, op basis van twee cannabisextracten. Elke 100 microliter verstuiving bevat 2,7 mg THC (tetrahydrocannabinol) en 2,5 mg CBD (cannabidiol). Het is enkel geregistreerd voor de behandeling van (neuropathische) pijn bij MS patiënten.

Verder onderzoek met combinaties van THC / CBD in een optimale verhouding zou nuttig kunnen zijn.

4.2. Focus op CBD

Standpunt van de EFIC verschenen in de European Journal of Pain 2018.

De sterke vraag van burgers en patiënten heeft geleid tot het besluit om cannabisproducten voor medisch gebruik in sommige Europese landen toe te staan, ondanks het gebrek aan degelijk klinisch bewijs. Er is een grote kloof tussen de publieke perceptie van de effectiviteit en de veiligheid van cannabis voor medisch gebruik en het standpunt van de medisch (academische) wereld. Grootschalige onderzoeken met adequate patiënten aantallen en behandelingsperioden van minimaal 12 weken zijn nodig om te voldoen aan de huidige normen van het Europees Medisch Agentschap (EMA) voor de goedkeuring van een medicijn.

Het FAGG heeft recentelijk (9 augustus 2019) de introductie van cannabidiol (CBD) poeder geproduceerd door de firma Fagron goedgekeurd. Cannabidiol is het enige cannabinoid dat in België door artsen officieel mag worden voorgeschreven en via de apotheker aan de patiënt kan afgeleverd worden. Dit poeder kan door de apotheker in een bepaalde galenische vorm bereid worden. Meestal wordt de voorkeur gegeven aan de olievorm. Dit laat een flexibele titratie van de dosis toe. Omwille van omslachtige extractie procedures is de kostprijs van CBD poeder vrij hoog (100 €/gram) en wordt niet terugbetaald. Dagdosis wordt door APB geraamd tussen 350 -1500mg. Het FAGG legt strenge normen op wat betreft de aanwezigheid van tetrahydrocannabinol (THC), zijnde het psycho-actief bestanddeel van cannabis. Een concentratie van < 1µg/kg/dag is slechts toegelaten.

Uit literatuur onderzoek blijkt dat er momenteel met CBD geen “randomized clinical trials” beschikbaar zijn in de behandeling van chronisch neuropathische pijn. Er is dus geen “Evidence Based Medicine”!

Uiteindelijk is epilepsie de enige officiële registreerde indicatie voor CBD. Uit de studies uitgevoerd bij epilepsie patiënten blijkt CBD geen belangrijke nevenwerkingen te hebben. Wel moet aandacht geschonken worden aan de leverfunctie (transaminases), vooral bij hoge doseringen van > 1400 mg /dag en eventuele druginteracties via de werking van CYP 450. Evenmin is er melding gemaakt van fysieke afhankelijkheid of toxiciteit.

Cannabidiol is het actieve bestanddeel van Epidiolex. Dit geneesmiddel is ontwikkeld door GW Pharmaceuticals voor de behandeling van resistente epilepsie met name bij het Lennox-Gastaut en Dravet syndroom voor kinderen ouder dan twee jaar, die op de klassieke antiepileptica onvoldoende klinisch resultaat hebben. Epidiolex wordt dan als “add-on” medikatie gebruikt.

5. Besluit

CBD is actueel een intensief onderzochte molecule in preklinische fase in verschillende therapeutische domeinen maar helaas wordt dit voorlopig nog niet vertaald in klinische evidentie. Dit resulteert dan ook in de volgende antwoorden op de door de jury gestelde vragen.

8. Wat is de plaats van medicinale cannabis cq cannabidiol in de multimodale behandeling van chronische pijn?

- cannabidiol heeft geen plaats in de behandeling van chronische pijn , ook niet als add on therapeutisch middel.

8a. Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

- Neen. Er wordt verder gezocht bij neuropathische pijn vooral in combinatie met THC

8b. Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

- Bij hogere dosissen CBD (bij epilepsie) zijn transaminasen stijgingen en sedatie waargenomen. Men moet bedacht zijn voor mogelijke drug interactie via CYP450

Enkele belangwekkende studies

Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(4):501–51

Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009;89(1):309–380.

Lynch ME, Ware MAJ : .“Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials” *Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):293-301

Whiting PF, et.al. : “Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis”. *JAMA.* 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73

Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W : Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):62-88.

Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al . A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment .*Eur J Pain.* 2014 Aug;18(7):999-1012

Häuser W Finn DP, Kalso E, et al European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management; *Eur J Pain.* 2018 Oct

Specifieke patiëntenpopulaties



Populations de patients spécifiques

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Koen Van Boxem, ZOL

Gebruik van niet-opioïde analgetica in specifieke patiëntengroepen:

patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of met cardiale insufficiëntie, adolescenten, zwangeren, ouderen, patiënten met psychiatrische co morbiditeit

Dr. Koen Van Boxem
Multidisciplinair pijncentrum
Ziekenhuis Oost-Limburg
Genk

Vragen aan de jury

Vraag 6. *Noodzaken sommige patiëntenpopulaties (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of met cardiale insufficiëntie, adolescenten, zwangeren, ouderen, patiënten met psychiatrische co morbiditeit) een bijzondere aandacht bij het gebruik van paracetamol, NSAID's en adjuvantia?*

1. Inleiding

Het chronisch gebruik van analgetica is niet zonder risico indien er sprake is van een co morbiditeit zoals nier- of leverlijden, hartfalen of in speciale patiëntengroepen zoals zwangeren en ouderen. In dit hoofdstuk gaan we dieper in op de consequenties die dit mogelijk heeft voor de dagelijkse praktijk. De meerderheid van de informatie werd overgenomen van het literatuuroverzicht aangeleverd door het RIZIV; Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen.¹

2. Zwangerschap en borstvoeding

2.1 Paracetamol

Prospectieve cohortstudies hebben geen toename aangetoond in de prevalentie van foetale anomalieën bij vrouwen die paracetamol namen in therapeutische doseringen tijdens de zwangerschap. In dierexperimenteel onderzoek werd wel een toxisch effect beschreven op embryo's, bij doseringen die meer dan het dubbele van de maximum doseringen waren.² Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Geen ongewenste effecten zijn gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol mag daarom tijdens zwangerschap en borstvoeding gebruikt worden, geen dosisaanpassing is noodzakelijk.

2.2 NSAID

NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap. Bij herhaald gebruik kunnen ze een vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene en pulmonale hypertensie. NSAID's komen in lage concentratie voor in de moedermelk. Ibuprofen en diclofenac kunnen volgens de NHG-richtlijnen tijdens de borstvoeding wel worden gebruikt.

2.3 Adjuvantia

Geen specifieke aanbevelingen kunnen teruggevonden worden, maar anti-epileptica zijn bekend omwille van hun teratogeniciteit.

3. Adolescenten

3.1 Paracetamol

De aanbevolen dosering paracetamol voor kinderen staan in onderstaande tabellen. (tabel 1 en 2)
In jonge kinderen is het glucuronideringsproces nog niet matuur, waardoor lagere doseringen worden aanbevolen.² Voor kinderen tot 10 kg wordt hierom een halve dosering aanbevolen (max 30mg/kg/dag in 4 giften van 7,5mg/kg).

Tabel 1: Dosering paracetamol bij kinderen/adolescenten

Gewicht (en leeftijd)	Oraal (tablet, oplostablet, kauwtablet, drank 24 mg/ml)	Rectaal (zetpil)
Gewicht	60 mg/kg/dag in 4 giften: 4dd 15 mg/kg	60 mg/kg/dag in 3 giften: 2-3 dd 20 mg/kg
43-70 kg (12 tot 18 jaar)	4 dd 650-1000 mg	2-3 dd 1 zetpil 1000 mg
	Incidenteel max 90 mg/kg/dag in 4 giften: dd 22,5 mg/kg ged max 3dg	Incidenteel max 90 mg/kg/dag in 3 giften: 3 dd 30 mg/kg ged max 3 dg

Tabel 2: Dosering paracetamol bij de behandeling van acute en chronische nociceptieve pijn

Geneesmiddel	Oraal of dermaal	Rectaal
Paracetamol	3-4 dd 500-1000 (1-2 tablet) Max 4 g/dag bij gebruik < 1 maand en bij afwezigheid van risicofactoren Bij gebruik > 1 maand max 2,5 g/dag Kinderen 4 dd 15 mg/kg	3-4 dd 1000mg zetpil Kinderen 2-3 dd 20 mg/kg

3.2 NSAID

Als paracetamol onvoldoende resultaat geeft, kan een NSAID toegevoegd worden. De NHG beveelt dan ibuprofen aan. Geef geen ibuprofen bij waterpokken of gordelroos, omdat dit ernstige huidcomplicaties kan geven.

De aanbevolen perorale dosering is:

- ≥ 6 kg : 3-4 dd 7 à 10mg/kg (bron: BCFI)
- 12-18 jaar (43-70kg) : 2-3 dd 400mg
- Volwassenen : 3-4 dd 400-600 mg

3.3 Adjuvantia

Geen aanbevelingen werden teruggevonden

4. Patiënten met nierinsufficiëntie

4.1 Paracetamol

Dosisaanpassing is niet nodig, de dosering van 3gr per dag mag wel niet overschreden worden.

4.2 NSAID's

NSAID's kunnen nierfalen uitlokken of doen toenemen. De NHG-richtlijnen raden het gebruik van NSAID af bij:

- eGFR <60ml/min/1,73m²
- Gelijktijdig gebruik medicatie die de nierfunctie doen verminderen (bv: diuretica of ACE-inhibitoren)
- Gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie (cyclosporine en tacrolimus)

Een absolute contra-indicatie is een eGRF<30ml/min/1,73m².

De doseringen moeten steeds zo laag mogelijk gehouden worden en voor een korte tijdsperiode gebruikt worden met het monitoren van de nierfunctie indien nodig.

4.3 Adjuvantia

De NHG-richtlijn stelt een dosisaanpassing voor bij patiënten met nierinsufficiëntie voor carbamazepine, gabapentine en pregabaline. Voorzichtigheid is geboden met TCA (tricyclische antidepressiva)

5. Patiënten met leverinsufficiëntie

5.1 Paracetamol

Bij overdosering ontstaat een tekort aan glutathion, waardoor paracetamol niet verder kan gemetaboliseerd worden en levernecrose kan ontstaan. Dit kan acuut ontstaan bij inname van meer dan 6gr éénmalig, maar het kan ook zelden voorkomen bij chronisch gebruik van 3 tot 4gr/d. ²

De maximum dosering bij leverinsufficiëntie is daarom 2gr/d, of 1,5gr/d indien er nog bijkomende risicofactoren aanwezig zijn. Risicofactoren voor leverschade zijn: bestaand leverlijden, hoge leeftijd, gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine, <50kg lichaamsgewicht, slechte voedingstoestand, >2 alcoholconsumpties per dag, roken en gebruik van meerdere pijnstillers.

5.2 NSAID's

Hepatotoxiciteit is een gekend fenomeen bij NSAID's, waardoor deze beter vermeden worden.

5.3 Adjuvantia

TCA: te vermijden bij verminderde leverfunctie

6. Patiënten met cardiovasculair risico

6.1 Paracetamol

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voorhanden voor het gebruik van paracetamol bij patiënten met een cardiovasculair risico.

6.2 NSAID's

NSAID's moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij alle patiënten (WOREL 2017 en DOH_Ireland 2015). De NHG-richtlijn raadt aan om NSAID's met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (hypertensie, hartfalen,

arterosclerose). Het risico voor trombo-embolie, ook op korte termijn neemt op een dosisafhankelijke manier toe. Het gebruik van NSAID's is niet aangeraden bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen.

Een meta-analyse van gerandomiseerde studies toonde aan dat COX-2 selectieve inhibitoren een verhoogd risico vertonen voor trombotische cardiovasculaire reacties, in het bijzonder hartinfarct en beroerte. De commissie voor humane geneesmiddelen adviseerde dat bij langdurig gebruik van eender welk NSAID aan hoge doseringen er een licht verhoogd risico voor trombo-embolische events bestaat. Het grootste risico bestaat echter bij het gebruik van COX-2 selectieve inhibitoren, hoge doseringen diclofenac en ibuprofen (>1200 mg per dag). Naproxen heeft het laagste cardiovasculaire risico. Een bijkomende meta-analyse werd uitgevoerd bij een oudere populatie of in de algemene bevolking met een acuut myocardinfarct als specifieke uitkomst parameter. Deze studie toonde aan dat het gebruik van elk NSAID (inclusief naproxen) gepaard gaat met een verhoogd risico voor myocardinfarct.¹² Er werd tevens een verhoogd risico voor hospitalisatie door hartfalen genoteerd met NSAID's (inclusief naproxen), enkel bij normale doseringen celecoxib werd dit niet vastgesteld.¹³

NSAID's in het algemeen worden daarom afgeraden bij patiënten met hypertensie, hartfalen of atherosclerotisch hart- en vaatlijden.

6.3 Adjuvantia

NHG-richtlijnen geven aan dat tricyclische antidepressiva gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een recent hartinfarct en aritmieën. Deze middelen zijn te vermijden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (b.v. hartfalen). Deze richtlijn raadt aan om een ECG te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen alvorens de behandeling met deze middelen te starten.

De WOREL 2017 richtlijn vermeldt ook significante aritmieën en cardiale geleidingsstoornissen als bijwerking van amitriptyline.

Bij patiënten waar TCA niet aangewezen zijn wegens cardiovasculaire risico's kan gabapentine/pregabaline overwogen worden.

7. Patiënten met gastro-intestinaal risico

7.1 Paracetamol

Er zijn geen specifieke aanbevelingen geformuleerd voor paracetamol.

7.2 NSAID's

Gastro-intestinale complicaties zijn gekende bijwerkingen van NSAID's. Het risico voor gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's, wordt verhoogd door een aantal factoren zoals leeftijd (>65 jaar), geschiedenis van peptisch ulcus en gelijktijdig gebruik van middelen die het risico voor gastro-intestinale bloedingen en ulceratie kunnen verhogen. De COX-2 selectieve inhibitoren hebben een lager risico voor gastro-intestinale bijwerkingen, dit voordeel wordt verminderd door de gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur.

De NHG-richtlijn raadt aan om NSAID's te vermijden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico. NSAID's zijn niet aangewezen bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen. De COX-2 selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen. Bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico is het aangewezen om een PPI te combineren met een klassiek NSAID. Vermijd de combinatie van NSAID's met producten die tegenaangewezen zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis

van peptisch ulcus (b.v. clopidogrel, prasugrel, ticogrelor, glucocorticosteroiden, spironolactone). Wanneer het gebruik van NSAID's noodzakelijk is kies dan voor diclofenac of ibuprofen (beiden in combinatie met een PPI).

De DOH_Ireland 2015 richtlijnen beveelt aan om dubbele dosissen H2-antagonisten of PPI te gebruiken tezamen met NSAID's bij patiënten met een hoog risico voor gastro-intestinale complicaties. Afhankelijk van het cardiovasculair risicoprofiel kan bij deze patiënten een COX-2 inhibitor overwogen worden.

Lage dosissen ibuprofen (<1200mg/dag) heeft het laagste risico voor gastro-intestinale complicaties in vergelijking met andere traditionele NSAID's diclofenac en naproxen.

Voor de behandeling van gelokaliseerde chronische pijn zoals bij osteoartritis kan een topische behandeling met NSAID's overwogen worden.³ Een topicale behandeling met NSAID's toont evenveel gastro-intestinale bijwerkingen als placebo.⁴

7.3 Adjuvantia

De WOREL 2017 richtlijn raadt voorzichtigheid aan bij het gebruik van amitriptyline bij patiënten met chronische constipatie.

8. Ouderen

8.1 Paracetamol

De NHG 2018 richtlijnen raadt paracetamol aan als eerste keuze behandeling van chronische pijn, zeker bij ouderen die een verhoogd risico hebben voor bijwerkingen van andere analgetica zoals NSAID's. De aanbevolen dosis voor ouderen is 2 g (1,5 g indien er meerdere risicofactoren zijn of in geval van leverbeschadiging).

8.2 NSAID

Een retrospectieve cohortstudie bij patiënten ouder dan 65 jaar met een voorgeschiedenis van hypertensie, hartfalen of chronisch nierlijden, toonde aan dat NSAID's bij ongeveer 10 % van deze patiënten werd voorgeschreven. De vergelijking met matched pairs toonde aan dat de complicatie ratio (cardiaal, renaal en overlijden) niet verschilde tussen patiënten die NSAID's voorgeschreven kregen en deze die geen NSAID's kregen. Hierbij dient opgemerkt dat de veiligheid van NSAID's op korte termijn geëvalueerd werd. Het is trouwens algemeen aangeraden om, zeker bij risicopatiënten, de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden.⁵

De NHG 2018 richtlijn raadt geen NSAID's aan bij kwetsbare ouderen. Omwille van het veiliger toxiciteitsprofiel van topische NSAID, kunnen deze gebruikt worden bij ouderen met een verminderde leverfunctie of hartfalen.

8.3 Adjuvantia

De NHG 2018 richtlijn beveelt nortriptyline aan voor de behandeling van neuropathische pijn bij ouderen dit omwille van minder centrale anticholinergische bijwerkingen in vergelijking met amitriptyline. De dosis van de adjuvante geneesmiddelen zou aangepast moeten worden bij ouderen. (zie tabel 3)

Tabel 3: Dosering van adjuvantia

<i>Geneesmiddel</i>	<i>Startdosering</i>	<i>Onderhoudsdosering</i>	<i>Maximale dagdosering</i>
Trigeminusneuralgie			
<i>Carbamazepine</i> (geregistreerd bij trigeminusneuralgie)	Volwassenen tot 60-70 jaar: 2 dd 100-200 mg: verhoog zn. wekelijks met 100 mg per gift. ouder dan 60-70 jaar: 2 dd 100 mg	3-4 dd 200 mg Houd de (onderhouds)dosering zo laag mogelijk. bij verminderde nierfunctie: eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² wees extra alert op optreden van bijwerkingen. Doseer eventueel op geleide van spiegel.	1200 mg

Overige neuropathische pijn (m.u.v. hiv-neuropathie)			
<i>Amitriptyline</i> [*] (off-label)	Start vóór de nacht met 10-25 mg, verhoog zo nodig met 25 mg elke 1 tot 2 weken.		125 mg
<i>Nortriptyline</i> ^{*,†} (off-label)	Start met 10-25 mg, verhoog zo nodig met 25 mg elke 1 tot 2 weken.		100 mg
<i>Gabapentine</i> (geregistreerd bij perifere neuropathische pijn zoals diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie)	900 mg of 1200 mg per dag, opbouwend in 3 dagen. Dag 1: 1 dd 300 mg; dag 2: 2 dd 300 mg; dag 3: 3 dd 300 mg. Zo nodig om de 2-3 dagen in stappen van 300 mg verhogen tot max. 3 dd 1200 mg per dag. De opbouw van een dagdosis van 1800 mg kost minimaal 1 week, een dagdosis van 2400 mg minimaal 2 weken en de maximale dagdosis van 3600 mg minimaal 3 weken.	900-3600 mg per dag in 3 giften. Bij verminderde nierfunctie: 50-80 ml/min/1,73 m ² : 600-2400 mg/dag; 30-50 ml/min/1,73 m ² : 300-1200 mg/dag; 10-30 ml/min/1,73 m ² : 150-600 mg/dag (dosering van 150 mg kan als 300 mg elke 2 dagen worden ingenomen).	3600 mg

<i>Pregabalin</i> (geregistreerd bij perifere en centrale neuropathische pijn)	150 mg per dag in 2-3 giften, op geleide van individuele reactie en het kunnen verdragen, na 3-7 dagen verhogen tot 300 mg per dag. Na een extra week kan indien nodig worden verhoogd tot 600 mg per dag.	150-300 mg per dag in 2-3 giften. Bij verminderde nierfunctie: 30-50 ml/min/1,73 m ² : 50% van de normale dosering; 10-30 ml/min/1,73 m ² : 25% van de normale dosering.	600 mg
<i>Duloxetine</i> (alleen geregistreerd bij diabetische perifere neuropathie)	60 mg 1x/dag, max. 120 mg/dag in gelijk verdeelde giften	60 mg 1x/dag, max. 120 mg/dag in gelijk verdeelde giften.	120 mg

* start bij ouderen en bij ervaren bijwerkingen met een lage dosering en verhoog de dosering langzaam.

† in verband met mogelijke slapeloosheid liever niet vóór de nacht laten innemen.

Vraag 2b. Wat zijn de ongewenste effecten van paracetamol bij chronische pijn, zowel op korte termijn als op lange termijn?

Alhoewel paracetamol wereldwijd een vaste plaats heeft in pijnbestrijding, zijn de lange termijneffecten weinig bekend. Aangenomen wordt dat het veilig is in gepaste doseringen.² Er is echter bewijs dat hogere doseringen of verlengd gebruik van paracetamol kan leiden tot leverbeschadiging, cardiovasculaire aandoeningen en zelfs overlijden.⁶ Dit is deels gebaseerd op een systematische review waar 8 cohortstudies weerhouden werden die de toxiciteit van paracetamol registreerden. Bij het vergelijken van paracetamol versus geen gebruik, in 2 studies die mortaliteit nagaan, kon 1 studie een dosis-respons aantonen en rapporteerde een toename van het relatief risico voor mortaliteit van (0.92 tot 0.98) tot 1.63 (1.58 tot 1.68). Van 4 studies die de cardiovasculaire neveneffecten rapporteerden, toonden ze allen een dosis-respons waarbij 1 studie een toename van de *risk ratio* voor alle cardiovasculaire neveneffecten rapporteerde van 1.19 (0.81 tot 1.75) tot 1.68 (1.10 tot 2.57).⁷ De auteurs besluiten dat er toch een aanzienlijke toxiciteit is van paracetamol bij het bovenste gedeelte van de therapeutische doseringen. Gezien de onduidelijke doseringen van paracetamol in de weerhouden studies, kon er geen veilige maximale dosering weerhouden worden.

In praktijk is het redelijk bij patiënten zonder co-morbiditeit tijdelijk maximaal 4 gr dagelijks te geven (maximaal 1 maand volgens bijsluiter), om dan te verminderen naar maximaal 3 gr dagelijks. Het is van belang deze dosis te verlagen als er extra risicofactoren aanwezig zijn. Deze zijn: bestaand leverlijden, hoge leeftijd, gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine, <50kg lichaamsgewicht, slechte voedingstoestand, >2 alcoholconsumpties per dag, roken en gebruik van meerdere pijnstillers. De maximum dosering is dan beperkt tot 1,5 à 2gr/dag.

Vraag 3b. Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur): Wat is het belang van een correcte dosering voor het klinisch effect en het veiligheidsprofiel?

NSAID's en acetylsalicylzuur hebben meestal een dosis-effect curve, waardoor hogere doseringen een hogere klinische effectiviteit vertonen. Dit is mooi geïllustreerd door de Oxford Analgesic League Table. Hierbij wordt bekeken per dosering van een product wat de meerwaarde is tegenover placebo. Deze "Number Needed to Treat" (NNT) weerspiegelt dan het aantal patiënten dat behandeld moet worden om bij 1 patiënt een 50% pijnreductie te geven gedurende 4 tot 6 uren. Hoe hoger het getal, hoe meer patiënten behandeld moeten worden om uiteindelijk slechts 1 bevredigend resultaat te krijgen. Hoe hoger het getal, hoe inefficiënter dus het product.

Zo neemt het klinisch effect toe (daalt de NNT) van ibuprofen bij het verhogen van de dosering. Omgekeerd is het ook zo dat neveneffecten meer optreden bij hogere doseringen. Een dosering tot 1200mg ibuprofen per dag heeft het laagste risico voor gastro-intestinale complicaties in vergelijking met andere traditionele NSAID's diclofenac en naproxen. Door het verhogen verdwijnt echter dit relatief voordeel, waardoor in praktijk een balans moet gezocht worden tussen klinische effectiviteit en neveneffecten.

In het algemeen geldt daarom om de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden

Vraag 4. Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende selectieve en niet-selectieve NSAID's bij de behandeling van chronische pijn?

1. Gastro-intestinale effecten

De selectieve COX-2 enzyme inhibitoren (coxib) veroorzaken minder gastro-intestinale *neveneffecten* bij langdurig gebruik dan alle traditionele niet selectieve NSAID's.⁸ In een meta-analyse werden de coxibs vergeleken met diclofenac, ibuprofen en naproxen. Een vergelijkbare incidentie van gastro-intestinale *complicaties* (perforatie, obstructie, bloeding) werd genoteerd.⁹

2. Cardiovasculaire effecten

2.1. Atrium fibrillatie

Een meta-analyse¹⁰ toonde aan dat het gebruik van NSAID's in het algemeen gepaard gaat met een toename van het risico voor atrium fibrillatie van 12%. Dit risico was voornamelijk aanwezig bij nieuwe NSAID's gebruikers. Wat zou te wijten zijn aan het toegenomen risico voor hartfalen en nieraandoeningen.

2.2. Beroerte

Een grote populatie gebaseerde studie vond een groter risico voor beroerte tussen niet gebruikers van NSAID's en gebruikers van niet selectieve NSAID's en de COX-2 selectieve NSAID's. Het risico op beroerte was dus niet beperkt tot de gebruikers van COX-2 selectieve NSAID's.¹¹

2.3. Myocardinfarct

Een systematische review, gevolgd door een bayesian data meta-analyse van de individuele patiënten gegevens, werd uitgevoerd bij een oudere populatie of in de algemene bevolking met een acuut myocardinfarct als specifieke uitkomst parameter. Deze studie toonde aan

dat het gebruik van elk NSAID (inclusief naproxen) gedurende 1 week, 1 maand of langer dan een maand gepaard gaat met een verhoogd risico voor myocardinfarct. Het risico neemt toe met het gebruik van hogere doseringen, maar lijkt niet toe te nemen bij gebruik van langer dan 1 maand ten opzichte van kortere periodes.¹²

2.4. Hartfalen

De analyse van de gezondheid databases van 4 Europese landen bekeek de incidentie van hospitalisatie voor hartfalen bij patiënten ouder dan 18 jaar die NSAID's namen en vergeleken deze cijfers met de gegevens van matched controlepersonen. Hierbij werd specifiek het risico van 23 traditionele NSAID's en 4 selectieve COX-2 inhibitoren geëvalueerd.

Het gebruik van NSAID's in de twee weken voorafgaand aan de hospitalisatie was gepaard met een 19% toename van het risico op hospitalisatie voor hartfalen, vergeleken met vroeger gebruik van NSAID 's (>183 dagen geleden). Er werd een verhoogd risico voor hartfalen genoteerd met diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, naproxen, nimesulide, piroxicam en twee COX-2 inhibitoren etoricoxib and rofecoxib. Het effect is dosis afhankelijk. Bij het gebruik van normale dosissen celecoxib was het risico voor hospitalisatie wegens hartfalen niet verhoogd.¹³

Referenties

- 1 Mortier N, Baitar A, Goesaert. The rational use of non-opioid analgesics for chronic pain. BCFI/CBIP, Brussels, 2019,
- 2 Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71:11-23.
- 3 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD008609.
- 4 Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36:45-64.
- 5 Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and Associations of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use Among Patients With a Musculoskeletal Disorder and Hypertension, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1516-1525.
- 6 Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016:CD012230.
- 7 Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552-559.
- 8 Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e11649.
- 9 Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-779.
- 10 Liu G, Yan YP, Zheng XX, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:1523-1529.
- 11 Haag MD, Bos MJ, Hofman A, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008;168:1219-1224.
- 12 Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909.
- 13 Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.

Analgésiques non opioïdes sur prescription, en vente libre et en préparations magistrales



Niet-opioïde analgetica op voorschrift,
vrije verkoop en magistrale bereidingen

Réunion de consensus « L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique »

Réponses aux questions du jury

Alain Chaspierre
Pharmacien
Président APB

1 Y-a-t-il une place en vente libre pour le paracétamol et les AINS ?

Le paracétamol et les AINS sont les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques ou antipyrétiques chez les adultes et les enfants.

1.1 Situation en Belgique :

Les analgésiques disponibles en Belgique en dispensation libre sont :

- Le paracétamol

Les préparations qui contiennent 10,05 g ou moins de paracétamol par conditionnement peuvent être délivrées librement par le pharmacien.

Par ex. 20 comp à 500 mg ou 10 comp à 1 g

Les préparations qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol par conditionnement ne peuvent être délivrées que sur demande écrite du patient ou sur prescription médicale (Arrêté du Régent portant réglementation de la conservation et de la vente de substances toxiques 6 février 1946). Cet arrêté reprend des listes de substances auxquelles des doses maximales par prise et par jour sont attribuées. Le paracétamol appartient à la liste II. Les substances de la liste II peuvent être délivrées librement si la quantité maximale présente dans la préparation est inférieure à trois fois la dose journalière maximale (également appelée «dose massive»).

Pour le paracétamol, la dose journalière maximale est de 3,35 grammes, et la «dose massive» est donc de 10,05 grammes.

Il faut reconnaître qu'à l'heure de la digitalisation, la demande écrite « papier » devient obsolète et est finalement peu utilisée sur le terrain. Un encodage obligatoire dans le Dossier Pharmaceutique de la personne (et donc du DPP) est sans doute une mesure à prendre.

Il existe également des formes pédiatriques en dispensation libre :

- Sirop ou solution
 - 90 et 150 ml à 150 mg/5ml
 - 200 ml à 160 mg/5 ml
 - 85 ml à 200 mg/5 ml
- Suppositoires
 - 12 suppositoires à 80, 100, 150, 200, 300 et 350 mg
- Sachets
 - 24 sachets à 250 mg
- L'acide acétylsalicylique (AAS) (100 mg 30 sachets, 250 mg 30 sachets, 324 mg 20 comp ; 325 mg 20 comp ; 500 mg 20, 30, 40 et 60 comp et 1000 mg 20 comp)
- Les associations suivantes :
 - Paracétamol + caféine (400 à 500 mg de paracétamol et 50 à 65 mg de caféine). En ce qui concerne les règles de dispensation, elles sont définies par l'Arrêté du Régent 6 février 1946
 - AAS + caféine (650 mg d'AAS et 65 mg de caféine)
 - Paracétamol + AAS + caféine (200, 250, 400 mg de paracétamol + 200, 250, 400 mg de AAS + 50, 65, 92 mg de caféine suivant les spécialités)
 - Paracétamol + AAS + acide ascorbique (200 mg de paracétamol + 300 mg d'AAS + 300 mg d'acide ascorbique)
 - Il existe également des associations de paracétamol et d'ibuprofène avec de la codéine soumises à prescriptions médicales qui ne sont pas abordées ici.
- AINS :
 - L'ibuprofène : uniquement dosage 200 mg (24,30 et 48 unités) et 400 mg (24, 30, 100 unités) et formes pédiatriques (100 ml sirop suspension à 100mg/5ml ; 200 ml sirop suspension à 100 mg/5 ml et 100 à 150 ml de sirop suspension à 200 mg/5ml ainsi que des suppositoires 10 unités à 60 et 125 mg.

- Le naproxène sodique : uniquement la spécialité Alève 24 comp à 220 mg
- L'indométacine : uniquement Dolcidium forme suppositoire 50 mg et Dolcidium 100 mg (demande écrite cfr Arrêté du Régent 6/2/1946)

1.2 Situation en Europe (données fournies par la FIP) et mesures prises au niveau européen afin de garantir la sécurité de l'utilisation de ces médicaments

Lorsqu'on réfléchit à la dispensation libre des analgésiques (paracétamol et AINS) en Belgique, on ne peut éviter de jeter un regard sur l'accessibilité de ces médicaments dans les autres pays européens. On constate qu'un vent de libéralisme a soufflé ces dernières années pour donner accès dans certains pays à ces médicaments hors circuit officinal. La situation est très hétérogène. Toutefois, on constate également depuis quelques années un retour en arrière dans la plupart d'entre eux pour garantir la sécurité de la population et certains conditionnements ou dosages ont été réintroduits exclusivement dans le canal officinal ou sur prescription médicale. Des mesures sont également encore à venir notamment en France.

- Dans les pays suivants, **seulement certains conditionnements** peuvent être vendus **en dehors de la pharmacie** en fonction de la forme, du dosage, du type de patients (adulte/enfant): Suède (uniquement les autres formes que les comprimés), Irlande (en fonction de la forme et dosage), Danemark (petits conditionnements et au-dessus de 18 ans), Royaume-Uni (taille du conditionnement), Hongrie (en fonction de la forme et dosage), Pays-Bas (limitation grandeur conditionnement)
- Une étude transversale néerlandaise montre cependant que de nombreuses personnes utilisent les AINS disponibles en accès libre (diclofénac, ibuprofène, naproxène). De plus, cette automédication est souvent utilisée par les personnes présentant un risque accru de complications graves. Près d'une personne sur trois utilise un ou plusieurs AINS en vente libre et près d'un utilisateur sur dix prend plus que la dose maximale quotidienne recommandée. Converti à l'ensemble de la population néerlandaise, cela concerne environ 333 000 personnes [Koffeman 2014].
- Le Royaume-Uni a publié un guide reprenant une série de conseils à suivre lors de la délivrance, y compris par Internet.
- Dans les pays suivants, le paracétamol et AINS sont vendus également **en dehors de la pharmacie, sans limitation** :
Macédoine, Portugal
- Dans les pays suivants, **uniquement en pharmacie** : Malte (pas de self-service), Espagne (pas de self-service), Allemagne (pas de self-service), Chypre, Estonie (self-service), Bulgarie (self-service), France (self-service)
- En Slovénie (pas de self-service) en pharmacie ou en magasins spécialisés en médicaments.
- En Irlande, Slovénie et en Allemagne, certaines formes/dosages ne peuvent être délivrés que sur prescription.
- En Finlande, tous les médicaments, y compris le paracétamol et les AINS, ne sont disponibles que dans les pharmacies. Le pharmacien a l'obligation de garantir l'utilisation correcte et sûre des médicaments. Cette obligation s'applique également aux médicaments en vente libre. Le naproxène est disponible en tant que médicament en vente libre et il existe un système de conseil spécifique pour le naproxène.
- Au Portugal, on peut trouver ces médicaments en dehors de la pharmacie, mais il existe une liste d'OTC qui ne peuvent être délivrés qu'en pharmacie dont paracétamol (monothérapie et associations), AINS.

En détail :

Suède : paracétamol, AINS et AAS sont disponibles en dehors des pharmacies (max une boîte, la liste des conditionnements disponibles hors pharmacie est publiée sur le site de l'agence suédoise ; dans ce contexte hors pharmacie, il est interdit de conseiller). Pour le paracétamol, les formes comprimés ne sont disponibles qu'en pharmacie en libre accès. Cette mesure a été prise en 2015. Les comprimés de paracétamol ont été reclassés uniquement en pharmacie. Il s'agissait de mettre un terme à l'intensification de l'intoxication au paracétamol signalée après la nouvelle réglementation en 2009, lorsque les premiers médicaments en vente libre ont été autorisés en dehors des pharmacies en Suède.

Irlande : la vente de paracétamol peut avoir lieu en dehors et dans les pharmacies suivant certaines règles. La taille des conditionnements est limitée en accès libre, toutefois, tous les conditionnements doivent être délivrés sous la supervision d'un pharmacien. Toutefois, si un pharmacien estime que la dispensation de paracétamol est sans danger après questionnement du patient, il peut délivrer max. 50 unités.

En dehors de la pharmacie, la taille des conditionnements est assez limitée (par ex. max 6 comp si dosage compris entre 600 mg et 1000 mg). L'ibuprofène ne peut être délivré qu'en pharmacie.

Macédoine : libéralisation complète. Toutefois, le volume de dispensation en dehors des pharmacies est très faible, la population préférant se fournir en pharmacie.

France (extrait d'un communiqué de l'ANSM du 3 octobre 2019) :

« L'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien pour l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et aspirine). Ainsi, l'ANSM souhaite que ces médicaments, toujours disponibles sans ordonnance, ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies à compter de janvier 2020. Cette mesure viserait à sécuriser l'utilisation de ces médicaments. Dans ce contexte, une phase contradictoire vient d'être initiée par l'ANSM auprès des laboratoires concernés... Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM souhaite qu'ils ne soient plus en libre accès et soient tous placés derrière le comptoir du pharmacien, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer en particulier sans ordonnance. Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur le risque pour le foie en cas de surdosage...

Hongrie :

En 2017, la NCA hongroise (OGYEI) a retiré tous les granulés, poudres pour solutions orales contenant du paracétamol, de la liste des produits pharmaceutiques vendus à l'extérieur de la pharmacie par mesure de sécurité pour le patient

1.3 Indications qui sont dans le champs de l'automédication

- Une large part de problèmes douloureux sont bénins et requièrent un accès rapide aux médicaments antidouleurs. La pharmacie est un lieu de bas seuil d'accessibilité pour l'ensemble de la population avec service immédiat. En période de garde, ce bas seuil existe aussi. La vente en ligne est un autre canal mais le délai de livraison peut être trop long dans ce contexte et les mesures d'accompagnement ne sont pas toujours optimales (voir plus bas).
- La dispensation en pharmacie permet de confronter la demande à l'analyse d'un pharmacien (voir plus bas)
- D'autre part, la concertation médico-pharmaceutiques soutenue par l'INAMI peut être un endroit de discussion entre pharmaciens et médecins sur un accompagnement qualitatif de la prescription et de la dispensation des médicaments analgésiques et antipyrétiques.

1.3.1 Exemples de recommandations d'automédication issues de sources EBM

- **Mal de gorge aigu.** Recommandation : « Si vous avez mal à la gorge sans symptômes d'alarme (fièvre élevée, problèmes respiratoires, troubles de la déglutition graves), vous pouvez prendre en toute sécurité un antidouleur à base de paracétamol et attendre quelques jours.¹»
- **Premiers secours en cas de mal de dents sévère.** Recommandation « Si vous avez mal aux dents. Vous pouvez toujours prendre du paracétamol. Si cela ne vous aide pas, vous devriez aller chez le dentiste »².
- **Premier secours en cas de fièvre.** Recommandation : « Si la fièvre dépasse 38,5°C, donnez un médicament fébrifuge »³
- **Céphalées de tension.** A European systematic review concluded that the fixed-dose combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid and caffeine, and the fixed-dose combination of acetaminophen and caffeine are first-line therapies for self-medication in TTH⁴
- **Douleurs menstruelles.** « L'exercice et une source de chaleur dans la zone douloureuse (par exemple, une bouillotte d'eau sur l'abdomen) peuvent atténuer les symptômes. Un antidouleur de type anti-inflammatoire peut également aider, par exemple 400 mg d'ibuprofène, si nécessaire toutes les 6 heures. »⁵

1.4 Dispensation des analgésiques en ligne

Le développement des pharmacies en ligne est un phénomène en croissance. Toutefois, des questions se sont posées sur la qualité de l'accompagnement lors de la vente de ces médicaments⁶. Un étudiant de l'UCL a consacré son mémoire sur la vente en ligne des médicaments⁷. Il a commandé sur 6 sites de pharmacie en ligne différents médicaments en accès libre dont des analgésiques. Différentes vignettes ont été créées, demande d'ibuprofène pour une femme enceinte, demande d'aspirine chez une femme avec insuffisance cardiaque et commande d'ibuprofène pour une personne sous piroxicam 20 mg. L'analyse des résultats montrent de graves déficiences.

...« En ce qui concerne les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales, tout d'abord, dans la partie « analyse », aucun site, avant la commande, ne demande d'information sur l'état de santé du patient concerné. De plus, ces informations ne doivent pas être obligatoirement données et si le patient veut les transmettre, cela se passe dans une section « commentaire » dont les données ne sont pas prises en considération (confer sites B, D et F). Ceci pose le problème de la non-prise en charge du patient que ce soit avant la commande, pendant la commande, avant et pendant le paiement.

Ensuite, la « décision » pour chaque site est donc l'accord avec la commande souhaitée. Le patient est dès lors seul face à son état de santé et peut commander ce qu'il lui semble être bon pour lui.

Enfin, dans la partie « information », les sites A et E conseillent au patient de demander conseil à leur pharmacien pour l'utilisation du médicament. Or dans la loi (Arrêté royal du 21 janvier 2009, article 29), la pharmacie en ligne doit être un prolongement d'une pharmacie ouverte au public et les BPPO doivent

¹ 2019, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/acute-keelpijn>

² 2017, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/eerste-hulp-bij-ernstige-tandpijn>

³ 2018, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/eerste-hulp/eerste-hulp-bij-koorts>

⁴ 2019, Tension-type headache in adults: Acute treatment, UpToDate

⁵ 2013, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/pijnlijke-menstruatie>

⁶ « Les pharmacies en ligne déçoivent » Test Santé 28 novembre 2017 et « Les failles des pharmacies en ligne » Test Santé - déc. 2017 - N° 142.

⁷ Vente en ligne de médicaments et démarche de soins pharmaceutiques : limites et opportunités. Mémoire de Guillaume Lapôtre. Année académique 2016-2017

être respectées et menées par un pharmacien ou sous sa responsabilité. Le pharmacien, via le site, doit alors analyser les informations données par le patient pour gérer sa demande et y répondre dans une démarche explicative en donnant des informations et des conseils nécessaires à un usage rationnel du médicament par le patient. Il n'est pas permis qu'un pharmacien dispense un MSNP et envoie le patient demander conseil à son médecin ou pharmacien pour son utilisation. ... À côté de cela, les seules informations données par ces sites sont une invitation à lire la notice et à contacter son médecin. Seul le site E entame une démarche plus personnelle en donnant des indications plus précises quant aux précautions d'utilisation et aux posologies, mais uniquement après avoir validé la commande et sans avoir de vision globale de la plainte exprimée par le patient. Et malheureusement, s'il s'avère que le médicament est déconseillé pour le patient, il ne pourra pas le renvoyer. Les autres sites, quant à eux, ne donnent aucune information quant au schéma de posologie, à la durée de traitement, aux mises en garde et au suivi. » ...

2 Y-a-t-il une place pour des préparations magistrales ?

Il n'y a pas de situation particulière où une adaptation de dose est nécessaire par rapport aux différents dosages existants en spécialité.

Les différentes molécules existent en général sous différentes formes galéniques, y compris en pédiatrie qui permettent d'adapter les doses par rapport au poids ou à la situation clinique.

Toutefois, certains prescripteurs :

- peuvent être sensibles à personnaliser une posologie optimale dans certaines situations
- être sensibles à certaines recommandations et prescrire des associations d'antidouleurs (cfr par ex. paracétamol/ibuprofène)
- dans des contextes spécifiques (douleurs chroniques) recourir à la demande de remboursement pour des préparations magistrales de paracétamol.
- souhaiter dans un but d'adhésion thérapeutique associer des principes actifs entre eux dont un analgésique. (voir plus bas)

Ex. Paracétamol/ibuprofène

"Overall, the fixed-dose combination of acetaminophen and ibuprofen provided greater and more rapid analgesia than comparable doses of either agent alone or placebo in adults after removal of impacted third molars."⁸

"The lowest (best) NNT values were for combinations of ibuprofen plus paracetamol, with NNT values below 2. (...) Again combinations of ibuprofen plus paracetamol have the highest success rates, at almost 70%, with dipyron 500 mg, fast acting ibuprofen formulations 200 mg and 400 mg, ibuprofen 200 mg plus caffeine 100 mg, and diclofenac potassium 50 mg having success rates above 50%. Again, doses of aspirin plus paracetamol tended to have the lowest success rates."⁹

2.1 Remboursement des préparations magistrales dans le contexte de douleurs chroniques 10

Le remboursement est accepté sur base d'une autorisation du médecin-conseil.

⁸ 2018, *Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial*, [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30382-5/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30382-5/fulltext))

⁹ (2015, *Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485506/>)

¹⁰ www.inami.be

Condition : algies chroniques

Remboursement : le bénéficiaire paie un ticket modérateur par module (1 module = 10 gélules) - Bénéficiaire actif : 1,20 € / module - Bénéficiaire BIM : 0,32 € / module

Réglementation : Arrêté royal du 12 octobre 2004 fixant les conditions dans lesquelles l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités intervient dans le coût des préparations magistrales et des produits assimilés chapitre IV, § 4 : « Les matières premières suivantes ne sont remboursables que si elles sont incorporées dans une préparation qui est utilisée pour traiter des algies chroniques, seules ou associées entre elles. Le médecin traitant établit un rapport motivé qui confirme le diagnostic. Il envoie ce rapport au médecin conseil.

Sur base de ce rapport, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé à l'annexe II du présent arrêté et dont la durée de validité est limitée à 12 mois maximum.

L'autorisation peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum à la demande motivée du médecin traitant.

Le bénéficiaire remet l'autorisation au pharmacien qui délivre. Celui-ci mentionne sur la prescription de médicaments le numéro d'ordre qui y figure. Le pharmacien qui délivre est autorisé à appliquer le régime du tiers payant. L'autorisation reste en la possession du bénéficiaire.

Liste des molécules concernées :

Nom
Acétylsalicylique (acide)
Caféine anhydre
Codéine
Codéine (phosphate de) hémihydrate
Paracétamol [Uniquement en suppositoires]
Paracétamol (cristaux)

3 Le système de remboursement actuel pour les analgésiques non opioïdes est-il adéquat ?

Actuellement, des analgésiques non opioïdes sont remboursés selon 2 systèmes différents :

1. **Le premier date de 2007 (AR du 3 juin 2007), lorsqu'il a été décidé de rembourser certains analgésiques pour des douleurs chroniques**

Il s'agit d'une intervention correspondant à 20% du prix public. Une autorisation du médecin conseil est accordée, sur demande du médecin traitant, aux patients atteints de douleurs chroniques persistantes. Par douleur chronique persistante, on entend une douleur qui, après un traitement curatif optimal, persiste pendant au moins trois mois, ou qui persiste après le traitement curatif d'un syndrome de douleur chronique maligne. La sélection des produits remboursables se fait sur base du prix par DDD. Celui-ci ne peut pas dépasser 1,2 €. Actuellement (septembre 2019), la liste publiée sur le site de l'INAMI reprend 45 spécialités, toutes à base de **paracétamol** à 500mg ou 1g et 4 d'entre elles sont associées à la **codéine** (30 mg).

L'intervention du patient (80%) est repris dans le MAF.

2. **Le second est l'AR du 1^{er} février 2018.**

a. Soit au chap IV, en catégorie B, sous le § 5460000, dans le cadre d'un traitement de douleur chronique persistante (douleur qui, après un traitement curatif optimal, persiste pendant au

moins 6 mois ou qui persiste après le traitement curatif d'un syndrome de douleur maligne chronique) provoquée par une affection chronique (Douleur liée au cancer (douleur maligne); Douleur chronique liée à l'arthrose/l'arthrite; Douleur neurogène ou neuropathique d'origine centrale ou périphérique (y compris la sclérose en plaques); Douleur vasculaire périphérique (douleur ischémique); Douleur postchirurgicale (y compris douleur fantôme); Fibromyalgie). Il s'agit ici uniquement des spécialités à base de **paracétamol**, en grands conditionnements.

b. Soit au chapitre 1, en catégorie B,

- pour le **Nefopam** (Acupan)
- pour les **antidépresseurs tricycliques** et la **duloxétine**, la **carbamazépine**, la **gabapentine** et la **prégabaline** qui peuvent être utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques

Il est curieux de garder 2 autorisations différentes, dans le remboursement du paracétamol, pour en fait la même indication. En plus, dans un cas, on autorise le remboursement de l'association du paracétamol avec la codéine et pas dans l'autre situation. De plus, le taux de remboursement est très différent. Quel est donc l'intérêt, pour le patient, de maintenir l'ancien AR de 2007 ?

Cette situation sur le terrain crée la confusion aussi bien pour les médecins et pharmaciens que pour les patients : les spécialités ne sont remboursables que dans un seul des systèmes et avec des interventions bien différentes bien que les indications soient identiques. Par exemple, comment comprendre pour un patient, s'il a une autorisation selon l'AR de 2007, qu'il ne peut avoir le remboursement que de Algostase 20x1g (5,50 €) qu'il doit payer 4,40 € mais qu'il ne peut pas avoir le remboursement de Algostase 60x1g (8,06 €) dont le ticket modérateur n'est que de 1,21 € (non préférentiel).

En cas de suppression du système AR du 3 juin 2007, il faudrait transférer les spécialités associées à la codéine dans le CHIV cat B (AR 1^{er} février 2008).

D'autre part, il est aussi curieux de voir que le Nefopam est remboursé sans condition en catégorie B alors que son usage est, contrairement au paracétamol, controversé.

- ➔ L'usage du paracétamol pour les douleurs chroniques nécessite une réglementation uniforme et non équivoque pour les soignants et les patients = supprimer l'AR de juin 2007.
- ➔ Le remboursement du Nefopam n'est plus d'actualité
- ➔ Le remboursement de certains antidépresseurs et antiépileptiques en catégorie B est adéquat.

3.1 Remboursement de grands conditionnements AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques, anti-inflammatoires et certains aussi des propriétés antiagrégantes. Vu leur profil d'effets indésirables (gastro-intestinal, rénal, cardiaque), la posologie et la durée du traitement doit être limitée autant que possible, en particulier chez les patients âgés.

On peut se demander quelle pertinence, il y a de rembourser de grands conditionnements d'AINS (par ex. piroxicam 20 mg 60 comp ; tenoxicam 20 mg 60 comp ; ibuprofène 400mg 100comp, etc).

4 Quelle place occupent les associations fixes ou libres d'analgésiques dans le traitement de la douleur chronique ?

L'analgésique de premier choix pour les douleurs légères à modérées est le paracétamol à un dosage adéquat. Il convient de privilégier en premier recours des monosubstances par rapport aux associations fixes d'analgésiques.

La combinaison d'AINS entre eux n'est pas recommandée vu le risque accru d'effets indésirables (y compris avec l'aspirine). Un AINS doit être choisi en fonction de son profil de risque cardiovasculaire et gastro-intestinal.

On trouve toutefois dans la littérature que certaines associations pourraient avoir un intérêt (parfois encore à confirmer).

Paracétamol plus AINS (NHG 2018)

En associant un AINS au paracétamol, il est possible d'obtenir un soulagement efficace de la douleur avec une dose plus faible d'AINS (et également du paracétamol). Cela réduit théoriquement le risque d'effets secondaires.

Recommandation du NHG 2018: Si un effet anti-inflammatoire est souhaité, l'association de paracétamol avec un AINS peut être suffisante avec une dose plus faible d'AINS pour un même effet analgésique¹¹

Arthrose

Worel 2017 recommande de prendre du paracétamol seul ou en association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose. (GRADE 2B)

La directive SIGN de 2013 cite la directive NICE de 2008 (101) et recommande l'utilisation du paracétamol dans le traitement de l'arthrose, en complément d'autres traitements non médicamenteux et/ou d'association avec un AINS topique. SIGN indique également que le paracétamol est moins efficace que les AINS dans le traitement des douleurs chroniques au bas du dos et que, pour les douleurs au genou, une association d'acétaminophène 1000 mg et d'ibuprofène 400 mg est significativement supérieure à l'acétaminophène 1000 mg seul pendant 13 semaines, mais avec un risque accru de troubles gastriques et de saignements intestinaux.¹² Le CBIP en 2016 avait considéré face à deux méta-analyse qui allient dans le même sens qu'une révision de la place du paracétamol et des AINS dans la prise en charge de l'arthrose ne devaient pas être modifiée¹³.

Douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique répond mal aux analgésiques non opioïdes habituels, mais une réponse individuelle est possible¹⁴. La directive NHG 2018¹⁵ recommande « l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique (TCA) comme premier choix pour le traitement de la douleur neuropathique, l'amitriptyline étant le médicament le plus étudié. La nortriptyline est préférable chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables anticholinergiques moins centraux. En cas d'insuffisance de TCA, d'événements indésirables ou de contre-indications cardiovasculaires, envisager l'utilisation de gabapentine. Si cela reste insuffisant ou en cas d'événements indésirables, envisagez la prégabaline ou la duloxétine. Une combinaison de médicaments avec un mécanisme d'action différent peut être envisagée en cas de soulagement insuffisant de la douleur en monothérapie. »

¹¹ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp183888> note 31

¹² Henrard G, Cordyn S at all: Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017.

¹³ Faut-il revoir la place du paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose ? Folia Pharmacotheapeutica 43 novembre 2016 p.82-85

¹⁴ <https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a/281#main>

¹⁵ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp19904>

NICE 2017¹⁶ : La thérapie combinée (TCA, ISRS et opiacés) est généralement prescrite pour la douleur neuropathique. Cela peut également être une option utile comme approche progressive si les médicaments initialement utilisés ne suffisent pas à réduire la douleur. La thérapie combinée peut également améliorer la tolérance car des doses plus faibles de médicaments individuels sont souvent utilisées en association avec d'autres médicaments. Cependant, il existe peu de données probantes lors des essais cliniques comparant l'efficacité clinique et l'efficacité ainsi que la tolérance de différentes combinaisons de médicaments.

5 Quels avis et suivi pharmacologiques le pharmacien doit-il donner aux patients lors de la délivrance du médicament ?

5.1 Cadre légal de la pratique officinale

En Belgique, la loi du 1er mai 2006 (modifiant l'arrêté royal n°78 du 10 novembre 1967) place les soins pharmaceutiques au cœur de la pratique professionnelle du pharmacien : « Les actes pharmaceutiques dans l'exercice de la fonction du pharmacien en matière de dispensation de soins pharmaceutiques comprennent la délivrance responsable de médicaments prescrits ou de médicaments qui sont délivrables sans prescription en vue, en concertation avec les autres professionnels de santé et le patient, d'atteindre des objectifs généraux de santé tels que la prévention, l'identification et la résolution de problèmes liés à l'usage de médicaments.

Les soins pharmaceutiques sont destinés à améliorer de façon continue l'usage des médicaments et à conserver ou améliorer la qualité de vie du patient. La concertation interprofessionnelle comprend notamment le renvoi éventuel vers un médecin et l'information du médecin traitant »

L'arrêté royal du 21 janvier 2009 portant instruction pour les pharmaciens et le « Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales », ouvrage contraignant qui y est annexé, constituent des normes nationales décrivant les conditions d'exercice de la pharmacie d'officine ouverte au public.

Les étapes à accomplir par le pharmacien pour réaliser des soins pharmaceutiques de base y sont expliquées :

1. **Accueil et contrôle administratif** : vise à accueillir le patient dans un climat chaleureux et de confiance, et à s'assurer que la demande respecte les obligations légales et les règlements administratifs.
2. **Validation de la demande** : toute demande fait l'objet d'une analyse au niveau pharmacologique, indications, interactions, effets indésirables potentiels, etc. Cette analyse aboutit à un avis, une dispensation, un refus de dispensation ou une modification de la prescription lorsque cela est nécessaire. Dans ce dernier cas, cette décision est préalablement discutée avec le patient et avec le médecin traitant.
3. **Dispensation – Informations et conseils** : la délivrance d'un médicament est accompagnée des informations et conseils ciblés nécessaires à son usage rationnel.
4. **Enregistrement** : il s'agit de constituer un dossier pharmaceutique avec le consentement du patient, reprenant ses données administratives ainsi que son historique médicamenteux dont le but est la recherche de problèmes liés aux médicaments.
5. **Accompagnement de la médication** : le pharmacien doit assurer un accompagnement adéquat de la médication et dans certains cas, installer un « suivi des soins pharmaceutiques ».

¹⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>

Ces dispositions s'appliquent donc aux médicaments analgésiques sous prescription ou en dispensation libre soit sur demande de la personne soit pour répondre à un plainte de santé.

Sur 750 personnes éprouvant un problème de santé, 250 consultent un médecin¹⁷. Beaucoup de personnes sont d'abord tentées par l'automédication et font appel aux services d'un pharmacien. Lorsqu'un problème de santé est évoqué à la pharmacie, une méthodologie de questionnement est enseignée au pharmacien. La méthodologie QUIDAM :

- Pour **qui** ?
- **Quoi** ? analyse des signaux d'alarme
- **Depuis** quand ?
- **Actions** entreprises par la personne
- Autres **Médicaments** utilisés

Cette méthodologie de questionnement permet de référer les patients qui le nécessitent vers une consultation médicale (groupe à risque, signaux d'alarme) et le cas échéant de conseiller un médicament d'automédication adapté.

Les analgésiques non opioïdes font partie d'une classe importante de médicaments d'automédication ou de conseil. Les médicaments analgésiques en délivrance libre en officine ont une balance bénéfices-risques favorables et sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate.

5.2 Soins pharmaceutiques

Les soins pharmaceutiques décrits ci-dessous concernent surtout la délivrance hors prescription médicale. Dans ce contexte, le pharmacien veille à conseiller le médicament le plus approprié pour répondre sans nuire à la demande du patient.

5.2.1 Délivrance de paracétamol

Le paracétamol est considéré comme le traitement de premier choix dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. (CBIP 2019).

Validation de la demande

Le pharmacien vérifie si la plainte qui nécessite la prise de paracétamol ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin et si le médicament est adapté. En cas de fièvre ou de douleurs, les causes doivent être évoquées et une consultation médicale peut s'avérer nécessaire. En cas de fièvre, l'administration d'un antipyrétique ne se fera que si la température dépasse 38°C. L'administration préventive d'antipyrétique n'a aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant¹⁸.

Il conseillera la voie orale de manière prioritaire (dose et résorption plus constante) y compris en pédiatrie.

¹⁷ Giet D. Ecologie des soins médicaux, carré de white, soins primaires et médecine générale. Rev Med Liege 2006 ; 61 : 5-6 : 277-284.

¹⁸ Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant. Folia Pharmacotherapeutica décembre 2018. 45(12) p. 1-2

Il faut être attentif au fait qu'administrer un médicament antidouleur peut masquer la symptomatologie (notamment la fièvre) et retarder ou fausser le diagnostic (par exemple en cas d'infection urinaire basse).

Dispensation – Informations et conseils

La posologie sera expliquée de manière claire avec les doses maximales à ne pas dépasser et les intervalles de prises :

- adulte \geq 50 kg: 500 mg à 1 g, jusqu'à 4 x p.j. à minimum 4 h d'intervalle (maximum 4 g p.j.)
- enfant et adulte < 50 kg: 15 mg/kg jusqu'à 4 x p.j. à minimum 4 h d'intervalle (max. 60 mg/kg/j.)

Le pharmacien sera attentif aux groupes à risques suivants :

1. Les enfants
2. Personnes souffrant de douleurs dentaires : groupe à risque de surdosage
3. Les adultes très maigres (<50 kg) → posologie enfant
4. Les personnes très âgées : limiter la dose. En cas de prise chronique chez une personne âgée ne pas dépasser une dose de 3 gr par jour.
5. Les personnes ayant une dépendance à l'alcool 500 mg à 1 gr jusqu'à maximum 3 gr par jour avec un intervalle de 6 heures entre 2 prises.
6. Les personnes dénutries ou souffrant de malnutrition chronique : idem que 4)
7. Les insuffisants hépatiques : idem que 4). En cas d'insuffisance hépatique sévère, le paracétamol doit être évité.
8. Les insuffisants rénaux : idem que 4). En cas d'insuffisance rénale sévère, un intervalle de 6 à 8 h doit être respecté.
9. Les insuffisants cardiaques ou les patients qui doivent suivre un régime de restriction sodée : éviter les formes effervescentes (un comprimé effervescent peut contenir plus de 500 mg de sodium)

Le pharmacien :

- Conseillera de prendre la dose adéquate, le moins longtemps possible
- Informera sur le risque d'atteinte hépatocellulaire en cas de dépassement des doses recommandées

Enregistrement

Le pharmacien enregistrera la dispensation dans le dossier pharmaceutique du patient.

Il vérifiera :

- La présence d'interactions potentielles avec des médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, isoniazide, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) → diminution des doses
- La présence de délivrance d'autres médicaments à base de paracétamol utilisés pour d'autres indications (fièvre, états grippal, symptômes du rhume, douleurs)

Accompagnement de la médication

- Le pharmacien expliquera la durée maximale de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance) et de consulter un médecin en cas d'inefficacité ou d'aggravation des symptômes.
- En cas de céphalée de tension ou de migraine, le pharmacien préviendra qu'une utilisation régulière peut augmenter la fréquence des plaintes.
- Lorsque le paracétamol est utilisé de manière chronique (sur prescription dans le cadre de douleur chronique), les messages de première délivrance concernant la posologie maximale, les intervalles de prise, l'attention à ne pas associer d'autre médicament contenant du paracétamol sont essentiels. L'encodage dans le Dossier Pharmaceutique et le schéma de médication du patient permet d'augmenter la sécurité du traitement et de la dispensation d'autres médicaments.

- L'importance des mesures non médicamenteuses sera soulignée. Malheureusement, les pharmaciens ne sont pas toujours correctement informés de l'indication pour laquelle ces médicaments sont prescrits ce qui limite leur champs d'action. C'est un point d'attention.

5.2.2 Délivrance d'AINS (dispensation hors prescription)

Validation de la demande

Le pharmacien vérifie si la plainte qui justifie la demande d'AINS ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin. Il vérifie si le médicament est adapté et si le paracétamol ne peut pas être proposé.

La prise d'AINS doit être évitée en cas de:

- grossesse y compris en topique. Une étude de MLOZ de novembre 2018 montre que **dans 7 % des grossesses, les femmes enceintes ont pris des médicaments (prescrits et remboursés) potentiellement dangereux pour le fœtus ou qui pourraient provoquer des anomalies dans son développement**. Dans 4,7 % des cas, il s'agit d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le Diclofénac ou l'Ibuprofène, pris lors du troisième trimestre de grossesse, des médicaments absolument déconseillés à ce stade¹⁹.
- ulcère évolutif gastrique ou duodéal, maladie de Crohn, rectocolite
- asthme grave ou hypersensibilité à l'aspirine ou aux AINS
- patient avec insuffisance cardiaque et insuffisance rénale
- patient avec zona
- alcoolisme chronique ou consommation excessive d'alcool
- patient dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle²⁰
- patients avec risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères :
 - o les patients âgés (> 75ans)
 - o les patients avec antécédent d'ulcère gastro-duodéal
 - o les patients utilisant un autre AINS (y compris l'AAS à faible dose)
 - o les patients utilisant un corticoïde
 - o les patients sous anticoagulant ou antiplaquettaire
 - o les patients sous ISRS (y compris duloxétine)
 - o les patients souffrant d'une comorbidité grave
 - o les patients sous biphosphonates

L'utilisation d'un AINS doit se faire de manière prudente chez l'enfant. Elle doit être évitée en cas de :

- varicelle (risque de fasciite nécrosante)
- situation d'hypovolémie (diarrhée abondante, vomissements importants, déshydratation)
- autres maladies infectieuses²¹

En cas de fièvre ou de douleurs, les causes doivent être évoquées et une consultation médicale peut s'avérer nécessaire.

¹⁹ <https://www.mloz.be/fr/communiqués/8-femmes-enceintes-sur-10-prennent-au-moins-un-medicament>

²⁰ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information ANSM 18/04/2019

²¹ Idem

L'enquête réalisée en France par l'ANSM (18/04/2019) mérite une attention :

« Les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille ont réalisé une enquête de pharmacovigilance afin d'investiguer le risque de complications infectieuses graves associé à la prise d'un AINS chez l'adulte et l'enfant en se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'ibuprofène et le kétoprofène .

L'objectif de cette enquête était de déterminer si ces complications infectieuses graves étaient favorisées par la prise de l'AINS ou si elles traduisaient l'évolution de la pathologie infectieuse initiale.

Résultats de l'enquête :

Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.

Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) ont été observées après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie. Elles sont survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire,...) ou ORL (dysphagie, angine, otite,...).

L'analyse de ces cas ainsi que l'analyse des données de la littérature (études expérimentales et études de pharmaco-épidémiologie), suggère que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS.

L'enquête met également en évidence qu'il persiste une utilisation de ces AINS en cas de varicelle. L'ANSM rappelle que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas.

Dans ce contexte, l'ANSM souhaite mettre en garde, dès à présent, les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complication infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients. »

En cas de fièvre, l'administration d'un AINS comme antipyrétique doit donc se faire avec prudence, elle doit être déconseillée en automédication, elle ne se fera, de toute manière, que si la température dépasse 38°C. L'administration préventive d'antipyrétique n'a aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant²².

Dispensation – Informations et conseils

Si le choix de l'AINS est validé,

²² Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant. Folia Pharmacotheapeutica décembre 2018. 45(12) p. 1-2

- Le pharmacien expliquera :
 - que ces médicaments ne sont pas dépourvus de toxicité et génèrent beaucoup d'interactions, leur utilisation ne doit se faire qu'en cas d'absolue nécessité.
 - La posologie la plus faible possible et les moments de prise avec les repas
 - Ibuprofène :
 - adulte:
 - douleur et fièvre: jusqu'à 3 x p.j. 200 à 400 mg (max. 2,4 g p.j.)
 - enfant:
 - fièvre: jusqu'à 5 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
 - douleur: jusqu'à 5 à 10 mg/kg 3 x p.j. (max. 1,2 g p.j.)
 - Naproxène sodique (suivant RCP)
 - Adultes :
 - Douleur et fièvre : 1 comprimé toutes les 8 à 12 heures, tant que les symptômes persistent
- Le pharmacien recommandera une hydratation suffisante

Enregistrement

Le pharmacien enregistrera la dispensation dans le dossier pharmaceutique du patient.

Vu les nombreuses interactions médicamenteuses notamment pharmacodynamiques, une analyse attentive du Dossier Pharmaceutique du patient doit être réalisée (complétée le cas échéant par les données du Dossier Pharmaceutique Partagé) et doit conduire à proposer une alternative tel que le paracétamol en cas de dispensation hors prescription, si nécessaire.

IECA, sartans, diurétiques	Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas d'hypovolémie
Metformine	Risque d'acidose lactique surtout en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle
Sulfamidés hypoglycémiant	Augmentation possible de l'effet hypoglycémiant
Corticoïdes oraux, autre AINS, AAS (même à faible dose)	Augmentation du risque de lésions gastro-intestinales
ISRS, IRSN, Anticoagulants oraux, Antiagrégants plaquettaires	Augmentation du risque hémorragique
AAS faible dose	Possible diminution de l'effet antiagrégant. Administrer l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique.
Ciclosporine, tacrolimus	Diminution possible de la fonction rénale, risque accru de néphrotoxicité
Médicaments antihypertenseurs	Diminution de l'effet antihypertenseur en cas de traitement prolongé
Médicaments de l'insuffisance cardiaque	Aggravation possible de l'insuffisance cardiaque
Lithium	Augmentation de la lithémie
Médicaments hyponatrémiants (diurétiques, ISRS, venlafaxine, duloxétine, carbamazépine, IECA, desmopressine, ...)	Risque aggravé d'hyponatrémie (surtout chez les femmes âgées)
Méthotrexate	Augmentation de la toxicité hématologique par diminution de son élimination

IECA, sartans, diurétiques d'épargne potassique, sels de potassium	Risque potentiel d'hyperkaliémie surtout chez les patients à risque : Insuffisance rénale ou surrénalienne, diabète, traumatisme, brûlure, ...
Biphosphonates	Cette combinaison est associée à un plus grand risque de dysfonctionnement rénal et à un plus grand risque de toxicité gastro-intestinale. Les patients utilisant une telle association doivent faire l'objet d'une surveillance étroite symptômes d'érosion / ulcération gastro-intestinale. Pour minimiser le risque de dysfonctionnement rénal, les patients doivent être maintenus correctement hydratés avant et pendant le traitement, ainsi que la fonction rénale doivent être surveillée de près ²³ .

Accompagnement de la médication

- Recommander la dose la plus faible possible et la durée d'utilisation la plus courte possible.
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps
- Arrêter dès amélioration. Si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent consulter un médecin.
- En cas de céphalée de tension et de migraine, le pharmacien préviendra qu'une utilisation régulière peut augmenter la fréquence des plaintes.

L'importance des mesures non médicamenteuses sera soulignée. Malheureusement, les pharmaciens ne sont pas toujours correctement informés de l'indication pour laquelle ces médicaments sont prescrits ce qui limite leur champs d'action. C'est un point d'attention.

5.2.3 Délivrance d'acide acétylsalicylique

L'AAS a une place très limitée dans la fièvre et la douleur chez l'adulte à l'exception du traitement des crises migraineuses où l'AAS peut entrer en considération.

Les recommandations et les BPPD concernant les AINS s'appliquent de manière globale à l'AAS.

En ce qui concerne les interactions, le pharmacien ajoutera celle avec l'acétazolamide où l'administration de dose élevée d'AAS peut provoquer une acidose grave.

L'Agence Anglaise du médicament (MCA) a recommandé, depuis le 23 octobre 2002, de ne pas administrer l'aspirine chez l'enfant de moins de 16 ans sans avis médical. Jusqu'alors, cette recommandation se limitait à l'enfant de moins de 12 ans (entre autres : risque du syndrome de Reye même si celui-ci est encore discuté). L'AAS ne devrait donc plus être administrée en automédication pour les enfants de moins de 16 ans.

5.2.4 Délivrance des AINS en topique

Les AINS en topique sont utilisés pour les traumatismes ou dans le traitement des affections ostéo-articulaires chroniques. NICE recommande l'utilisation des AINS en topique pour l'arthrose des mains et des genoux.

Les molécules disponibles actuellement sont : l'acide niflumique, le diclofénac, l'étofénamate, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène (uniquement sur prescription médicale), le piroxicam.

²³ Bisphosphonate Derivatives / Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents uptodate Lexicomp® Drug Interactions 11/04/2019

Il n'est pas clair s'il existe des différences cliniquement significatives d'efficacité entre les différents AINS à usage local (CBIP)

Il existe différentes formes galéniques : crème, gel, emplâtre, solution.

Validation de la demande

Le pharmacien vérifie si la plainte qui justifie la demande d'AINS ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin. Il vérifie si le médicament est adapté et si le paracétamol ne peut pas être proposé.

Dispensation – Informations et conseils :

Les AINS à usage local ne seront pas délivrés :

- À des femmes enceintes
- A des enfants de moins de 12 à 15 ans (suivant RCP), 16 ans pour les emplâtres – nourrissons ou petits enfants (RCP ibuprofène)
- A des personnes présentant des peaux lésées à l'endroit de l'application
- A des personnes avec hypersensibilité aux AINS ou à l'AAS
- En cas d'exposition solaire

Le pharmacien expliquera les fréquences d'application et les précautions par rapports aux muqueuses et aux yeux.

Eviter d'appliquer sur les grandes surfaces

Vu la résorption systémique possible, traitement court ou à évaluer chez les personnes insuffisantes rénales, insuffisantes cardiaques surtout si application grandes surfaces et périodes d'application trop longue

Enregistrement

La dispensation est enregistrée dans le Dossier Pharmaceutique du patient

Accompagnement de la médication :

La durée d'utilisation n'excédera pas 7 jours pour les emplâtres et 2 à 3 semaines pour les gels et crèmes sans avis médical

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV