



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 6 december 2018

**Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn**



Réunion de consensus - 6 décembre 2018

**L'usage rationnel des opioïdes en cas de 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

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, tweemaal 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 40ste in de reeks en betreft het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn.

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

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

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

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

## 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. De precieze vragen die aan de jury worden gesteld, liggen eveneens in die lijn. Dit consensusrapport zal ongetwijfeld antwoorden kunnen bieden op vele maatschappelijke relevante vragen en discussies met betrekking tot dit onderwerp.

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 de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 40<sup>e</sup> dans la série et traite de l'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique.

Cette réunion de consensus commémorative se focalisera, comme susmentionné, sur l'usage d'opioïdes 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). Des données épidémiologiques indiquent qu'en Belgique, on dénombre pas moins de 980.000 patients souffrant de douleur chronique et requérant un suivi médical. La douleur chronique nécessite une approche tout à fait différente de celle de la douleur aiguë. Ces dernières décennies, l'utilisation d'opioïdes a fortement augmenté dans le cadre du syndrome de la douleur chronique. Néanmoins, plus récemment, de plus en plus de questions se posent quant à la motivation scientifique de cette utilisation accrue. L'expression « épidémie d'opioïdes » est communément utilisée et généralement connue.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation des opioïdes dans le cadre de la douleur chronique. Le traitement et l'approche de la douleur aiguë ne seront pas pris en considération. D'autres analgésiques [tels que les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou le paracétamol] ainsi que les adjuvants seront également écartés du débat. Ces produits pharmaceutiques seront abordés plus en détail lors d'une prochaine réunion de consensus. Cette réunion de consensus débutera par un aperçu de l'utilisation des opioïdes puissants. Ensuite, nous exposerons la pathophysiologie de la douleur chronique étant donné qu'elle constitue la base d'une approche pharmacologique rationnelle. Pour poursuivre, nous décrirons les effets des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique, et ce parmi diverses populations spécifiques. Nous examinerons aussi le profil des effets secondaires des opioïdes dans diverses conditions d'utilisation. Étant donné que l'usage chronique des opioïdes peut entraîner des effets secondaires spécifiques tels que l'hyperalgésie induite par les opioïdes, les médecins doivent posséder suffisamment de connaissances sur la rotation des opioïdes, la réduction du traitement par opioïdes et la transition vers d'autres options de traitement. Dès lors, nous aborderons aussi largement le sujet. Enfin, une attention sera prêtée à la détection, à l'approche et au suivi des syndromes d'accoutumance.

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 cet sujet. Dans ce contexte, il faudra tendre vers une amélioration de la collaboration entre les prescripteurs d'opioïdes 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 ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications 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. A 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.

Finalement, 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 des guides de pratiques ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

## Remerciements

Le comité d'organisation du présent 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. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens. Le rapport de consensus pourra sans aucun doute apporter des réponses à de nombreuses questions sociétales pertinentes et aux discussions relatives à ce sujet.

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, Griet Goesaert, Natasja Mortier, Alain Van Meerhaeghe

Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

## Bibliografiegroep

BCFI/CBIP + Leescomité (André Crismer (ULg), Erwin Crombez (Ugent), Ellen Van Leeuwen (Ugent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

## Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Steven Brabant
- Thomas De Grootte

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Dieter De Meestere
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Susan Broekmans
- Nadine Chard'homme
- Els De Reuwe

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, Griet Goesaert, Natasja Mortier, Alain Van Meerhaeghe

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht

## Groupe bibliographique

BCFI/CBIP + Comité de lecture (André Crismer (ULg), Erwin Crombez (Ugent), Ellen Van Leeuwen (Ugent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

## Jury

Représentants des médecins

- Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- Vincent Brouillard (spécialiste)
- Jean Colin (médecin généraliste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Marleen Moermans (spécialiste)
- Quentin Verwacht (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

- Steven Brabant
- Thomas De Groot

Représentants des pharmaciens

- Dieter De Meestere
- Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

- Susan Broekmans
- Nadine Chard'homme
- Els De Reuwe

Représentant du public

- Eddy Claes



Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

# Wetenschappelijk programma

<b>08u30</b>	<b>Onthaal</b>
<b>09u15</b>	<b>Inleiding</b> Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
<b>09u20</b>	<b>Toespraak</b> Dr. Diane Kleinerms, Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
<b>09u30</b>	<b>Methodologie van de consensusvergaderingen</b> Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter van het Organisatiecomité
<b>09u40</b>	<b>Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen</b> Bibliografiegroep (*)
<b>09u50</b>	<b>Cijfers over de terugbetaling van de opioïden</b> Elien De Mooter, Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle RIZIV

## 1. Algemene inleiding

<b>10u10</b>	<b>Commentaar van de deskundige</b> Prof. Bart Morlion, KUL
<b>10u45</b>	<b>Discussie</b>
<b>10u55</b>	<b>Pauze</b>

## 2. Doeltreffendheid van de opioïden

**11u15** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**11u30** Commentaar van de deskundige  
Dr. Pierre Duquenne, CHC Liège

---

**11u55** Discussie

## 3. Ongewenste effecten en contra-indicaties van de opioïden

**12u10** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**12u25** Commentaar van de deskundige  
Prof. Bernard le Polain de Waroux, UCL

---

**12u50** Discussie

---

**13u05** Lunch

## 4. Specifieke patiëntenpopulaties

**14u00** Samenvatting van het bibliografisch onderzoek  
Bibliografiegroep (\*)

---

**14u15** Commentaar van de deskundige  
Apr. Liesbeth Decoutere, Jessa Ziekenhuis Hasselt

---

**14u40** Discussie

## 5. Opvolging, rotatie en deprescribing van opioïden

**14u55** **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**  
Bibliografiegroep (\*)

---

**15u10** **Commentaar van de deskundige**  
Prof. Marie-Elisabeth Faymonville, ULg

---

**15u35** **Discussie**

---

**15u50** **Pauze**

## 6. Preventie, detectie en behandeling van opioïden- misbruik

**16u10** **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**  
Bibliografiegroep (\*)

---

**16u25** **Commentaar van de deskundige**  
Prof. Geert Dom, UA

---

**16u50** **Discussie**

---

**17u00** **Einde**

---

**18u30** **Vergadering van de jury**

(\*) Bibliografiegroep: BCFI/CBIP + Leescomit  (André Crismer (ULg), Erwin Crombez (Ugent), Ellen Van Leeuwen (Ugent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))



# Programme scientifique

<b>08h30</b>	<b>Accueil</b>
<b>09h15</b>	<b>Introduction</b> Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
<b>09h20</b>	<b>Allocution</b> Dr Diane Kleinermaans, Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
<b>09h30</b>	<b>Méthodologie des réunions de consensus</b> Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation
<b>09h40</b>	<b>Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques</b> Groupe bibliographique (*)
<b>09h50</b>	<b>Chiffres sur le remboursement des opioïdes</b> Elien De Mooter, Service d'évaluation et de contrôle médicaux INAMI

## 1. Introduction générale

<b>10h10</b>	<b>Commentaires de l'expert</b> Prof. Bart Morlion, KUL
<b>10h45</b>	<b>Discussion</b>
<b>10h55</b>	<b>Pause</b>

## 2. Efficacité des opioïdes

**11h15** **Résumé de la recherche bibliographique**  
Groupe bibliographique (\*)

---

**11h30** **Commentaires de l'expert**  
Dr Pierre Duquenne, CHC Liège

---

**11h55** **Discussion**

## 3. Effets secondaires et contre-indications des opioïdes

**12h10** **Résumé de la recherche bibliographique**  
Groupe bibliographique (\*)

---

**12h25** **Commentaires de l'expert**  
Prof. Bernard le Polain de Waroux, UCL

---

**12h50** **Discussion**

---

**13u05** **Lunch**

## 4. Populations de patients spécifiques

**14h00** **Résumé de la recherche bibliographique**  
Groupe bibliographique (\*)

---

**14h15** **Commentaires de l'expert**  
Pharm. Liesbeth Decoutere, Jessa Ziekenhuis Hasselt

---

**14h40** **Discussion**

## 5. Suivi, rotation et déprescription des opioïdes

**14h55**                      **Résumé de la recherche bibliographique**  
Groupe bibliographique (\*)

---

**15h10**                      **Commentaires de l'expert**  
Prof. Marie-Elisabeth Faymonville, ULg

---

**15h35**                      **Discussion**

---

**15h50**                      **Pause**

## 6. Prévention, détection et traitement des abus des opioïdes

**16h10**                      **Résumé de la recherche bibliographique**  
Groupe bibliographique (\*)

---

**16h25**                      **Commentaires de l'expert**  
Prof. Geert Dom, UA

---

**16h50**                      **Discussion**

---

**17h00**                      **Fin**

---

**18h30**                      **Réunion du jury**

(\*) Groupe bibliographique : BCFI/CBIP + Comité de lecture (André Crismer (ULg), Erwin Crombez (Ugent), Ellen Van Leeuwen (Ugent), 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:

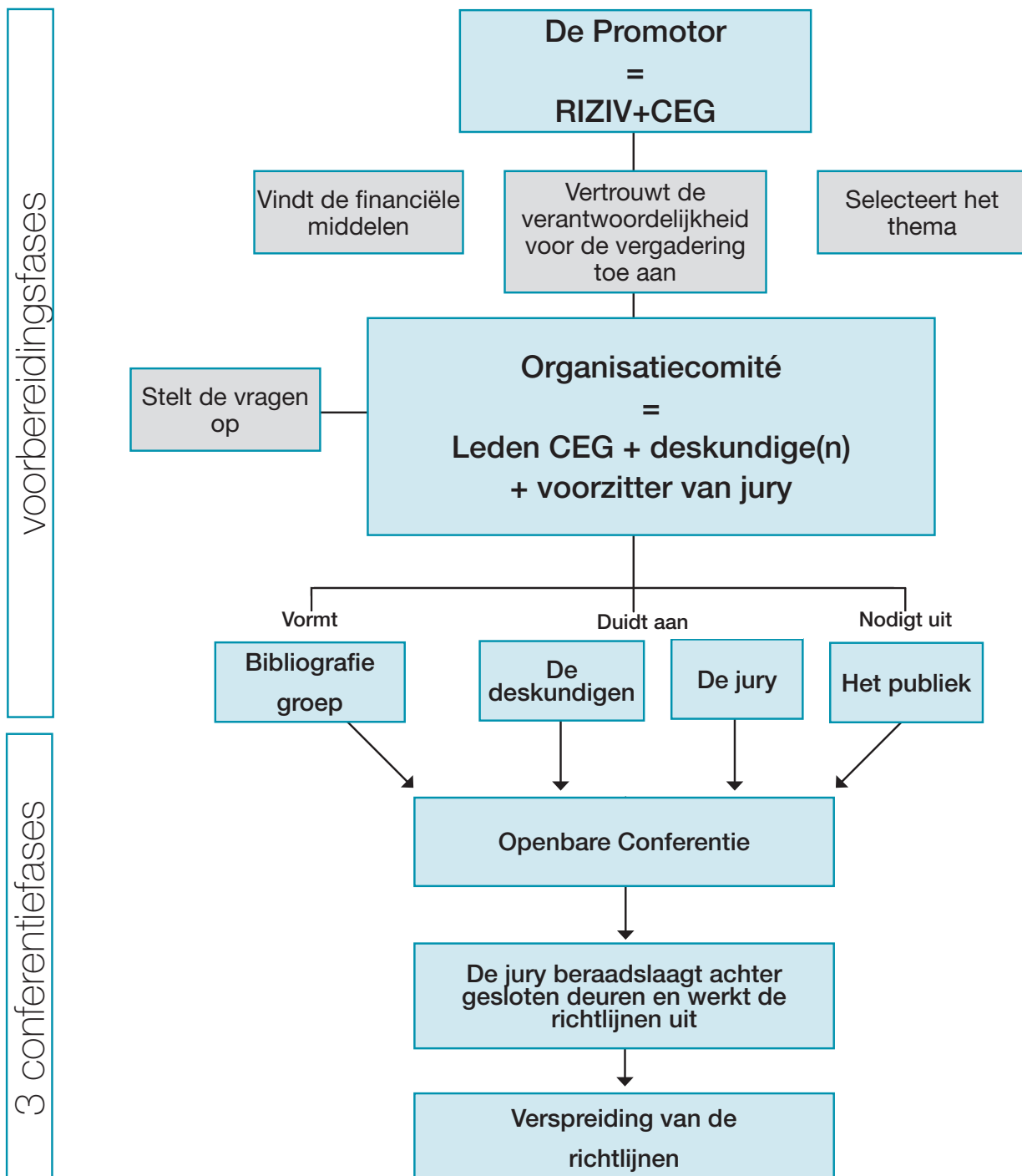
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

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 :

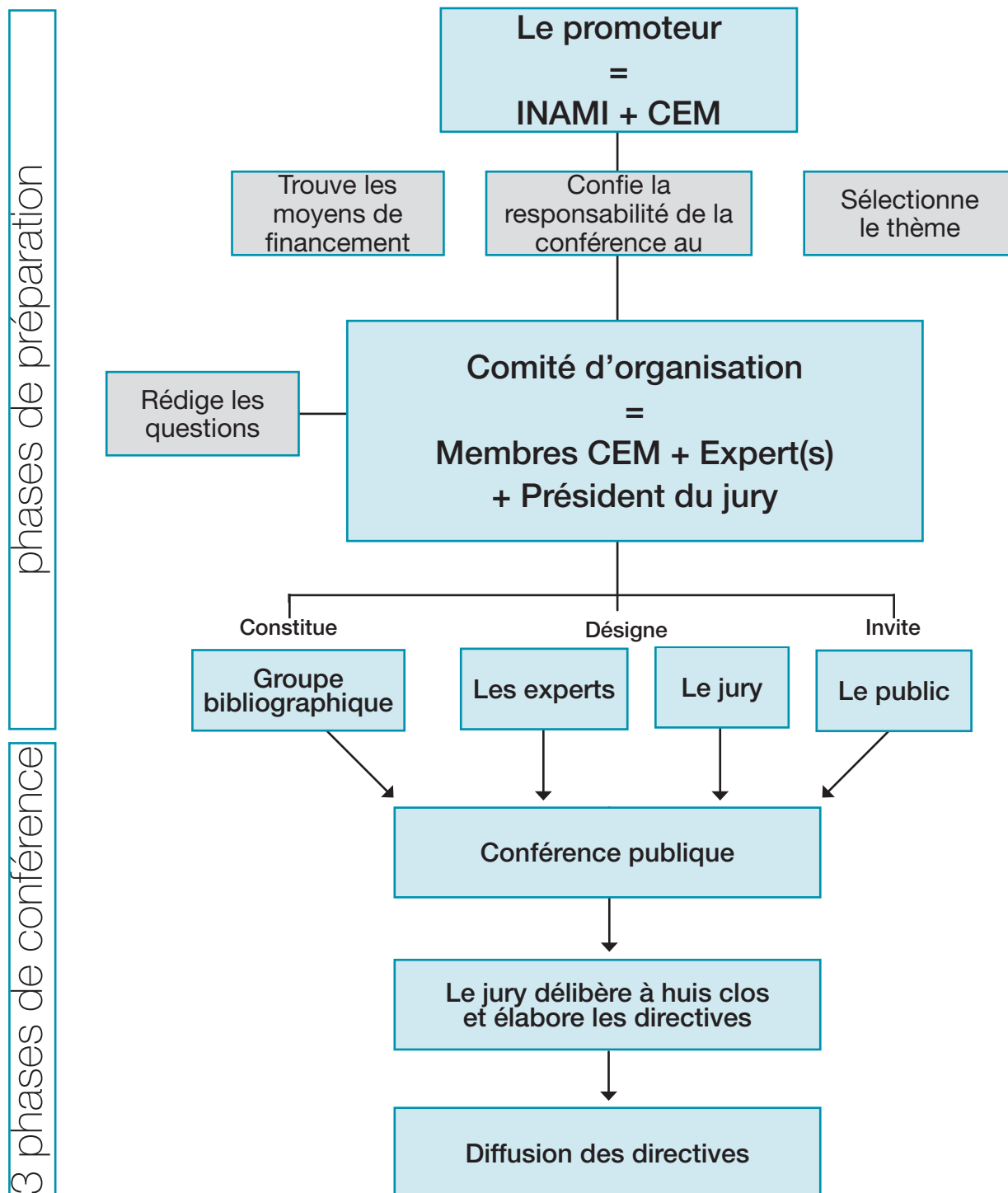
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

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 délèguera 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 Medecine, 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 terugbetaling van de opioïden



Chiffres sur le remboursement des opioïdes

Elien De Mooter, Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle RIZIV



# **Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België**

Dienst geneeskundige evaluatie en controle  
RIZIV  
Contactpersoon: mevrouw Elien De Mooter

## 1. Inleiding

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

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

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

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

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

## 2. Resultaten

### 2.1 Evolutie verbruik 5 opioïden: 2006-2017

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

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

	opioïd	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/ 2006
verbruik in miljoen DDD	tramadol	20,6	22,6	25,7	27,3	29,7	32,7	34,9	36,3	38,9	41,1	43,0	43,9	+114 %
	tilidine	10,3	10,4	10,7	10,3	10,2	10,1	9,9	9,5	9,3	8,7	8,7	8,5	-17 %
	fentanyl	12,9	14,3	16,7	17,7	18,6	19,8	20,7	21,3	22,2	23,1	23,4	23,3	+81 %
	oxycodone	0,0	0,01	0,4	0,6	1,1	1,5	1,9	2,4	2,7	3,1	3,4	3,7	+248 %*
	piritramide	0,057	0,054	0,054	0,054	0,050	0,050	0,051	0,051	0,059	0,068	0,60	0,059	+4 %
	<b>totaal</b>	<b>43,8</b>	<b>47,4</b>	<b>53,6</b>	<b>56,0</b>	<b>59,6</b>	<b>64,2</b>	<b>67,3</b>	<b>69,6</b>	<b>73,1</b>	<b>76,1</b>	<b>78,6</b>	<b>79,5</b>	<b>+82 %</b>
verze	tramadol	501.433	544.973	626.025	665.743	734.776	789.113	807.636	850.438	904.740	940.070	977.229	1.004.619	+100 %
	tilidine	89.723	85.901	85.864	80.817	77.357	75.762	72.509	69.924	69.817	64.365	62.474	59.387	-34 %

	fentanyl	45.652	50.610	59.185	61.465	63.800	67.265	68.571	69.159	70.599	72.820	73.088	72.097	+58 %
	oxycodone	0	2.559	5.453	8.588	20.463	28.217	37.134	49.711	57.110	66.959	72.725	77.864	+281 %*
	piritramide	2.130	2.019	2.242	2.179	1.971	1.863	1.734	1.697	1.619	1.527	1.477	1.371	-36 %
	<b>totaal<sup>Δ</sup></b>	<b>587.779</b>	<b>630.370</b>	<b>716.508</b>	<b>755.324</b>	<b>824.885</b>	<b>880.862</b>	<b>902.150</b>	<b>947.642</b>	<b>1.004.347</b>	<b>1.039.429</b>	<b>1.077.917</b>	<b>1.104.485</b>	<b>+88 %</b>
kost in miljoen EURO	tramadol	18,9	20,4	21,8	21,6	23,3	24,8	24,6	24,6	24,7	25,9	26,0	26,5	+41 %
	tilidine	7,2	6,9	7,1	6,7	6,3	6,0	5,7	5,6	5,4	5,0	4,9	4,8	-33 %
	fentanyl	18,2	16,7	19,9	21,2	18,4	18,1	18,6	18,6	17,9	18,1	18,2	18,1	-1 %
	oxycodone	0,0	0,3	1,1	1,8	3,2	4,7	5,7	4,9	5,4	5,9	6,1	6,5	+103 %*
	piritramide	0,08	0,08	0,07	0,07	0,12	0,14	0,14	0,14	0,16	0,19	0,17	0,17	+115 %
	<b>totaal</b>	<b>44,4</b>	<b>44,4</b>	<b>50,0</b>	<b>51,4</b>	<b>51,3</b>	<b>53,7</b>	<b>54,6</b>	<b>50,8</b>	<b>53,6</b>	<b>55,1</b>	<b>55,4</b>	<b>56,1</b>	<b>+27 %</b>

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

## 2.2 Verzekerden met hoog en chronisch verbruik

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

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

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

Voor het aantal hoog en chronische verbruikers bij fentanyl en tilidine vallen op. Één op 10 verzekerden die deze opioïden afhaalde, was een hoog en chronische verbruiker.

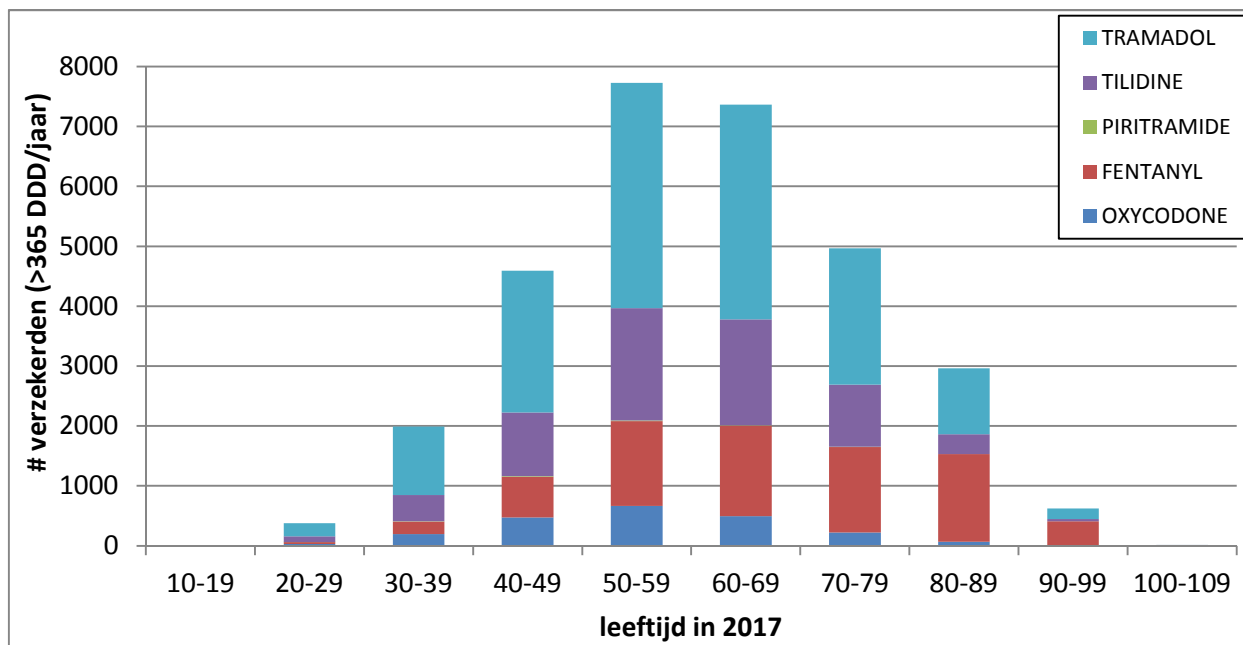
**Tabel 3: Hoog en chronische verbruikers in 2017**

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

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

<sup>1</sup> Gezien de studie gebaseerd is op tarifieringsdata, is er enkel zekerheid dat de opioïden werden afgehaald in de apotheek. Of deze daadwerkelijk (door dezelfde verzekerde) werden ingenomen, kan niet worden vastgesteld.

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



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

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

### 2.3 Snelwerkende opioïden/ opioïden met verlengde afgifte

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

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

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

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

<sup>2</sup> Enkel rekening houdend met de 30.635 chronische verbruikers die > 365 DDD van één opioïd hebben afgehaald in 2017.

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

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

#### 2.4 Medical shopping

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

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

Op nationaal niveau wordt, op basis van de cijfers van deze 5 opioïden, 28 % van de verzekerden gelabeld als arts-shopper.<sup>3</sup> Verzekerden die behandeld worden binnen een groepspraktijk worden mogelijks ten onrechte gelabeld als arts-shoppers aangezien de overzichten opgemaakt zijn per individueel Riziv-nummer van elke arts.

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

#### 2.5 Codeïne N02AJ06

Codeïne wordt niet terugbetaald door de ziekteverzekering. Geneesmiddelen op basis van codeïne worden in rekening gebracht voor de maximumfactuur van patiënten. Hierdoor worden deze geneesmiddelen ook geregistreerd in de tarifieringsdata afkomstig van apotheken open voor het publiek.

<sup>3</sup> berekening op basis van verzekerden die minstens 30 DDD's hebben afgehaald in 2017.

De cijfers van deze niet-vergoedbare geneesmiddelen die beschikbaar zijn bij de DGEC zijn niet compleet en een onderschatting van het verbruik (Tabel 5).

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

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

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

### 3. Besluit

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

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

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



# Algemene inleiding



# Introduction générale

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



## Het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn

### **Antwoord en commentaar op:**

***Juryvraag 1 :** Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden?*

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

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

Prof. Dr. Bart Morlion  
Kliniekhoofd Anesthesiologie-Algologie  
Coördinator Leuvens Algologisch Centrum, UZ Leuven  
Docent, KU Leuven  
Voorzitter "European Pain Federation EFIC"  
e-mail: [Bart.morlion@uzleuven.be](mailto:Bart.morlion@uzleuven.be)

## Voorwoord

Meerdere epidemiologische onderzoeken tonen aan dat 1 op 5 Europeanen aan chronische pijn lijdt. Voor België wordt dit zelfs op 1 op 4 geschat.(1) Chronische pijn is een invaliderende en frequent voorkomende aandoening met een belangrijke socio-economische impact. Chronische pijn is bovendien een bio-psychosociaal fenomeen en de behandeling is multimodaal en multidisciplinair. De plaats van opioïden in de behandeling van chronische pijn is niet duidelijk en recente ontsporingen van oneigenlijk gebruik in de VS, samen met de vaststelling van toegenomen verbruik in verschillende Europese landen, waaronder België, verontrusten de medische gemeenschap en de overheid. Daarom is een RIZIV-consensus-conferentie op zijn plaats. Duiding en commentaren door experts op de besluiten van de literatuurgroep kunnen hopelijk bijdragen tot een breed gedragen consensus.

Juryvraag 1.

### **Wat is de definitie van chronische pijn? Welke types van chronische pijn moeten onderscheiden?**

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 multidimensioneel 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"

De auteurs stellen dat klinische pijn altijd méér is dan enkel een "onplezierige ervaring". Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd.

Pijnsyndromen kunnen op verschillende manieren beschreven en ingedeeld worden: op basis van de tijdsduur (acuut, chronisch), het onderliggende mechanisme (nociceptief, neuropathisch, nociplastisch), de relatie tot orgaansystemen (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. (4)

**Nociceptieve pijn** (weefselpijn) ontstaat ten gevolge van een rechtstreekse stimulatie van de nociceptoren (pijnreceptoren) door schadelijke prikkels. Dit kunnen mechanische, chemische of thermische stimuli zijn. Indien deze pijn ontstaat ter hoogte van de pijnreceptoren in de huid, de botten, de spieren of het tussenliggend weefsel, spreken we van *somatische pijn*. Ook ter hoogte van de holle organen zoals de maag, het darmstelsel, het hart en de urineleiders bevinden zich pijnreceptoren. Pijn in deze organen wordt *viscerale pijn* genoemd. Vermits de meeste vormen van nociceptieve pijn gepaard gaan met inflammatieprocessen, wordt dit ook vaak inflammatoire pijn genoemd en is nociceptieve pijn voor sommige auteurs uitsluitend de korte waarschuwingspijn 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 ischiapijn na een discushernia, enzovoort. Zenuwpijn evolueert meestal naar een chronisch pijnprobleem en kan in vele gevallen niet genezen worden.

Over het laatste derde mechanistische pijntype, **nociplastische pijn**, bestaat tot op vandaag nog veel discussie. Soms liggen de wetenschappelijke, medische opvattingen zelfs lijnrecht tegenover elkaar. Getuige hiervan zijn de verschillende termen die over de laatste jaren door elkaar gebruikt werden: functionele pijn, dysfunctionele pijn, centraal overgevoeligheidssyndroom. De IASP kwam pas eind 2017 tot een formele beslissing over de terminologie en koos voor de term “nociplastische pijn”.(5) Nociplastische pijn is pijn die ontstaat door veranderingen in nociceptieve processen (pijnzin) terwijl geen bewijs gevonden wordt voor activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli of een ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem. Met andere woorden: pijnsyndromen die geen mechanistische kenmerken vertonen van nociceptieve of neuropathische pijn. Het zal nog enkele jaren duren vooraleer deze nieuwe term ingeburgerd zal geraken in de medische wereld.

Patiënten met nociplastische pijn uiten dikwijls pijnklachten over het gehele lichaam (chronic widespread pain) terwijl er in de meeste gevallen met de huidige stand van de medische diagnostiek geen organische oorzaak kan aangetoond worden. Nociplastische mechanismen spelen ook een belangrijke rol bij de zeer prevalentie niet-specifieke lage

rugpijn. Dit is lage rugpijn die niet veroorzaakt wordt door een onderliggende, specifieke ernstige pathologie (infectie, tumor, osteoporose, breuk, structurele afwijking, inflammatoire aandoening, cauda equina syndroom of een ernstige neurologische aandoening). Het belang van deze 3<sup>e</sup> pijndescriptor is van belang voor de consensus vermits het gebruik van opioïden bij nociplastische pijn omstreden is.

Chronische pijn wordt gedefinieerd als “Pijn die langer dan 3 maanden bestaat”. (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 co-morbiditeit zoals onder andere slaapstoornissen, vermoeidheid en gemoedsstoornissen. Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (6) Daarom pleit de Europese Pijnfederatie om chronische pijn als een “disease in its own right” te beschouwen (<https://www.europeanpainfederation.eu/about-efic/efic-declaration-on-pain/>).

Chronische pijn is tot op vandaag nauwelijks gedocumenteerd in de huidige ziekteclassificaties, zoals de ICD 9 en 10. Daarom werd onder impuls van de wetenschappelijke pijnorganisaties in de ICD-11 Beta versie een nieuwe classificatie van chronische pijnsyndromen opgenomen. Indien het chronische pijnhoofdstuk weerhouden wordt door de WGO zal dit zal in de toekomst tot een betere registratie leiden en waardevolle epidemiologische gegevens leveren. (7)

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

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

De gekozen terminologie is helder en zelfverklarend, met uitzondering van chronisch primaire pijn. Hieronder vallen nociplastische pijnsyndromen zoals fibromyalgie.

In deze classificatie kunnen ook meerdere types pijn gecodeerd worden en zijn kruisreferenties mogelijk.

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd. Chronische pijn is dan aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (6)

Juryvraag 2.

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

Bij acute pijn is er vanuit mechanistisch standpunt in vele gevallen sprake van nociceptieve-inflammatoire pijn. Zelfs zeer acute neuropathische pijnen kunnen ook inflammatoire pijncomponenten hebben, vb acute zoster en acute ischias waarbij een acute wortelprikkeling kan optreden die deels op inflammatoire processen berust. Bij nociceptieve-inflammatoire pijnmechanismen zijn klassieke analgetica relatief goed werkzaam en kunnen zowel niet-opioïde alsook opioïde analgetica gebruikt worden. De Number Needed to Treat (NNT) bewegen zich tussen 1,5 en 2,5. Tot de niet-opioïde analgetica behoren paracetamol, anti-inflammatoire farmaca ingezet worden, zoals niet-steroïdale antiflogistica (NSAIDs), COX-II inhibitoren en corticosteroïden. Opioïde analgetica zijn ook bij acute pijn slechts geïndiceerd bij matige tot hevige pijn die onvoldoende reageert op niet-opioïde pijnstillers. Een “vergeten” pijnstiller die de laatste jaren opnieuw onder de aandacht is gekomen is natriummetamizol, dat een alternatief kan vormen voor NSAIDs en opioïdsparend kan zijn.

Chronische pijn is nog meer dan acute pijn een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische, psychologische en sociale factoren. Vanuit mechanistisch standpunt is chronische pijn bijna altijd een gemengde vorm met verschillende pijncomponenten. De graad van chroniciteit gaat gepaard met toename van nociplastische pijn, maladaptieve neuroplasticiteit en cognitieve stoornissen. In deze gevallen is een multidisciplinaire en multimodale behandelstrategie aangewezen. Hiervoor verwijs ik naar onderstaand antwoord op juryvraag 3. De farmacotherapie maakt slechts een onderdeel uit van de multimodale aanpak van chronische pijn en de aandacht moet vooral naar niet-farmacologische therapieën gaan.

Bij chronische pijn is de werkzaamheid van de klassieke pijnstillers beduidend lager dan bij acute pijn en bewegen zich de NNTs tussen 4 en 8. Een voorbeeld: de meeste richtlijnen bevelen nog altijd paracetamol aan als het eerste keuze geneesmiddel bij talrijke acute en chronische pijnsyndromen. Een recente RCT bij lage rugpijn toont aan dat paracetamol zich niet onderscheidt van placebo, zowel in een “zo-nodig schema” alsook met dosering op vaste tijdstippen. Het recente KCE-rapport voor de behandeling van lage rugpijn stelt dan

ook: “Bied niet routinematig paracetamol (als enige medicatie) aan voor de behandeling van lage rugpijn met of zonder radiculare pijn.”

In het kader van deze commentaren moet ook een relatief verwaarloosde strategie in de farmacotherapie van pijn onder de aandacht gebracht worden, namelijk de topicale therapie. Zoals blijkt uit een recente Cochrane analyse is er goede evidentie dat sommige topicale specialiteiten op basis van diclofenac en ketoprofen nuttig zijn in acute pijn, zoals verstuikingen.(8) Diclofenac en ketoprofen toonden bij chronische musculoskeletale pijn en capsaïcine bij postherpetische neuralgie weliswaar hogere NNTs, maar dit betekent dat toch een kleinere groep patiënten een goede pijnstilling ondervonden.(8) Gezien het hogere veiligheidsprofiel van topicale analgetica in vergelijking met opioïden en systemische NSAIDs is een breder gebruik met terugbetaling te overwegen als opioïdsparende “no-harm” therapie.

Juryvraag 3.

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

Volgende commentaren op elementen van paragrafen 5.1 en 5.2 van het syntheserapport worden toegelicht.

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

#### **1. Selectie van richtlijnen.**

In oktober 2018 werd een herziening van de richtlijn voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen gepubliceerd door de European Society for Medical Oncology (ESMO). (9) Deze houdt meer rekening met de multimodale aanpak van pijn, maar blijft in grote mate gefocust op het gebruik van opioïden. De behandeling van bijwerkingen werd geactualiseerd, vooral op het vlak opioïdgeïnduceerde constipatie met vermelding van de combinatie oxycodone en naloxone en perifere opioïdantagonisten.

De Europese Pijnfederatie EFIC heeft een uitgebreid standpunt rond het gebruik van opioïden gepubliceerd. Dit document is niet opgevat als een klinische richtlijn, maar als educatief EBM ondersteund document en bevat wel veel praktische informatie voor niet-specialisten in het gebruik van opioïden(10). Op Europees vlak de Duitstalige



wetenschappelijke literatuur rond richtlijnen belangrijk en methodologisch zeer goed onderbouwd. Omwille van de methodologie mist het synthese rapport een zeer breed gedragen, permanent onder revisie, richtlijn uit Duitsland: LONTS S3 “Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen” ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/145-003m\\_S3\\_LONTS\\_2014-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf)). (11).

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

In het verleden steunden richtlijnen voor pijnbestrijding bijna uitsluitend op pijnstillers en verwezen naar de WGO-trapladder voor de behandeling van kankerpijn. De principes van deze WGO-trapladder zijn zinvol voor pijncontrole in de symptoomgerichte palliatie en bij terminale patiënten, maar werden onkritisch gekopieerd in de richtlijnen voor de behandeling van de meest uiteenlopende pijnsyndromen, zowel acute en chronische. De aanbeveling voor opioïden in de trapladder is uitsluitend gebaseerd op de pijnintensiteit, nauwelijks op het pijnmechanisme en helemaal niet op functionaliteit. De WGO -richtlijn is ongeschikt voor de behandeling van de talrijke kankeroverlevers en oncologische patiënten met “stable disease”(12), laat staan voor patiënten met nociplastische pijnmechanismen, zoals fibromyalgie.

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

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

Zoals reeds vermeld is chronische pijn een complex fenomeen met dynamische interacties tussen biomedische, psychologische en sociale factoren. Deze interacties zijn zeer interindividueel verschillend en kunnen over de tijd ook intra-individueel wijzigen. Chronische pijn gaat bijna altijd gepaard met typische pijn-gerelateerde co-morbiditeit zoals slaapstoornissen, gemoedstoornissen (angst, depressie), catastroferende gedachten, vermoeidheid, concentratiestoornissen enzovoort. Ook op medisch vlak bestaat er co-morbiditeit die al of aan de basis kan liggen van de chronische pijnklachten, zoals pijnlijke polyneuropathie bij diabetes of pijnonderhoudend kunnen zijn zoals bv. Overgewicht, roken en sedentaire levensstijl.

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

Multimodaal in brede zin verwijst naar de combinatie van medisch-technische pijncontrole strategieën zoals farmacotherapie, interventionele pijnbestrijding, neuromodulatie, bewegingstherapie en psychosociale begeleiding, inclusief pijneducatie, zelfzorgstrategieën

en cognitieve gedragstherapie. Gezien de zeer hoge prevalentie van chronische pijn worden de meeste patiënten in België door huisartsen en orgaanspecialisten begeleid die niet onmiddellijk expertise en/of toegang hebben tot dit interdisciplinair zorgmodel, zoals ze theoretisch in multidisciplinaire pijncentra zou moeten aangeboden worden.

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

Multimodaal in enge zin verwijst naar een multimodale farmacotherapie. Hierbij worden farmaca met verschillende farmacodynamische mechanismen ingezet, zoals klassieke analgetica (niet-opioïden en opioïden) gecombineerd met atypische analgetica, zoals bepaalde antidepressiva en anticonvulsiva. Het doel van multimodale farmacotherapie is het verbeteren van de werkzaamheid en verminderen van bijwerkingen. Spijtig genoeg is er slechts weinig onderzoek uitgevoerd naar de meerwaarde van multimodale farmacotherapie bij chronische pijn. Enkele farmaceutische bedrijven investeerden in registratiestudies voor hun combinatiepreparaten. De overweging om multimodale farmacotherapie in te zetten voor chronische pijn steunt voornamelijk op de extrapolatie van gegevens uit onderzoek in acute pijnmodellen, zoals postoperatieve pijnbestrijding. Veelal ontbreken echter methodologisch kwalitatieve studies bij chronische pijn. De klinische praktijk van pijnspecialisten van multimodale farmacotherapie steunt dus op klinische ervaring, experten opinies en theoretische overwegingen. Dit geldt dus ook voor de rol van opioïden.

Omwille van de complexiteit en individualiteit van chronische pijn moet het opstarten van een opioïd als een n-1 onderzoek gezien worden. Hierbij zijn een zorgvuldige selectie en regelmatige evaluatie van de patiënt primordiaal. Bij de selectie moeten de individuele doelstellingen gedocumenteerd worden, risicofactoren voor bijwerkingen, inclusief verslavingsrisico ingeschat worden en heldere patiënteninformatie over de voor- en nadelen gegeven worden. Bij de opvolging moet telkens opnieuw een risico-baten analyse doorgevoerd worden en dienen bijwerkingen behandeld te worden. (10)

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

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

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

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

Onder impuls van de IMMPACT-studiegroep werd de laatste jaren werd gepleit voor een verbeterde patiëntenrapportering (PROs) van relevante outcome domeinen bij klinische studies voor chronische pijn. (13-15) Deze 9 domeinen zijn:

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

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

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

#### **4. Opioïden bij neuropathische pijn.**

Het besluit “er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak in de aanpak van neuropathische pijn” op basis van de geciteerde richtlijnen houdt onvoldoende rekening met specifieke internationale richtlijnen voor de behandeling van neuropathische pijn. (16-17) Het is juist dat deze nooit de eerste keuze kunnen zijn, maar als strikt naar de uitkomst van RCTs en de berekening van NNTs wordt gekeken hebben verschillende opioïden (morfine en oxycodone) gunstigere NNTs (4.3 (3.4–5.8)) dan de eerstelijns aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn zoals pregabaline 7.7 (6.5–9.4). ( De NNTs zijn

zelfs gunstiger dan bij andere chronische pijnsyndromen, zoals chronische lage rugpijn waar de NNTs voor vele therapieën boven 6 tot 8 liggen. Daarom gelden dezelfde algemene opmerkingen: de beslissing om opioïden op te starten bij neuropathische pijn mag enkel overwogen worden als andere multimodale strategieën uitgeput zijn en wordt best enkel doorgevoerd door medisch specialisten met expertise terzake.

### **5. Kritische reflectie rond de recente richtlijnen uit de VS en Canada**

Recente Noord-Amerikaanse richtlijnen (VSA en Canada) moeten ook kritisch geëvalueerd worden in het kader van het plaatselijke politieke en maatschappelijke klimaat dat sterk verschilt van Europa. Meerder van deze richtlijnen werden opgesteld onder druk van de overheid om het misbruik en aantal doden door overdosis te beperken. De problemen in de VS hebben ertoe geleid dat de overheid (NIH) in april 2018 het jaarlijks budget voor pijnonderzoek verdubbeld hebben tot 1,1 miljard US dollars. (18)

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

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

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

De laatste jaren zijn talrijke zeer snelwerkende opioïden op de markt gekomen, de meeste op basis van fentanyl en sufentanil. Hierbij moet inderdaad de rescue-dosis onafhankelijk van de dagdosis opnieuw getitreerd worden. (19)

Recente onderzoeken tonen aan dat 66% van patiënten die opioïden misbruiken de voorkeur geven aan snelwerkende opioïden tegenover 4% voor preparaten met verlengde afgifte. Het risico op oneigenlijk gebruik van opioïden wordt 5 tot 6 maal hoger ingeschat voor snelwerkende opioïdspecialiteiten. (19-20) Een snelle passage door de bloedhersenbarrière activeert sneller de “reward” centra in het brein, vaak nog voor het analgetisch effect optreedt. (21) Daarom moet het gebruik van snel en vooral ultrasnelwerkende opioïden nog kritischer opgevolgd worden. Deze middelen dragen het risico om ook nog tijdens stabiele oncologische ziekte en bij kankeroverlevers voorgeschreven te worden. De inzet van deze “rapid onset” opioïden is slechts zeer uitzonderlijk aangewezen bij niet-kankerpijn en de indicatie wordt best voorbehouden aan artsen met ervaring op vlak van farmacologische pijnbestrijding. De wijze waarop dit in het syntheserapport is opgenomen kan de indruk wekken dat het gebruik van snelwerkende opioïden standaard is in de behandeling van chronische pijn. Weeral een concept uit de WGO-trapladder dat onterecht gegeneraliseerd werd.

## Besluit

Opioiden zijn geen panacea voor alle pijnproblemen, verre van. Voor bepaalde pijnsyndromen blijven het wel de krachtigste pijnstillers waarover we beschikken. Opioiden zijn echter ook krachtige farmaca die op bijna alle orgaansystemen bijwerkingen hebben. Na een aanvankelijke periode van opiofobie, waarbij opioïden slechts mondjesmaat werden voorgeschreven aan terminale kankerpatiënten met ondraaglijke pijn, sloeg de slinger door naar de andere kant. Vandaag worden opioïde pijnstillers vlot voorgeschreven voor zowel kankerpijn als niet-kankerpijn en wordt het risico op psychologische afhankelijkheid onderschat. Net als voor alle andere geneesmiddelen is therapeutische zorgvuldigheid geboden bij opioïden in de indicatiestelling, selectie en opvolging van patiënten. Opioiden hebben een beperkte plaats in de multimodale behandeling van bepaalde chronische pijnsyndromen, maar zelfs dan zijn ze meestal niet de eerste keuze. De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen (langer dan drie maanden) is op dit ogenblik gering.

## Referenties

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
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. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
5. 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.
6. Ballantyne JC. The brain on opioids. *Pain*. 2018;159 Suppl 1:S24-S30.
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. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609.
9. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement\_4):iv166-iv91.

10. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19.
11. Petzke F. [Long-term administration of opioids for non-tumor pain - LONTS guideline provides an orientation]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015;50(10):606-12.
12. Ahmedzai SH. Cancer pain for the 21st century: stepping off the ladder, stepping up to new challenges. *Br J Pain*. 2014;8(4):131-2.
13. Taylor AM, Phillips K, Patel KV, Turk DC, Dworkin RH, Beaton D, et al. Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1836-50.
14. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2015;156(7):1184-97.
15. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Baron R, Gastonguay MR, et al. Research designs for proof-of-concept chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2014;155(9):1683-95.
16. Finnerup, N. B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 2015;14(2): 162-173.
17. Colloca, L., et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17002
18. Collins FS, Koroshetz WJ, Volkow ND. Helping to End Addiction Over the Long-term: The Research Plan for the NIH HEAL Initiative. *Jama*. 2018;320(2):129-30.
19. Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. *J Opioid Manag*. 2014;10(3):207-15.
20. Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA. Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):56-62.
21. Schaefer CP, Tome ME, Davis TP. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse. *Fluids Barriers CNS*. 2017;14(1):32.

# Efficacité des opioïdes



## Doeltreffendheid van de opioïden

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Dr Pierre Duquenne, CHC Liège





REUNION DE CONSENSUS : USAGE RATIONNEL DES  
OPIOIDES EN CAS DE DOULEUR CHRONIQUE.

QUESTION POUR LE JURY NUMERO 4 :

QUELLE EST L' EFFICACITE DES DIFFERENTS OPIOIDES  
ET DIFFERE-T-ELLE SELON LES TYPES DE DOULEUR  
CHRONIQUE TRAITEE ?

Docteur Pierre J Duquenne

Médecin Coordinateur

Centre Multidisciplinaire de la Douleur

Centre Hospitalier Chrétien CHC

Liège

Anesthésiste Algologue

Département d Anesthésie CHC

# 1. Introduction

Répondre à la question de la place des différentes formulations d'opioïdes disponibles en Belgique demande d'analyser les différents syndromes douloureux groupe par groupe.

Il est sans doute plus facile de retrouver dans la littérature médicale des dix dernières années des recommandations de pratique scrutant une molécule, une voie d'administration, une galénique dans un syndrome douloureux bien précisé.

Mais il est plus difficile de retrouver la pertinence d'un traitement opioïde faible ou fort selon une pathologie répondant aux critères de douleur chronique.

Prenons deux exemples :

Quand on retrouve une analyse sur la douleur chronique cancéreuse, il est bien difficile de clarifier les différences entre douleur liée à l'évolution d'un cancer, douleur liée aux traitements et aux séquelles et douleur chronique intercurrente d'une autre origine, dégénérative ou musculo-squelettique non spécifique.

Quand on évalue l'efficacité d'un traitement opioïde dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est nécessaire de délimiter un champ de syndromes douloureux (arthrose d'une grande articulation, lombalgie chronique, douleur neuropathique). On exclut donc d'autres syndromes douloureux chroniques comme un syndrome polyalgique diffus, une cervicalgie chronique, un syndrome myofascial, un syndrome douloureux régional complexe ou un FBSS.

Les méta-analyses, revues de synthèse vont confronter différents traitements opioïdes à un syndrome douloureux plus ou moins défini dont les deux objectifs principaux sont :

Une diminution significative de l'intensité douloureuse auto-évaluée par le patient et une augmentation de la qualité de la vie.

Mais pour obtenir une vision claire sur ces deux objectifs, il faudrait que le taux d'abandon du traitement opioïde, principalement lié aux effets indésirables, soit moins interférant dans les différentes études citées.

Comme les effets indésirables, le risque vital, le risque d'abus ne font pas partie de cette question centrée sur l'efficacité, nous reprendrons les différents syndromes douloureux évalués et la confrontation avec les médicaments opioïdes disponibles et étudiés.

Dans les questions subsistantes, demandons nous si l'évaluation de la littérature déjà abondante recouvre assez la réalité d'aujourd'hui. Combien de patients douloureux chroniques ne rentreront pas dans les critères définis par ces abondantes revues.

Et justement il est possible que c'est bien cette population douloureuse plus hétérogène qui aurait le plus besoin de recommandations et de consensus.

## 2- Quelles sont les douleurs chroniques étudiées ?

### 2.1 Types de Douleurs

Douleurs musculo squelettiques très ciblées : Toujours l'arthrose de la hanche et l'arthrose du genou  
Aussi les douleurs lombaires .

D autre part les douleurs neuropathiques sans précision supplémentaire.

Les douleurs cancéreuses sont étudiées mais peu d études répondent aux critères de durée minimale , à savoir 12 semaines .

### 2.2 Critères de jugement

Sur la **douleur** , souvent l ' échelle VAS était utilisée ; On admet qu ' un changement de 1 centimètre sur une échelle de 10 centimètres permet d ' être significatif ou cliniquement pertinent . Mais en se limitant à cette échelle on n ' apprécie pas la qualité du changement ni le pourcentage de répondeurs . L utilisation du BPI ( brief pain inventory) permettrait de mieux comparer l impact douloureux pris en charge par un opioïde ou par un autre traitement .

Sur le **fonctionnement**

Sur la **qualité de vie** , plusieurs outils sont proposés ; le plus utilisable est le Questionnaire SF- 36 . Celui ci évalue la qualité de vie en plusieurs dimensions , physique et psychique. Certains traitements opioïdes ne font varier qu ' un des sous item , physique ou l autre , psychique.

Les **effets indésirables** qui interfèrent directement avec les indices de qualité de la vie et la compliance au traitement seront discutés lors d ' une autre question.

Sur le **comparatif**, à savoir comparer un traitement opioïde avec un traitement de soins pluridisciplinaires ou un placebo.

La comparaison d un opioïde versus placebo permet une meilleure extraction en théorie des effets mais ne colle pas à la réalité de terrain . La situation la plus réaliste est d ' intégrer le traitement opioïde dans une stratégie de soins pluridisciplinaires .

## 3.1- Opioïdes dans la douleur cancéreuse ?

Neuf revues systématiques Cochrane ont évalué l ' usage des opioïdes dans la douleur chronique du cancer.

Les neuf revues recherchaient des essais cliniques randomisés comparant un médicament opioïde avec un placebo ou un comparatif actif . Les revues voulaient comparer le tramadol , la codéine, l ' hydromorphone, le fentanyl transdermique, la méthadone , l'oxycodone, la buprénorphine, le tapentadol, et la morphine orale.

Une revue systématique recherchait différemment la comparaison de traitement pharmacologique et non pharmacologique chez des patients cancéreux .

Aucun essai randomisé ne répondait aux critères d'inclusion, à savoir une durée minimale de traitement de 12 semaines ( +/- 3 mois), une évaluation de la douleur et du résultat fonctionnel .

Dès lors , nous nous référons aux guides cliniques qui formulent des recommandations spécifiques sur les douleurs cancéreuses à savoir NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013 , ASCO 2016.

### 3.1.1 Les recommandations sont les suivantes ( DOH\_Ireland 2015, KCE 2013)

1. optimiser d ' abord la pharmacothérapie avec les non opioïdes

2. Essai d'opioïdes si problématique douloureuse persistante ; la titration est conseillée avec certaines molécules , en première ligne à action courte , morphine orale, oxycodone, hydromorphone.
3. Suivre l'échelle de l'OMS toujours validée pour la douleur cancéreuse. Mais certains guides cliniques mettent en doute le passage par le palier des opioïdes « faibles » avant les opioïdes « forts » chez le patient cancéreux.
4. Evaluer le bénéfice avant de démarrer une utilisation prolongée sur le soulagement net de la douleur et l'amélioration de la fonction.
5. Si le bénéfice n'est pas établi, l'essai des opioïdes peut être interrompu.
6. Ne pas titrer avec des formulations à action prolongée.
7. Utiliser la méthadone (demi-vie longue) et la buprénorphine (effet plafond) uniquement dans des équipes qui en ont l'expertise et pas en première ligne.
8. Le dosage standardisé n'existe pas , donc titration individuelle progressive jusqu'à la dose efficace la plus faible , mais en tout cas éviter de dépasser 90 mg d'équivalent de morphine .
9. L'association de deux opioïdes forts peut être recommandée soit pour améliorer la pharmacocinétique sur les douleurs paroxystiques du cancer ( fentanyl à action rapide transmuqueuse) soit pour tenter de diminuer les effets secondaires du premier opioïde.

Chez le patient cancéreux, nous n'avons pas mis en évidence de critères de choix entre les différents opioïdes « forts », agoniste mu , disponibles pour initier un traitement . Entre morphine orale, oxycodone et hydromorphone, pas de différence sur l'efficacité et la tolérance. En cas d'intolérance ou de « résistance » ( hyperalgésie ?) c'est le principe de rotation qui prévaut ( voir question 9).

Le passage aux formules à libération retardée et à une formule transdermique sera réalisé après stabilisation de l'analgésie. On respectera les tables d'équianalgésie . Plusieurs logiciels de calcul sont actuellement disponibles ( Orthodose R°, Opioconvert R°)

Seules la prise en charge des populations spécifiques (adolescent, personne âgée , patient en insuffisance rénale ou hépatique) peut orienter le choix parmi les opioïdes « forts » .

Des facteurs économiques justifiés par un traitement sur le long terme peuvent alors entrer en discussion (NICE 2012)

« L'oxycodone n'est pas supérieure à la morphine pour prise en charge de la douleur cancéreuse, ni mieux tolérée. Cependant le niveau de preuve est faible » (2)

A discuter :Un même fabricant distributeur qui sacrifie une molécule au profit d'une autre ( exclusivité) dans son marketing .

3.1.2 Place des opioïdes « faibles » dans la douleur cancéreuse : Connus pour un effet plafond, codéine, dihydrocodéine, tramadol , les profils d'effets indésirables ne sont pas en faveur par rapport à la morphine . « De plus , une variabilité plus grande entre patients pour l'efficacité et des interactions pharmacocinétiques nombreuses rendent leur gestion difficile avec risque de surdoses parfois imprévisibles » (4)

Donc remise en cause pour les douleurs cancéreuses de la classification OMS , palier par palier

« Comme alternative aux opioïdes faibles, de faibles doses d'opioïdes forts en combinaison avec des analgésiques non opioïdes peuvent être envisagées.(5)

## 3-2 –Opioides dans les douleurs non cancéreuses ?

Définir une utilisation sur le **long terme** dans les douleurs chroniques non cancéreuses : Le critère de traitement d'au moins 3 mois et d'un suivi sur le long terme à un an au moins n'a pas été retrouvé dans les études randomisées et les études observationnelles.

Définir une utilisation d'opioïdes à **haute dose** dans la douleur chronique non cancéreuse est également indisponible .

### 3-2-1 : Opioides dans les douleurs ostéoarticulaires et la lombalgie :

Les revues systématiques disponibles et les méta- analyses introduisent un mélange de populations douloureuses chroniques assez hétérogènes : Lombalgie, Arthrose de la hanche ou du genou, même parfois fibromyalgie. Les douleurs neuropathiques qui peuvent être étudiées à part sont parfois incluses , parfois pas.

Le côté positif est que dans l'étude de Krebs 2018 Space Trial (6) la population reprise inclut également des problèmes psychiatriques, dépression sévère, PTSD .

### **Arthrose de la hanche et du genou**

3-2-1-1 KREBS et al 2018 Douleur: Dans cette population de patients à douze mois, le score douloureux est légèrement en faveur du traitement non opioïde.

3-2-1-2 Fonction : pas de différence dans ce groupe , arthrose de hanche ou genou et lombalgie.

3-2-1-3 Arrêt du traitement : 25 % sur des traitements entre 4 semaines et un an.

3-2-1-4 Méta analyse de Busse 2017: population large, critères d'inclusion large, étude de la douleur et de la fonction: amélioration du score douleur , amélioration du score physique du SF 36 mais n'atteint pas la différence de 5 points.

3-2-1-5 Méta analyse de Thornton 2017 : plus de 4000 patients , étude sur 12 à 15 semaines , évaluation des sous composants physique et mental du SF -36 . Etude sur l. Oxycodone, le tapentadol, le tramadol + paracétamol. . Le score du sous composant physique est amélioré , pas de différence pour le sous composant psychique.

3-2-1-6 Revue Cochrane da Costa Bruno 2014 : les opioïdes forts à l'exclusion du tramadol. Durée souvent inférieure à 12 semaines. Arthrose de la hanche ou du genou.

Score de douleur plus faible mais diminution de cette différence au delà de un mois. Score fonctionnel amélioré mais limite.

3-2-1-7 Trois nouvelles études sur le tramadol dans l'arthrose de la hanche et du genou après 2006 ( 7,8,9)

Amélioration sur la douleur ( preuve TRES FAIBLE)

Amélioration du. Score fonctionnel 5 (preuve FAIBLE))

3-2-1-8 Buprénorphine transdermique dans l. Arthrose ( da Costa Bruno 2014) 10

Amélioration de la douleur et du. Score fonctionnel ( preuve FAIBLE)

3-2-1-9 Hydromorphone : Vojtassak 2011(11) Rauck 2013 ( 12) pas de différence avec placebo sur la douleur et pas de différence sur le score fonctionnel ( preuve FAIBLE)

3-2-1-10 Oxycodone da Costa Bruno 2014 (10)

Amélioration du score douloureux et de fonctionnement ( preuve TRES FAIBLE)

## **Lombalgie chronique**

3-2-2-1 Opioides dans la lombalgie chronique . Méta analyse sur 12 semaines ou plus par Abdel Shaheed 2016

Inclusion du. tapentadol, oxycodone, hydromorphone, buprenorphine et tramadol

Réduction de la douleur ( qualité de preuve FAIBLE)

Pas de modification de l invalidité

Méta analyse de Chaparro 2013 : plus d études mais parfois de courte durée et donc en dehors des critères d' inclusion. Opioides forts uniquement . Diminution de la douleur effet faible . Amélioration de l. Invalidité effet TRES FAIBLE

3-2-2-2. Chaparro 2013 Tramadol pour la lombalgie chronique: meilleur score de douleur et meilleur score d' invalidité ( qualité de preuve FAIBLE)

3-2-2-3 Buprenorphine transdermique dans la lombalgie chronique Steiner 2011

Score de douleur plus faible ( preuve FAIBLE) score fonctionnel non trouvé

Attention dispositif transdermique de 7 jours !

3-2-2-4 Oxycodone dans la lombalgie chronique Webster 2006 ( 13) Buynak 2010 (14)

Score de douleur plus faible, score du. Sous composant physique du. SF-36 amélioré ( preuve TRES FAIBLE)

## **Douleurs musculo squelettiques**

3-3-3-1 Tapentadol dans douleurs musculosquelettiques Revue Cochrane Santos 2015 ( 15)

Amélioration score douleur du composant physique SF-36 mais pas de différence sur le stat fonctionnel et de bien - être . Mais qu' est ce que le bien -être? (preuve TRES FAIBLE)

## **Pas d études répondant aux critères d ' inclusion pour la codeine, la tilidine et la morphine orale**

## **3-4 Opioides dans les douleur neuropathiques ?**

McNicol 2013 ( 16) a recherché la revue Cochrane pour des traitements opioides supérieurs à 12 semaines et une seule étude répond aux critères (17)

Chaparro 2012 obtient le même résultat avec une seule et même étude ( 17)

( preuve iINSUFFISANTE)

Essayons molécule par molécule

3-4-1 Tramadol pas d études > 12 semaines

3-4-2 Buprénorphine transdermique dans la douleur neuropathique périphérique diabétique Simson 2016 ( 18)

Résultats: ( preuve FAIBLE)

Pas de réduction de la douleur globale, plus de patients avec réduction de 50% de la douleur, diminution pour l indice de douleur neuropathique, amélioration du sommeil, amélioration de l impression globale de changement

3-4-3 Fentanyl transdermique: une seule étude mais avec emplâtre d un jour, non disponible chez nous ( preuve INSUFFISANTE)

3-4-4 Hydromorphone une seule étude (19)

3-4-5 Méthadone trois études ,durée trop courte difficile d extraire des données ( preuve INSUFFISANTE)

3-4-6 Morphine orale : 5 études mais de durée trop courte ou d échantillon insuffisant ( preuve INSUFFISANTE)

3-4-7 Oxycodone dans la douleur PNP diabétique Hanna 2008 ajout d oxycodone si traitement par gabapentine stabilisé ; Soulagement modéré de la douleur, moins d abandon pour inefficacité.

( preuve FAIBLE)

3-4-8 Tapentadol Schwartz et al 2011 réduction de l intensité moyenne de douleur, amélioration de l impression globale de changement . ( preuve TRES FAIBLE)

### **Remarques personnelles:**

1- les études d opioïdes sur la douleur neuropathique concernent très souvent une douleur périphérique , d étiologie assez uniforme à savoir la poly neuropathie diabétique. Difficile d étendre ces conclusions aux autres syndrome douloureux d origine différentes .

2- Nous pouvons croiser les recommandations sur les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) parues sous l impulsion de la SFETD française en janvier 2016

Elles concernent les douleurs musculosquelettiques et les douleurs neuropathiques :

Recommandation 1: Les opioïdes ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC suivantes , douleurs arthrosiques des membres inférieurs, les lombalgies chroniques réfractaires , les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales .

Recommandation 2 : Introduire les opioïdes forts uniquement après un diagnostic étiologique précis, un échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention, assurer une prise en charge globale psychologique si comorbidité dépressive ou anxieuse et ou sociale, professionnelle et rééducative dans les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques ; avoir établi avec le patient des objectifs partagés et l intégrer dans un contrat de soin.

Recommandation 3 : ne pas utiliser d opioïdes forts dans les maladies dysfonctionnelles et notamment la FIBROMYALGIE .

Recommandation 4: Ne pas utiliser d opioïdes forts dans les céphalées primaires et notamment la migraine .

Recommandation 5 : il n est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l. Absence de bénéfice sur la douleur, la fonction, la qualité de la vie.

Recommandation 6 : Ne pas dépasser 150 mg d équivalent morphine /J

Recommandation 7 : Tous les opioïdes forts semblent similaires en efficacité , quelle que soit l. Indication . Pas de recommandation d un opioïde plutôt qu un autre mais prendre en considération, la titration, le coût, les effets indésirables, les données actuelles de la science, le remboursement .

## Références bibliographiques

1. Oxycodone, 'objet marketing' ou alternative à la morphine Dr Jacques Pouymayou, Toulouse (31)
2. Schmidt-Hansen et al. Oxycodone for cancer pain in adults patients. JAMA September 22/29 2015 Vol 314
3. Gaskell et al. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. The Cochrane Collaboration 2014
4. Prescrire. Les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose 2015
5. Ripamonti et al. Management of cancer pain : ESMO Clinical practice guidelines.
6. Krebs et al Effect of opioid vs Nonopioid Medications on Pain-related fonction in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain/ Space trial . JAMA 2018 ; 319
7. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. American journal of therapeutics 2011;18: 216-26.
8. Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis:a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Current medical research and opinion 2006;22: 1391-401
9. Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A Comparison of the Analgesic Efficacy of Tramadol Contramid OAD Versus Placebo in Patients with Pain Due to Osteoarthritis. Journal of pain and symptom management 2007;34: 328-38.
10. da Costa Bruno R, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes Anne WS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
11. Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. Pain Research and Treatment 2011;2011: 9.
12. Rauck R, Rapoport R, Thipphawong J. Results of a Double-blind, Placebo-controlled, Fixed-dose Assessment of Once-daily OROS® Hydromorphone ER in Patients with Moderate to Severe Pain Associated with Chronic Osteoarthritis. Pain Practice 2013;13: 18-29.
13. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2006;7: 937-46.: 1787-804.
14. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert opinion on pharmacotherapy 2010;11: 1787-804.
15. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.



16. McNicol Ewan D, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
17. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 2008;12: 804-13.
18. Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes care* 2016;39: 1493-500.
19. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper Tess E, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
20. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 151-62.s



# Effets secondaires et contre-indications des opioïdes



## Ongewenste effecten en contra-indicaties van de opioïden

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Bernard le Polain de Waroux, UCL



## **Effets secondaires des opioïdes en douleur chronique**

**Docteur Bernard le Polain de Waroux**

**Chef de clinique**

**Service d'anesthésiologie**

**Cliniques universitaires Saint-Luc**

**Consultation douleur chronique**

**Techniques algologiques**

**Faculté de médecine et de médecine dentaire**

**UCL**

## Effets secondaires des opiacés en douleur chronique

5. Quel est le profil des effets indésirables des différents opioïdes en cas de douleur chronique ?

6. Pour les différents opioïdes existe-t-il des contre-indications précises. Quelle est l'importance de la forme galénique ?

### 1. Profil des effets indésirables

#### Les effets secondaires en général

Les effets secondaires retrouvés dans les notices des différents opioïdes sont fort proches. Ils sont nombreux et classés selon les systèmes et quantifiés en fréquence : très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ , très rare  $< 1/10000$ , indéterminé.

En voici un rappel (repris de l'oxycodone)<sup>1</sup>

- *Infection* : herpes simplex (rare)
- *Affections système immunitaire* : hypersensibilité (peu fréquent), réaction anaphylactique (indéterminé)
- *Métabolisme et nutrition* : perte appétit (fréquent), augmentation appétit (rare)
- *Affections psychiatriques* : angoisse, confusion, dépression, diminution activité, fièvre, hyperactivité, nervosité, insomnie, pensées anormales (fréquent). Agitation, altération de l'humeur, euphorie, hallucinations, diminution de la libido, dépendance (peu fréquent) agressivité (indéterminé)
- *Affections du système nerveux* : somnolence, sédation, étourdissements, céphalées (très fréquents), tremblement, léthargie (fréquent), amnésie, crises épilepsie, diminution de la concentration, migraine, contractions musculaires, troubles coordination, syncope, paresthésie, dysgueusie (peu fréquent), hyperalgésie (indéterminé)
- *Affections oculaires* : trouble vue, myosis (peu fréquent)
- *Affections auditives et labyrinthe* : diminution audition, vertiges (peu fréquent)
- *Affections cardiaques* : tachycardie, palpitations (comme syndrome de sevrage) peu fréquent
- *Affections vasculaires* : vasodilatation (peu fréquent), hypotension (rare)
- *Affections respiratoires* : dyspnée (fréquent), dépression respiratoire, dysphonie, toux (peu fréquent)
- *Affections gastro-intestinales* : constipation, vomissements, nausées (très fréquents), douleurs abdominales, diarrhée, hoquet, dyspepsie (fréquent), ulcération buccale, stomatite, flatulence, éructations, ileus (peu fréquent), méléna, anomalie dentaire... (rare)
- *Affections biliaires* : augmentation enzymes hépatiques (peu fréquent), cholestase (indéterminé)
- *Affection peau et tissus sous cutanés* : prurit (très fréquent), réaction cutanées, sueurs (fréquent), peau sèche (peu fréquent), urticaire (rare)
- *Affections urinaires* : dysurie, urgence mictionnelle (fréquent), rétention (peu fréquent)
- *Affections organes de reproduction* : impuissance, hypogonadisme (peu fréquent), aménorrhée (indéterminé)

- *Troubles généraux* : asthénie, fatigue (fréquent), tremblements, syndrome de manque, malaise, œdème, accoutumance (peu fréquent), prise ou perte de poids (rare), syndrome sevrage néonatal (indéterminé)

En ce qui concerne la douleur chronique, on peut dire qu'associer dans un même analyse la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) et douleur cancéreuse n'est pas souhaitable. En effet, la perspective dans laquelle on devra évaluer l'impact du traitement et de ses effets secondaires est totalement différente suivant le contexte de cancer et soins palliatifs ou de douleur (DCNC). Si certains effets secondaires seront tolérés ou même parfois les bienvenus dans une optique d'optimisation du confort du patient en fin de vie à court terme, ils seront totalement contreproductifs dans un contexte de réhabilitation familiale, sociale et de reprise du travail à long terme du patient DCNC.

Ceci apparaît d'ailleurs assez clairement tout au long du rapport qui nous est soumis et qui détaille la balance entre effet bénéfique et effets secondaires chez les patients DCNC.

L'évaluation de cette balance a été reprise dans une review récente montrant que la balance se situe pour les patients entre soulagement de la douleur versus nausées, vomissements. L'impression de changement de personnalité est jugée aussi importante lorsque notée dans l'étude ; la constipation vient un peu après. Les auteurs estiment qu'il faut déjà un soulagement de plus de deux points (sur échelle de 10) pour supplanter l'effet des nausées.<sup>2</sup> Dans les recommandations de la SFETD pour l'utilisation des opioïdes en DCNC, on note un Number Needed to Harm (NNH) calculé à 3,4 pour la constipation, 5,3 pour la sédation, 5 pour les nausées, 8,1 pour les vomissements et 8 pour les vertiges.<sup>3</sup>

D'autre part, on peut noter d'emblée que la plupart des études ne reflètent que très imparfaitement ce qui se passe réellement avec les patients DNCN en termes d'effets secondaires.

- Elles portent sur des périodes relativement courtes par rapport à la vie douloureuse d'un patient DCNC même si elles portent actuellement sur une période d'au moins 3 mois.
- Le nombre de patients est restreint.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion éloignent de la pratique quotidienne.
- Les drop-outs sont fréquents.
- La recherche d'effets secondaires est souvent limitée à quelques items mais ne reprend pas le large éventail d'effets secondaires possibles et parfois plus discrets.
- Certains domaines sont rarement explorés comme le retentissement endocrinien et sexuel.

La limite des études randomisées contrôlées est bien illustrée par l'épidémie actuelle de décès aux Etats Unis. Le risque d'addiction, surdosage, suicide était pratiquement absent des études et donc des reviews. Il a fallu les comptes rendus des suivis épidémiologiques pour se rendre compte de l'ampleur du problème et pour que la prévention du mésusage devienne la première priorité de certaines recommandations.<sup>3</sup>

Les revues de la littérature ont rapporté en général l'augmentation des risques d'effets secondaires des opiacés par rapport au placebo en DCNC : constipation, vertige, somnolence, fatigue, flushs, transpiration, nausées, vomissements et prurit. Cependant, l'addiction, les perturbations cognitives, les apnées du sommeil ou troubles du sommeil,

l'hypogonadisme ou autre dysfonctionnement endocrinien, la dépression respiratoire ne sont pas évalués dans les revues car peu rapportés dans les études elles-mêmes. Et pourtant, la dépression respiratoire est bien l'effet secondaire le plus redouté des anesthésistes en péri-opératoire et celui qui va être la cause de mortalité dans l'épidémie des Etats-Unis.

L'effet secondaire le plus fréquent de début de traitement est représenté par les nausées et vomissements mentionnés dans tous les articles. Transitoire des premiers jours et surmonté souvent, il restera cependant présent chez certains patients ; plusieurs mécanismes sont en jeu : stimulation du centre du vomissement par la trigger zone chémoréceptrice, stimulation venant du tube digestif, stimulation vestibulaire, stimulation corticale. Le traitement comprend en première ligne le métoclopramide, surtout quand les nausées suivent de près le repas et s'accompagnent de ballonnements ; les sétrons, l'halopéridol peuvent être utiles ; la persistance des nausées demande parfois de réaliser une rotation des opiacés par ex de la morphine vers un autre opiacé.<sup>4</sup>

En cas de non résolution des nausées et si le soulagement de la douleur obtenu n'est pas suffisamment important, les patients DCNC choisiront souvent d'arrêter le traitement par opiacés.

La constipation opiniâtre est un problème qui n'a pas tendance à s'estomper et demande un traitement parfois onéreux pour le patient outre l'hygiène de vie classique, (boissons abondantes, fruits, mouvement...).

L'adjonction de naloxone à l'oxycodone améliore la fonction intestinale sans modifier l'analgésie.<sup>5</sup>

Le fentanyl en patch pourrait provoquer moins de constipation par rapport à la morphine slow release.<sup>6</sup>

La tilidine/naloxone provoque plus de constipation que le tramadol.<sup>7</sup>

Les guidelines de l'American Gastroenterology Association 2018, rappellent que la constipation induite par les opiacés fait partie du syndrome de dysfonctionnement intestinal décrit en termes de constipation, reflux gastro-oesophagien, nausées, vomissements, ballonnements et douleur abdominale. Les auteurs proposent en premier lieu l'utilisation des laxatifs conventionnels puis des antagonistes des récepteurs agonistes périphériques (PAMORAs)

Traitements conventionnels : osmotique (PEG, lactulose, magnésium citrate ou hydroxide), stimulant (bisacodyl, picosulfate, senna), détergent (docusate), huile minérale.<sup>8</sup>

Ils émettent un doute par rapport au prucalopride.

Selon une autre review, le prucalopride et antagonistes des récepteurs mu périphériques ont montré une efficacité supérieure par rapport au placebo.<sup>9</sup>

La somnolence est l'autre effet secondaire important pouvant signer un début de surdosage relatif. Elle peut être bénéfique en soins palliatifs mais totalement contreproductive si on la considère d'un point de vue du patient DCNC.

Les troubles cognitifs demandent d'ailleurs plus de précisions :

Si les opiacés peuvent perturber l'attention, la douleur chronique intense peut elle aussi ralentir la vitesse de réaction du patient.<sup>10</sup>

Il est intéressant d'interroger des patients DCNC sevrés d'opiacés pris sur une longue



période: il est fréquent d'entendre ces patients non pas parler de somnolence mais de fond nuageux, de brume plombant en permanence la pensée pendant qu'ils étaient sous opiacés. A propos des patients lombalgiques chroniques et prise d'opioïdes, Hadler en 2005 parlait des effets secondaires classiques type somnolence, mais aussi de manque de vigilance.<sup>11</sup> Selon lui, la prise d'opiacés pourrait faire croire à certains patients que la lombalgie est une menace vitale pour eux. Même si le traitement par opiacés est efficace, il pourrait rendre plus difficile la recherche de solutions par les patients eux-mêmes.

L'hyperalgésie a fait l'objet de nombreuses recherches principalement en péri-opératoire lors d'utilisation de doses importantes d'opiacés en anesthésie. Elle est rare mais peut être présente aussi lors de traitement chronique des patients en fin de vie ou traitement même relativement court chez des personnes sans doute sensibles.<sup>12</sup>

Elle doit en tous cas être recherchée en cas de sensibilité ou d'allodynie généralisée. La prise d'opiacés au long cours en pré-opératoire est certainement un facteur de risque d'exacerbation de la douleur post-opératoire, de consommation d'opiacés et de complications post opératoires. Elle demandera donc de la part de l'équipe d'anesthésie une adaptation et souvent une majoration du traitement antalgique post opératoire.<sup>13</sup>

Le risque de dépendance, abus, suicide, concerne bien entendu les patients (DCNC) et peu les patients palliatifs. 895 décès entre 2006-2016 aux USA dus aux opiacés dans la population cancéreuse pour 193.500 dans la population générale.<sup>14</sup> Il sera abordé par un autre expert.

Le problème de dysfonctionnement endocrinien n'a souvent pas été systématiquement investigué chez les patients (DCNC). Cependant l'hypogonadisme hypogonadotrope est bien connu chez les patients porteurs de pompe avec administration intrathécale de morphine.<sup>15</sup> Il est décrit aussi chez des patients sous morphine orale dans des études sur des nombres restreints de patients et un traitement par substitution de testostérone peut être utile.<sup>16</sup> La dose, la durée du traitement par opioïdes peuvent être incriminés. Le manque de testostérone peut avoir des conséquences au niveau musculaire et osseux ; au niveau sexuel, le manque de libido et l'impuissance sont notés chez l'homme.<sup>17</sup> Chez la femme, perturbation du cycle. Ces dysfonctionnements sexuels peuvent avoir des conséquences importantes en termes d'estime de soi et de relation de couple.

La rétention urinaire est un problème péri-opératoire et est retrouvée dans l'administration chronique d'opiacés par voie intrathécale<sup>18</sup>. Elle peut être aussi retrouvée en DCNC.<sup>19</sup>

La myoclonie peut se retrouver chez des patients sous hautes doses de morphine ; jusqu'à 83 % des patients cancéreux décrits dans une étude<sup>20</sup>. Elle ne semble pas liée aux taux plasmatiques de M3 glucuronide.<sup>21</sup>

Les apnées du sommeil sont fréquentes chez des patients DCNC (24% selon une review 2015) et peuvent disparaître à l'arrêt des opiacés.<sup>22 23</sup>

La prescription d'opioïdes chez la personne âgée est à risque de surdosage pour des raisons pharmacocinétiques (diminution activité hépatique, diminution élimination rénale, diminution protéines plasmatiques...) ou pharmacodynamiques. Les opioïdes sont incriminés

(mais pas dans toutes les études) dans les chutes pouvant entraîner fracture du poignet et du col du fémur et tassement vertébral.<sup>24</sup> Voir autre exposé.

Chez les patients diabétiques gastroparétiques, les opioïdes 'forts' entraînent une aggravation des douleurs abdominales, du ballonnement et diminue la qualité de vie.<sup>25</sup>

### **Effets secondaires de certains opioïdes en particulier :**

NB : toutes les métabolisations passant par les cytochromes 3A4 ou 2D6 peuvent être augmentées ou diminuées lors d'association à d'autres médicaments ou produits diminuant (inhibiteur) ou augmentant (inducteur) l'activité de ces cytochromes. Ceci peut renforcer ou diminuer l'efficacité et les effets secondaires. Cela concerne la codéine, le tramadol, la tilidine (+2C19), l'oxycodone, et la méthadone.

A noter que les associations médicamenteuses sont très fréquentes en DCNC, ce qui augmente le risque d'interaction.

La codéine : précision sur métabolisme : 2D6 pour être transformée en Morphine, 3A4 pour être éliminée en principe inactif dans l'intestin. L'inhibition par un inhibiteur du 3A4 a amené chez un métaboliseur rapide 2D6 un surdosage de morphine potentiellement dangereux.

La codéine en combinaison avec le paracétamol est impliquée en usage chronique dans les céphalées induites par les analgésiques ; ces céphalées sont nettement plus fréquentes chez la femme.<sup>26</sup>

Le tramadol doit être métabolisé en M1 par le cyt P450 2D6 pour être actif.

Le risque d'épilepsie est augmenté à haut dosage.

L'arrêt du tramadol peut entraîner un sevrage opioïde mais aussi un sevrage de la composante noradrénergique. Paranoïa, attaque de panique, hallucinations, anxiété extrême, sensations étranges dans les membres sont rencontrées dans 1 cas de sevrage sur 8.<sup>27</sup>

Le tramadol, la méthadone (phénylpipéridines) et la tilidine peuvent être impliqués dans la survenue de syndromes sérotoninergiques<sup>28</sup>, surtout si utilisés avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

(agitation, hallucinations, coma, labilité tensionnelle, hyperthermie, rigidité, hyperréflexie, nausées, vomissements, diarrhée...)

La tilidine plus naloxone (Valtran), non reprise : attention en cas d'insuffisance hépatique, diminution de la formation de nortilidine et risque d'accumulation de naloxone diminuant l'effet antalgique.<sup>29</sup>

La buprénorphine a la réputation d'avoir un effet plafond. Dahan a montré que cet effet plafond concernait la dépression respiratoire mais pas l'analgésie.<sup>30</sup>

Les doses transdermiques jusqu'à 140 mcg/h sont efficaces en douleur cancéreuse<sup>31</sup>.

L'administration de morphine ou autre opioïde pour les douleurs incidentes chez des patients sous buprénorphine est efficace.<sup>32,33</sup>

L'oxycodone est métabolisée principalement par le cyt P450 3A4 et marginalement par le 2D6.

L'oxycodone/naloxone : prudence en cas d'insuffisance hépatique légère ; contrindiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

L'hydromorphone SR , l'oxycodone SR en gélules ou comprimés : le fait de croquer la gélule ou le comprimé pourrait entraîner un surdosage. Divers essais sont réalisés actuellement pour éviter tout risque d'effet immédiat.<sup>34</sup>

Le fentanyl est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 ; la prise d'inducteur du 3A4, telle que la rifampicine ou le millepertuis, entraîne une diminution parfois importante des taux plasmatiques. En corollaire, lors de la suppression de la rifampicine du traitement, un surdosage opioïde peut apparaître.

Les réactions cutanées suite à l'application chronique de patch sont possibles : les composants de la colle sont souvent incriminés ; le changement vers un patch d'une autre marque apporte parfois la solution.

La méthadone, est plus délicate à utiliser en douleur chronique et la rotation d'un opioïdes vers la méthadone demande une hospitalisation pour éviter tout risque de surdosage. Elle est métabolisée par le cyt P450 3A4. Le risque d'allongement de l'intervalle QT peut apparaître surtout lors de l'augmentation de dose ou d'association à un inhibiteur de cytochrome.<sup>35</sup> Le risque de décès parmi les patients DCNC traités par méthadone comparés à ceux traités par morphine est plus élevé pour ceux sous méthadone même à dose inférieure à 20 mg.<sup>36</sup>

Le piritramide, médicament de distribution très 'locale', mérite une note : s'il est un excellent opiacé antalgique en cas de douleur aiguë avec un effet sédatif intéressant, il peut entraîner contrairement à ce qui a été indiqué<sup>37</sup> parfois une addiction difficile à traiter : l'effet rapide par injection explique son pouvoir addictif. L'addiction se rencontre entre autres, auprès du personnel soignant ayant un accès aisé au produit. L'usage prolongé et donc en DCNC doit en être proscrit.

## **2. Contrindications des opioïdes :**

L'accent le plus important est mis actuellement sur la détection des patients à risque de mésusage. Plusieurs outils simples sont disponibles dans les recommandations de la SFETD, 2016<sup>3</sup>

La cachexie est une contrindication pour les formes en patch.

Les risques respiratoires chez le patient BPCO, le risque d'apnée du sommeil demandent la prudence.

Les risques doivent clairement pris en compte dans :

Iléus, pancréatite, prostatisme, asthme sévère.

Les posologies doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

L'hypersensibilité au produit ou aux composants est très rare.

La buprénorphine est éliminée par voie hépatique, le fentanyl à  $\frac{3}{4}$  par voie hépatique ; leur usage comprend moins de risque en cas d'insuffisance rénale.

Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase – phénelzine (Nardelzine) et méclobémide- qui sont des antidépresseurs de deuxième ligne et peu employés actuellement, sont une contreindication reprise dans toutes les monographies. Pour l'utilisation de tramadol et tapentadol, on peut comprendre le risque lié à la survenue d'un syndrome sérotoninergique ( et de crise hypertensive)<sup>38</sup>. Pour les autres, le risque est moins clair mais un case report de 2015 semble le confirmer pour la morphine.<sup>39</sup>

### **3. La forme galénique :**

En DCNC, on privilégie globalement les formes orales à libération lente et les formes transcutanées. Cependant, en pratique, la combinaison de forme lente et rapide peut être utile.

On proscrit les formes injectables pour leur effet flash et l'assuétude qu'elles peuvent provoquer.

La biodisponibilité des formes transcutanées peut ne pas être aussi régulière et constante que sur les notices, pouvant parfois induire un début de syndrome de sevrage. Il n'est pas rare que les patients ressentent un syndrome de sevrage à la fin de la période d'application du patch et doivent réduire l'intervalle de pose à 48 h.

La biodisponibilité du fentanyl en patch peut être influencée entre autres par la chaleur locale (soleil, bouillotte...) provoquant un surdosage morphinique.

Chez des patients très maigres, l'absorption transcutanée se fait moins bien.

## Bibliographie

---

<sup>1</sup> CBIP 2018

<sup>2</sup> Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, Scott N, Chahal J, Pavalagantharajah S, Chang Y, Couban R, Busse JW. Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain Med*. 2017 Nov 22. doi: 10.1093/pm/pnx274. PubMed PMID:29618109.

<sup>3</sup> Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé, SFETD, 2016

<sup>4</sup> Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med*. 2009 May-Jun;10(4):654-62. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00583.x. Epub 2009 Mar 19. Review. PubMed PMID:19302436.

<sup>5</sup> Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Nov;54(5):737-748.e3. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.07.025. Epub 2017 Jul 21. Review. PubMed PMID:28736104.

<sup>6</sup> Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Nov 15;30(22):2484-90

<sup>7</sup> Freye E, Rosenkranz B, Neruda B. [Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers]. *Schmerz*. 1996 Oct 28;10(5):254-60. German. PubMed PMID: 12799847.

<sup>8</sup> Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*. 2018 Oct 16. pii:S0016-5085(18)34782-6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30340754

<sup>9</sup> Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Iturrino J, Lembo A. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;16(10):1569-1584. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29374616

<sup>10</sup> Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain*. 1999 Dec;3(4):325-333. PubMed PMID: 10700360.

<sup>11</sup> Hadler NM. *Occupational Musculoskeletal Disorders*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 115-6

<sup>12</sup> Yang DZ, Sin B, Beckhusen J, Xia D, Khaimova R, Iliev I. Opioid-Induced

---

Hyperalgesia in the Nonsurgical Setting: A Systematic Review. *Am J Ther.* 2018 Jan 31. doi: 10.1097/MJT.0000000000000734. PMID: 29726847.

<sup>13</sup> Sing DC, Barry JJ, Cheah JW, Vail TP, Hansen EN. Long-Acting Opioid Use Independently Predicts Perioperative Complication in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):170-174

<sup>14</sup> Chino F, Opioid-associated deaths in patients with cancer: A population study of the opioid epidemic over the past 10 years. Abstract ASCO congress, September 2018 *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 30; abstr 230)

<sup>15</sup> Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;85(6):2215-22. PubMed PMID: 10852454.

<sup>16</sup> Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh TC. The Role of Testosterone. Supplemental Therapy in Opioid-Induced Hypogonadism: A Retrospective Pilot Analysis. *Am J Mens Health.* 2017 Jul;11(4):1208-1213.

<sup>17</sup> De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Meriggiola MC, Aloisi AM. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician.* 2012 Jul;15(3 Suppl):ES111-8. Review. PubMed PMID: 22786450

<sup>18</sup> Kleinmann B, Wolter T. Intrathecal Opioid Therapy for Non-Malignant Chronic Pain: A Long-Term Perspective. *Neuromodulation.* 2017 Oct;20(7):719-726. doi:10.1111/ner.12617. Epub 2017 May 30. PubMed PMID: 28560830

<sup>19</sup> Panicker JN, Game X, Khan S, Kessler TM, Gonzales G, Elneil S, Fowler CJ. The possible role of opiates in women with chronic urinary retention: observations from a prospective clinical study. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):480-4. doi:10.1016/j.juro.2012.04.011. Epub 2012 Jun 15. PubMed PMID: 22704100

<sup>20</sup> Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Jun-Jul;23(3):229-35. PubMed PMID: 17060284.

<sup>21</sup> McCann S, Yaksh TL, von Gunten CF. Correlation between myoclonus and the 3-glucuronide metabolites in patients treated with morphine or hydromorphone: a pilot study. *J Opioid Manag.* 2010 Mar-Apr;6(2):87-94. PubMed PMID: 20481173

<sup>22</sup> Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg.* 2015 Jun;120(6):1273-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672. Review. PubMed PMID: 25988636

<sup>23</sup> Javaheri S, Patel S. Opioids Cause Central and Complex Sleep Apnea in Humans and Reversal With Discontinuation: A Plea for Detoxification. *J Clin Sleep Med.* 2017 Jun 15;13(6):829-833. doi: 10.5664/jcsm.6628. PubMed PMID: 28454596; PubMed Central PMCID: PMC5443744.

<sup>24</sup> Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Mar;59(3):430-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03318.x. PubMed PMID: 21391934; PubMed Central PMCID: PMC3371661.

- 
- <sup>25</sup> Hasler WL, Wilson LA, Nguyen LA, Snape WJ, Abell TL, Koch KL, McCallum RW, Pasricha PJ, Sarosiek I, Farrugia G, Grover M, Lee LA, Miriel L, Tonascia J, Hamilton FA, Parkman HP; Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Opioid Use and Potency are Associated with Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients with Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 13. pii: S1542-3565(18)31134-0. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30326297.
- <sup>26</sup> Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *JNeurol*. 1999 Sep;246(9):802-9. PubMed PMID: 10525978
- <sup>27</sup> Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Woody GE, Cicero TJ. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Apr;69(3):233-41. PubMed PMID: 12633909
- <sup>28</sup> Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005 Oct;95(4):434-41. Epub 2005 Jul 28. Review. PubMed PMID: 16051647
- <sup>29</sup> Brennscheidt U, Brunnmüller U, Proppe D, Thomann P, Seiler KU. Pharmacokinetics of tilidine and naloxone in patients with severe hepatic impairment. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(2):106-11
- <sup>30</sup> Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth*. 2006 May;96(5):627-32. Epub 2006 Mar 17. PubMed PMID: 16547090
- <sup>31</sup> Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007 Apr;15(4):441-4. Epub 2006 Nov 15. PubMed PMID: 17106658.
- <sup>32</sup> Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s25-30. Review. PubMed PMID: 16764218
- <sup>33</sup> Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J Pain Res*. 2017 May 24;10:1255-1263. doi: 10.2147/JPR.S132595. eCollection 2017. PubMed PMID: 28579823; PubMed Central PMCID: PMC5449099.
- <sup>34</sup> Mercadante S. Oxycodone extended release capsules for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother*. 2017 May;17(5):427-431. doi: 10.1080/14737175.2017.1302331. Epub 2017 Mar 10. Review. PubMed PMID: 28277802.
- <sup>35</sup> Falconer M, Molloy D, Ingerhaug J, Barry M. Methadone induced torsade de pointes in a patient receiving antiretroviral therapy. *Ir Med J*. 2007 Nov-Dec;100(10):631-2. PubMed PMID: 18277734.
- <sup>36</sup> Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):420-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6294. PubMed PMID: 25599329; PubMed Central PMCID: PMC4346542
- <sup>37</sup> Freye E. Postoperative pain treatment. *Anaesthesiol Reanim*.

---

1991;16(6):379-92. Review. German. PubMed PMID: 1686169.

<sup>38</sup> Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stüber F, Bönisch H, Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2015 Jan;388(1):43-9. doi: 10.1007/s00210-014-1056-3. Epub 2014 Oct 22. PubMed PMID: 25332055

<sup>39</sup> Mateo-Carrasco H, Muñoz-Aguilera EM, García-Torrecillas JM, Abu Al-Robb H. Serotonin syndrome probably triggered by a morphine-phenelzine interaction. *Pharmacotherapy.* 2015 Jun;35(6):e102-5. doi: 10.1002/phar.1581. Epub 2015 Apr 22. PubMed PMID: 25903219



# Specifieke patiëntenpopulaties



## Populations de patients spécifiques

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Apr. Liesbeth Decoutere, Jessa Ziekenhuis Hasselt



**Noodzaken sommige patiëntenpopulaties een bijzondere aandacht?**

Apr. Liesbeth Decoutere

Klinisch apotheker

Vzw Jessa Ziekenhuis Hasselt

## 1. Algemeen

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

## 2. Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij de inzet van opioïden in de behandeling van chronische pijn bij patiënten met nierinsufficiëntie stelt zich het probleem dat niet enkel de klaring van het basisgeneesmiddel afneemt, maar dat dit ook een invloed kan hebben op de accumulatie van zijn metabolieten. Hierdoor verlengt de eliminatie.

Echter, het is moeilijk om concrete aanbevelingen te maken wat betreft dosisreducties, gezien er momenteel geen eenduidige relatie bestaat tussen de nierfunctie van een patiënt en de eliminatie van opioïd metabolieten. Veelal wordt er daarom beroep gedaan op farmacokinetisch onderzoek, de voorkeuren van de patiënt en de ervaring in de klinische praktijk. In onderstaand advies werd rekening gehouden met de aanbevelingen van het UK medicines information centre (1), met een terugkoppeling naar de Belgische praktijk.

### 2.1 *Opioïden die veilig gebruikt kunnen worden bij nierinsufficiëntie*

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

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

#### 2.1.1 Fentanyl:

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

Er is beperkte evidentie dat we transdermaal fentanyl eveneens veilig en effectief kunnen inzetten bij hemodialysepatiënten.(2) Dialyse beïnvloedt de analgesie niet.

Ondanks de beperkte evidentie en enige bezorgdheid van accumulatie, is fentanyl eerste keuze opioïd bij patiënten met nierinsufficiëntie. (3) Het blijft anderzijds aanbevolen om de dosis voorzichtig te titreren en de patiënt van dichtbij te monitoren op tekenen van toxiciteit gezien er een brede inter-individuele farmacokinetische respons beschreven is op fentanyl. In geval van ernstige nierinsufficiëntie of hoge ureumwaarden kan het aanbevolen zijn om de dosering te verlagen, een hoge uremie maakt patiënten op zich reeds minder bewust en de additie van een opiaat kan dit bewustzijn nog meer beïnvloeden.

#### 2.1.2 Buprenorfine:

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

In een kleine (n=42) prospectieve studie welke tolerantie en pijncontrole bij kankerpijn vergeleek tussen transdermaal buprenorfine bij patiënten met nierinsufficiëntie en transdermaal fentanyl bij patiënten zonder nierinsufficiëntie, kon men geen significant verschil in pijnscores of nevenwerkingen terug vinden en concludeerden de auteurs dat de inzet van buprenorfine even effectief en veilig zou zijn als fentanyl. (4) Echter, de sample size van de studie blijft klein om deze conclusie definitief te trekken. Bijgevolg, ondanks dat er weinig evidentie is om buprenorfine te gebruiken bij nierinsufficiëntie, kunnen we theoretisch op basis van de farmacokinetiek stellen dat het relatief veilig is. Er wordt aanbevolen om de transdermale vorm te doseren zoals bij patiënten zonder nierinsufficiëntie, en het product wordt eveneens toegepast bij dialyse-patiënten. In de praktijk wordt soms een betere tolerantie gezien t.o.v. fentanyl.

### *2.2 Opioïden die met de nodige omzichtigheid gebruikt dienen te worden bij nierinsufficiëntie*

De inzet van tramadol, morfine, hydromorfone, methadone en oxycodone als opioïden bij chronische pijn valt te overwegen, maar deze producten moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden gezien deze producten deels een eliminatie kennen langs de renale weg. Het wordt aanbevolen om de therapie op te starten met een lagere dosering en/of met een langer doseringsinterval. De dosis moet gradueel en traag opgebouwd worden in functie van de respons op pijn en de geobserveerde nevenwerkingen. Preparaten met verlengde werking worden zoveel als mogelijk vermeden, of pas ingesteld wanneer een geschikte dosering bevonden werd op niveau van veiligheid en effectiviteit.

#### 2.2.1 Tramadol

Tramadol wordt in de lever gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, beter bekend als de M1-metaboliet, welke bijdraagt aan zijn analgetische effect. Zowel tramadol als zijn metaboliet ondergaan renale eliminatie met naar schatting 90% van de orale dosering die geëlimineerd wordt door de nieren. Hierdoor treedt accumulatie bij nierinsufficiëntie op. Het nevenwerkingenprofiel van tramadol is licht verschillend ten opzichte van de sterke opioïden, met minder

constipatie vergeleken met morfine en een verminderd risico op respiratoire depressie bij equivalente analgetische doseringen. Toch is er significante respiratoire depressie beschreven op het gebruik van tramadol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie welke verklaard kan worden door de accumulatie van de M1-metabooliet, die een grote affiniteit vertoont voor de opioïd-receptoren. (5)

De halfwaardetijd van de M1-metabooliet bij gezonde vrijwilligers bedraagt +- 8u, vergelijkbaar met tramadol. Echter, bij patiënten met een klaring <5 ml/min wordt deze halfwaardetijd verlengd tot +- 17u, waarbij zelfs nog extremere waarden gerapporteerd worden in de literatuur (>40u). (6)

Bijgevolg wordt aanbevolen het doseerinterval logischerwijs te verlengen tot 12u bij patiënten met een klaring < 30ml/min en het gebruik van tramadol te mijden indien de klaring verder afneemt <10ml/min. (5) In de praktijk is het dan ook zo dat tramadol zeer voorzichtig dient gebruikt te worden in eindstadium nierfalen, beginnend met lage doseringen (50mg q8u) en verdere ophoging van de dosis in functie van tolerantie. Dit ontmoedigt het gebruik van preparaten met verlengde werking in deze populatie, gezien deze niet toelaten een flexibel en veilig doseerschema in te stellen. Het titreren aan de hand van tramadol druppels kan in praktijk nuttig zijn gezien zelfs lage doseringen significante nevenwerkingen op niveau van het centraal zenuwstelsel kunnen hebben bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

### 2.2.2 Morfine

Morfine is wereldwijd het meest bestudeerde opioïd voor bestrijding van pijn en wordt beschouwd als de standaard waarmee andere opioïden worden vergeleken. Morfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot 2 belangrijke metaboolieten: het morfine-3-glucuronide (M3G) en het morfine-6-glucuronide (M6G) welke beide renaal geklaard worden alsook 10% van morfine zelf. (3,5,6)

De M6G-metabooliet is een potent analgeticum en passeert eveneens de bloedhersenbarrière. Deze dienen we zeker in rekening te brengen bij patiënten met nierinsufficiëntie omdat de halfwaardetijd maar liefst kan toenemen van +-2u tot 27u in eindstadium nierfalen. Dit is de reden waarom we soms verlengde nevenwerkingen van morfine (sedatie, respiratoire depressie) zien na het stoppen van morfine zelf. (7) Voor M3G-accumulatie zijn de effecten minder duidelijk gezien deze metabooliet geen analgetische activiteit heeft, noch een affiniteit voor de opioïd-receptoren.

Als we bijgevolg aan opioïdrotatie zouden doen volgens bestaande conversietabellen en converteren naar de equi-analgetische dosering van oraal morfine, zullen we in deze populatie een groter risico lopen op overdosering en significante narcose/centraal zenuwstelselonderdrukking, gezien de grotere aanwezigheid van actieve metaboolieten. Er wordt aanbevolen om de dosering met maar liefst een factor 3 te verlagen, en beter nog, te kiezen voor een alternatief zonder actieve metaboolieten. (7,8)

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

### 2.2.3 Hydromorfone

Hydromorfone is een synthetisch derivaat van morfine met een kortere werkingsduur. Hydromorfone wordt gemetaboliseerd tot hydromorfone-3-glucuronide (H3G), dat accumuleert bij nierinsufficiëntie, met tot 4x hogere spiegels dan patiënten met een normale nierfunctie. Er is beschreven dat accumulatie kan leiden tot neurotoxiciteit (myoclonus, delier) en cognitieve achteruitgang. (7)

Op dit moment is er slechts beperkte evidentie voor de veilige inzet van hydromorfone bij nierinsufficiëntie, maar onderzoek bij hemodialysepatiënten toont aan dat pijnreductie bereikt wordt zonder significante opioïdtoxiciteit. (9)

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

### 2.2.4 Oxycodone

Oxycodone kent een hepatische metabolisatie tot oxymorfone en noroxycodone. Enkel de eerste metaboliet heeft een klinisch significante opioïdwerking. Farmacokinetisch onderzoek wees uit dat in vergelijking met patiënten zonder nierinsufficiëntie, patiënten welke een niertransplantatie dienden te ondergaan omwille van nierinsufficiëntie een significante verlenging van de halfwaardetijd van oxycodone vertoonden, alsook accumulatie van de metabolieten, doch met een zeer grote interindividuele variatie. In de literatuur zijn eveneens reports beschreven over de toxiciteit van oxycodone bij nierinsufficiëntie. (10)

De AUC-waarden van oxycodone, noroxycodone en oxymorfone zijn respectievelijk 60%, 60% en 40% hoger dan bij normale vrijwilligers. Gezien de beperkte evidentie, maar toch het wijdverspreide gebruik van oxycodone in België, wordt aanbevolen met lage dosering te starten en voorzichtig te verhogen tot een juiste balans tussen pijncontrole en nevenwerkingen bereikt is. De producent beveelt een 50% reductie in startdosering aan in geval van nierinsufficiëntie (5mg q12u ipv 5mg q6u).

### 2.2.5 Methadone

Methadone is een opioïd met een lange halfwaardetijd welke het geschikt maakt voor de behandeling van ernstige chronische pijn. Ongeveer 20% van de dosis kent een onveranderde renale excretie, maar de meerderheid wordt door de lever gemetaboliseerd en geëxcreteerd als inactieve pyrrolidine-metabolieten in het maagdarmsstelsel. In zeer kleinschalig onderzoek kon aangetoond worden dat er bij anure patiënten, patiënten met hemo-of peritoneale dialyse geen accumulatie optrad van methadone en dat <1% van de methadone verwijderd werd via dialyse, waarbij de auteur concludeerde dat de inzet van methadone veilig is bij patiënten met nierinsufficiëntie. (11)

Echter, gezien verdere literatuur niet voorhanden is, en er grote interindividuele farmacodynamische en farmacokinetische verschillen bestaan, blijft nabije opvolging noodzakelijk. De producent raadt het gebruik van methadone bij patiënten met nierinsufficiëntie af of beveelt lagere doseringen aan maar gezien de beperkte flexibiliteit van doseringen op de Belgische markt (Mephenon 5mg), tenzij aan de hand van magistrale bereidingen, is de inzet van methadone in deze populatie eerder beperkt en behoort het voorschrijven van dit product toe aan een pijnspecialist onder strikt toezicht.

## 2.3 Opioiden te mijden bij nierinsufficiëntie

### 2.3.1 Codeïne

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

**Tabel 1 Dosering en aandachtspunten van opioiden in behandeling van ernstige chronische pijn bij nierinsufficiëntie**

Geneesmiddel	Initiële dosis en opbouw	Aandachtspunten bij nierinsufficiëntie
<b>Fentanyl</b> transdermaal	Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd  Na 3-7dagen: Bepaal 24u-dosering van een ander immediate release oraal opioïd opioïdrotatie naar transdermaal fentanyl  Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 12,5mcg/72u pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wordt <u>niet gedialyseerd</u></li> <li>• CYP3A4-metabolisme tot <u>inactieve metabolieten</u></li> <li>• Aanvang werking 18-24u na 1e applicatie</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: q48</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiter is toegestaan (24) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>
<b>Buprenorfine</b> transdermaal	Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd  Na 3-7dagen: Bepaal 24u-dosering van een ander immediate release oraal opioïd opioïdrotatie naar transdermaal buprenorfine  Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 35mcg/72u pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wordt gedialyseerd</li> <li>• CYP3A4-metabolisme en glucuronidatie tot 1 inactieve en 1 actieve maar minder potent metaboliet</li> <li>• Aanvang werking 72u na 1e applicatie</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: q48</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiter is toegestaan (24) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>
<b>Hydromorfone</b> Immediate release	CrCL <60ml/min: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start: 25-50% van de normale dosis (vb. 1.3mg q4-6u zo nodig)</li> <li>- Gradueel optitreren en preparaten met verlengde werking zoveel als mogelijk vermijden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisme tot <u>inactieve metabolieten</u> is een voordeel t.o.v. morfine en oxycodone bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie</li> <li>• Accumulatie van neurotoxische metaboliet mogelijk bij ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>
<b>Oxycodone</b> Immediate release	CrCL <60ml/min: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start: 5mg q12u immediate release</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2D6 en CYP3A4 metabolisme met actieve (niet-toxische) metabolieten</li> </ul>



	- Gradueel optitreren en preparaten met verlengde werking zoveel als mogelijk vermijden	
<b>Tramadol</b> Immediate release	CrCL <30ml/min: - Start: 50mg q12u - Titratie: + 25-50mg na 3-7dagen - Maximum 200mg/dag  CrCL <10ml/min: Niet aanbevolen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetisch <u>dosis-plafond effect</u></li> <li>• 1/3 potentie van morfine</li> <li>• Grote inter-individuele variatie</li> <li>• CYP2D6 metabolisme met actieve metabolieten (interacties)</li> <li>• Frequent duizeligheid en nausea: traag opbouwen om tolerantie te verbeteren</li> <li>• Minder sedatie en constipatie t.o.v. sterke opioïden</li> <li>• Vermijden in geval van risico op epilepsie</li> <li>• Preparaten met verlengde werking vermijden</li> </ul>
<b>Methadone</b>	Te starten en op te volgen door specialist met expertise in pijntherapie	
<b>Morfine</b>	CrCL <50ml/min: - Start: 5mg q4-6u zo nodig CrCL <20ml/min: - Start: 5mg en verleng doseerinterval CrCL <10ml/min: Niet aanbevolen, geen beschikbare specialiteit op Belgische markt voor lage dosering	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afgenomen klaring van actieve en potentieel neurotoxische metaboliet</li> <li>• Preparaten met verlengde werking: vermijden</li> </ul>
<b>Codeïne</b>	Niet aanbevolen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afgenomen klaring van codeïne en actieve metaboliet</li> </ul>

### 3 Patiënten met leverinsufficiëntie (12)

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

We worden in praktijk geleid door de Child-Pugh score of MELD-score, welke parameters hanteren zoals albumine, bilirubine, PT-tijd en aanwezigheid van ascites om een inschatting te maken van de ernst van leverinsufficiëntie, doch deze scoresystemen zijn niet specifiek ontworpen om te voorspellen wat de capaciteit van de lever is om geneesmiddelen te metaboliseren. Aanpassingen in het voorschrijfbeleid moeten overwogen worden bij patiënten met uitgebreide leverziekten (vb. fibrose of cirrose), zeker wanneer portale hypertensie aanwezig is of de patiënt eveneens nierinsufficiënt is. Alle opioïden kunnen immers hepatische encefalopathie induceren of verergeren.

Gezien het enzymatisch systeem van de lever een centrale rol speelt in het metabolisme van opioïden (vb. oxidatie, conjugatie en glucuronidatie), kan er algemeen wel aangenomen worden dat het therapeutisch venster waarin we veilig opioïden kunnen gebruiken, smaller wordt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Glucuronidatie blijkt niet aangetast te zijn, voornamelijk het oxidatief metabolisme (via CYPp450) is aangetast. (13)

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

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

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

### 3.2 *Opioïden die mits de nodige omzichtigheid moeten gebruikt worden bij leverinsufficiëntie*

#### 3.2.1 Morfine

Accumulatie van morfine is niet uit te sluiten bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gezien het first pass effect van morfine afneemt en hierdoor de biologische beschikbaarheid enorm kan toenemen. Bij ernstige leverinsufficiëntie is de biologische beschikbaarheid nagenoeg 100% cfr. parenterale toediening! De glucuronidatie van morfine tot zijn metabolieten wijzigt evenwel niet en dit is een voordeel, gezien eliminatie bij leverinsufficiëntie op die manier niet sterk wordt beïnvloed. Morfine kan bijgevolg als opioïd ingezet worden voor behandeling van chronische pijn bij leverinsufficiëntie, te starten met een lagere dosering dan aanbevolen met behoud van doseringsinterval (vb. 5mg i.p.v. 10mg om de 4u), langzaam op te bouwen onder monitoring op tekens van sedatie, respiratoire depressie en hypotensie.<sup>(14)</sup> Dit spreekt bepaalde doseerrichtlijnen tegen (DOH\_Ireland 2015 tabel, KCE 2013), gezien daar wordt aanbevolen reeds bij matige leverinsufficiëntie het doseerinterval te verlengen maar dit is in tegenstrijd met de farmacokinetiek. Indien het leverfalen progressief is, kan de dosering aangehouden worden maar wordt het toediengingsinterval wel verlengd. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn daarom niet aanbevolen. Er is geen terugbetaling voorzien van oraal commercieel morfine met onmiddellijke vrijstelling op de Belgische markt, wat het preparaat duur maakt indien men dit dient te gebruiken in een chronische setting.

#### 3.2.2 Hydromofone

De biologische beschikbaarheid van oraal hydromorfone bedraagt slechts 60% wegens het relatief grote first pass effect cfr. morfine. Bij leverinsufficiëntie valt bijgevolg, net zoals morfine te verwachten dat de biologische beschikbaarheid toeneemt. Een voordeel voor het gebruik van hydromorfone is dat het via glucuronidatie gemetaboliseerd wordt (tot niet-toxische metabolieten), en gezien glucuronidatie niet aangetast is bij patiënten met leverlijden is de inzet van hydromorfone in deze populatie te verantwoorden. Cave de 5x hogere potentie ten opzichte van morfine. Het is plausibel aan te nemen dat er gestart kan worden met een lagere dosering (vb. 1,3mg om de 4u), maar verlenging van dosisinterval is doorgaans niet nodig, tenzij bij zeer ernstige levercirrose. Ook hier beveelt de KCE 2013 richtlijn een verlenging van doseerinterval aan, wat ook tegenstrijdig is met de farmacokinetiek. Specifieke dosisrichtlijnen zijn niet beschikbaar. Doch de beschikbaarheid van 2 terugbetaalde doseringen immediate release op de Belgische markt (1,3 en 2,6mg) maakt hydromorfone indien de kost in rekening wordt gebracht een aantrekkelijke optie voor gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie, mits voorzichtige dosistitratie en een start lo go slow principe.

### 3.2.3 Fentanyl

Fentanyl is een zeer lipofiel opioïd, dat via CYP3A4, hydroxylatie en dealkylatie in de lever wordt gemetaboliseerd tot inactieve en niet-toxische metabolieten. Na toediening verplaatst het zich naar spier- en vetweefsel in het lichaam. Er werd onderzoek verricht naar de inzetbaarheid van fentanyl bij patiënten met cirrose, en hieruit bleek dat de farmacokinetiek niet wijzigde ten opzichte van gezonde personen. (15) DE KCE 2013 richtlijn beschouwt het gebruik van Fentanyl bijgevolg als veilig. Echter, Fentanyl werd slechts éénmalig parenteraal toegediend (acute pijn). Accumulatie na meerdere toedieningen valt te verwachten eens saturatie van spier- en vetweefsel optreedt en men afhankelijk wordt van de lever voor eliminatie. Het is bijgevolg enkel een valabele optie bij doorbraakpijn. De hoge kostprijs en beperkte ambulante beschikbaarheid van oraal (enkel buccaal) fentanyl beperkt de toepassing van fentanyl in België bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er wordt algemeen aangenomen dat de bloeddorstrooming/geneesmiddelenabsorptie vanuit een pleister kan wijzigen bij patiënten met leverinsufficiëntie met onvoorspelbare effecten tot gevolg. Transdermale toepassing van fentanyl wordt in deze populatie niet aanbevolen. De klinische relevantie achter deze gewijzigde distributie/bloeddorstrooming is echter niet duidelijk (13), en in de praktijk is er soms nood aan transdermale toepassing in deze populatie als orale intake onmogelijk blijkt. Ook indien cirrose vergezeld wordt van renaal falen is fentanyl mogelijk een te verantwoorden keuze. Sommige experts (30) menen dat fentanyl een optie kan zijn bij bepaalde patiënten met leverinsufficiëntie, te starten met een pleister aan de helft van de normale aanbevolen dosis.

## 3.3 *Opioiden welke best vermeden worden bij leverinsufficiëntie*

### 3.3.1 Tramadol

Tramadol wordt in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4 en CYP2D6 tot zijn actieve metaboliet, O-desmethyltramadol, beter bekend als de M1-metaboliet, die bijdraagt aan zijn analgetische effect. Bij matig leverlijden stapelt tramadol zich op, met een verhoogde biologische beschikbaarheid en verlengde halfwaardetijd en mogelijk verminderde analgetische activiteit, gezien de verminderde beschikbaarheid van de actieve metaboliet. Specifieke richtlijnen voor dosis aanpassingen bij milde tot matige leverinsufficiëntie zijn echter niet voor handen. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn te mijden in deze populatie. Een dosis van 50mg onmiddellijke vrijstelling om de 12u (= verlenging dosisinterval) of 25mg om de 8u (= dosisreductie) is aan te bevelen bij patiënten met cirrose indien gebruik van tramadol niet vermeden kan worden. Echter, gezien het bestaan van veiligere opties, wordt het gebruik van tramadol best vermeden bij ernstige leverinsufficiëntie. (12,13,16)

### 3.3.2 Oxycodone

Oxycodone is geen eerste keuze product bij patiënten met leverinsufficiëntie gezien de betrokkenheid van hoofdzakelijk CYP2D6 en beperkt CYP3A4 in zijn metabolisatie tot actieve metabolieten. Een significante AUC-stijging 95% hoger dan bij patiënten met normale leverfunctie en een 50% hogere Cmax werden waargenomen en de halfwaardetijd van oxycodone neemt eveneens toe. Hierdoor dient zowel de startdosis als het doseerinterval verlengd te worden. Praktisch betekent dit werken met oxycodone immediate release (Oxynorm®), maar gezien de niet-deelbaarheid van de smelttablet en de normale startdosis van 5mg bij opioïdnaïeve patiënten met normale leverfunctie, is het zeer moeilijk om met een aangepaste startdosis (1/3 tot 1/2 van de normale dosis) oxycodone te starten met de beschikbare preparaten op de Belgische markt. Desgevallend is het beter aangewezen om met een ander opioïd te starten in deze populatie en het product bij ernstig leverlijden volledig te vermijden. (13,16)

### 3.3.3 Codeïne

Codeïne wordt via CYP2D6 gemetaboliseerd tot morfinesulfaat en actieve metabolieten, noodzakelijk om een analgetisch effect te bekomen. De effectiviteit van codeïne bij pijnbestrijding in deze populatie valt daarom moeilijk te voorspellen en het gebruik ervan is bijgevolg niet aanbevolen. (13)

### 3.3.4 Buprenorfine

De betrokkenheid van CYP3A4 in de metabolisatie van buprenorfine en het feit dat eliminatie van buprenorfine eveneens afhankelijk is van de hepatische bloeddorstrooming maakt de inzet van buprenorfine in deze patiëntenpopulatie beperkt. De transdermale route wordt algemeen vermeden en plasmaconcentraties via de sublinguale route stijgen significant. Bovendien kan buprenorfine zelf aanleiding geven tot leverfunctiestoornissen, doch reversibel. Er is onvoldoende ervaring opgebouwd met het gebruik van buprenorfine bij patiënten met leverinsufficiëntie en de producent beveelt aan om gebruik ervan te vermijden bij ernstige leverinsufficiëntie. (13,16)

### 3.3.5 Methadone

Er is slechts beperkte ervaring opgebouwd met het gebruik van methadone bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is een product met een lange halfwaardetijd en het kent een metabolisatie via CYP3A4 tot inactieve metabolieten. Het risico op accumulatie en overdosering bestaat, maar is niet steeds beschreven bij milde tot matige leverinsufficiëntie. (17)

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

## 4 Ouderen

### 4.1 Algemeen

Een meta-analyse toont aan dat de opioïden op korte termijn werkzaam zijn in geval van chronische niet-cancereuze pijn (artrose, neuropathie, andere oorzaken) bij ouderen > 65 jaar op criteria van intensiteit van de pijn en fysieke functionele vermogens, maar met verminderde geestelijke functionele vermogens. De werkzaamheid (net als de veiligheid, het risico op misbruik) op lange termijn moet(en) nog bepaald worden. (18)

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

De Amerikaanse vereniging van geriatrie (19) stelt een aantal overwegingen voor alvorens te starten met opioïd-therapie bij de geriatrische patiënt:

1. Is de inzet van opioïden geïndiceerd voor het type pijn die de geriatrische patiënt ervaart?

2. Is er een alternatieve therapie die mogelijk een equivalente of betere uitkomst biedt in pijncontrole, functioneel herstel en verbetering in levenskwaliteit? (vb. kinesitherapie, gewichtsverlies)
3. Moeten we rekening houden met medische problemen, waardoor hij/zij een verhoogd risico heeft op opioïd-gerelateerde nevenwerkingen?
4. Is de geriatrische patiënt (of zijn zorgverlener) in staat om rationeel en verantwoord de opioïdtherapie te beheren?

#### 4.2 Keuze en dosering

##### 4.2.1 Keuze

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

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

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

Algemeen geniet de voorkeur om chronisch pijn bij ouderen oraal te behandelen. De absorptie van geneesmiddelen uit een pleister bij geriatrische patiënten is immers niet steeds betrouwbaar, zeker niet bij de fraile geriatrische patiënt met een afname in subcutaan vetweefsel. De ervaring van de inzet van een transdermale opioïdpleister bij cachectische kankerpatiënten leert immers dat deze niet altijd afdoende effectief zijn. (20)

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

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

In deze gevallen kan men opteren voor een pijnpleister met fentanyl. Het gebruik van buprenorfine bij chronische pijn bij oudere patiënten wordt ontraden (21)

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

#### 4.2.2 Dosering

Zoals ook de literatuur aanbeveelt (NHG 2018), hanteren we bij oudere patiënten het 'start low, go slow' principe. Een goed uitgangspunt hiervoor komt uit een publicatie van Gupta et al. (22) Zij bevelen aan om de initiële aanvangsdosis van opioïdtherapie te verlagen met 25% bij patiënten tussen 60-80 jaar en met 50% voor patiënt ouder dan 80 jaar, met behoud van doseringsinterval. Dit omdat ouderen een verhoogde gevoeligheid (farmacodynamisch) vertonen ten opzichte van opioïden en omdat er een grote inter-individuele variatie is. Algemeen wordt aangenomen dat het therapeutisch venster tussen een veilige dosis en doseringen geassocieerd met respiratoire depressie en andere nevenwerkingen smaller wordt. (CDC 2016)

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

Wanneer men niet oraal kan starten, wordt er in de praktijk toch geopteerd voor initiatie met een transdermale vorm. Alhoewel in de SKP van de fentanylpleisters is opgenomen dat pleisters niet mogen geknipt worden, valt de keuze om te knippen wel te verantwoorden. De pleisters zijn opgebouwd uit matrix-systemen waarvan algemeen wordt aangenomen dat dergelijke transdermale systemen diagonaal kunnen geknipt worden (24). Dit laat zeer voorzichtige dosistitratie bij ouderen toe. De nevenwerkingen van opioïden treden bij ouderen bijzonder frequent op, in de praktijk worden we vnl. geconfronteerd met:

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

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

b) Constipatie:

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

c) Nausea

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

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

**Tabel 2 Dosering en aandachtspunten van opioïden in behandeling van ernstige chronische pijn bij de oudere patiënt (16,23)**

Geneesmiddel	Initiële dosis en opbouw	Aandachtspunten bij oudere patiënt
<b>Tramadol</b> Immediate release	Start: 25mg-50mg q4-6u  Titratie: + 25-50mg na 3-7d  Maximumdosis > 75jaar: 300mg/dag  Maximumdosis CrCL <30ml/min: 200mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetisch <u>dosis-plafond effect</u></li> <li>• 1/3 potentie van morfine</li> <li>• Grote inter-individuele variatie</li> <li>• CYP2D6 metabolisme met actieve metabolieten (interacties)</li> <li>• Interacties met geneesmiddelen met serotoninerge werking</li> <li>• Frequent duizeligheid en nausea: traag opbouwen om tolerantie te verbeteren</li> <li>• Minder sedatie en constipatie t.o.v. sterke opioïden</li> <li>• Vermijden in geval van risico op epilepsie</li> </ul>
Verlengde werking	Start: 2x50mg/dag  Titratie: + 2 x 50mg na 5 dagen  Maximumdosis > 75jaar: 300mg/dag  CrCL <30ml/min: vermijden	
<b>Oxycodone</b>	Start: 2,5-5mg zo nodig q4u immediate release  Na 3-7d: bereken 24u-dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2D6 en CYP3A4 metabolisme met actieve (niet-toxische) metabolieten</li> <li>• CrCL &lt; 60ml/min: tot 50% stijging in plasmaspiegel: start conservatiever en titreer gradueel</li> </ul>
<b>Morfine</b>	Start met 2,5mg-5mg zo nodig q4-6u  Na 3-7d: bereken 24u-dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierinsufficiëntie: afgenomen klaring van actieve en potentieel neurotoxische metaboliet</li> <li>Opteer voor fentanyl of hydromorfone</li> </ul>
<b>Hydromorfone</b>	Start: 1,3mg zo nodig q4-6u	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisme tot inactieve</li> </ul>



	Na 3-7d: bereken 24u-dosering en switch naar 2x/dag verlengde werking	metaboliëten is een voordeel t.o.v. morfine en oxycodone bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accumulatie van neurotoxische metaboliëten mogelijk bij ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>
<b>Fentanyl transdermaal</b>	<p>Start: Bij voorkeur <u>niet</u> voor opioïd-naïeve patiënten! Start met ander immediate release opioïd</p> <p>Na 3-7d: Bepaal 24u-dosering van een ander immediate release oraal opioïd opioïdrotatie naar transdermaal fentanyl</p> <p>Indien malabsorptie of onmogelijkheid tot orale inname: start met 12,5mcg/72u pleister</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP3A4-metabolisme tot inactieve metaboliëten</li> <li>• Nuttig in geval van nier- en/of leverinsufficiëntie</li> <li>• Aanvang werking 18-24u na eerste applicatie</li> <li>• Dosisverhogingen uitvoeren na 6-9d gezien vertraagde steady state</li> <li>• Cachexie of opioïd-tolerantie: q48u</li> <li>• Pleister is een matrixsysteem waardoor knippen ondanks afraden in bijsluiter is toegestaan (24) en wordt toegepast in klinische praktijk wat voorzichtige dosistitratie mogelijk maakt.</li> </ul>

## 5 Adolescenten

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

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

Mogelijke controlemechanismen welke ingezet kunnen worden:

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

De aanpak van chronische pijn bij adolescenten kan idealiter plaatsvinden in een multidisciplinaire omgeving, waar niet alleen aandacht gegeven kan worden aan



farmacologische behandeling maar eveneens niet-farmacologische benaderingen in overweging genomen wordt om het chronisch gebruik van opioïden te minimaliseren. In deze setting kan men ook een systeem opzetten om het risico op afhankelijkheid of opioïd-withdrawal en nevenwerkingen te monitoren.

### 5.1 Keuze van het opioïd

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

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

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

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

#### 5.1.1 Morfine

Tot op heden is de meeste ervaring, zowel op niveau van effectiviteit als veiligheid, opgebouwd met morfine bij kinderen/adolescenten met matige tot ernstig pijn. (25,26) Veiligheidshalve doseert men in deze populatie bij de opstart op gewicht met immediate release preparaten om vervolgens bij het bereiken van pijncontrole over te schakelen naar een morfine-preparaat met verlengde vrijstelling, te geven in 2 giften. Aanbevolen doseringen die in de literatuur gehanteerd worden voor opstart variëren tussen de 0,1-0,3mg/kg om de 3-6u. (16,27) Men dient bij obese, of adolescenten met overgewicht rekening te houden met aangepaste lichaamsgewicht (lean body weight) voor dosering omdat morfine in verhouding zich minder distribueert naar vetweefsel en indien gedoseerd op totaal lichaamsgewicht toxiciteit kan teweeg brengen.

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

#### 5.1.2. Oxycodone

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

### 5.1.3 Fentanyl

Fentanyl is het enige opioïd beschikbaar in transdermale vorm, met on-label gebruik bij adolescenten. De lange werkingsduur van de transdermale vorm laat stabiele en langdurige pijncontrole toe bij adolescenten met chronisch ernstige pijn, die niet oraal behandeld kunnen worden. (28) Echter, gezien de lange halfwaardetijd is het product niet geschikt bij de opstart van pijntherapie en dient men met een ander opioïd te starten om vervolgens bij bereiken van pijncontrole te roteren naar fentanyl. Voor berekening van de dosering eerst de analgetische behoefte per 24 uur berekenen in een equi-analgetische dosis morfine. Een orale toediening van morfine 30-45 mg/dag komt overeen met een transdermale toediening van fentanyl 12 µg/u. 45-90 mg oraal morfine/dag komt overeen met 25 µg/uur.

### 5.2 *Te mijden opioïden*

Het gebruik van codeïne en tramadol bij adolescenten wordt best vermeden gezien meerdere gevallen van soms fatale toxiciteit beschreven zijn o.m.v. een variabiliteit in het metabolisme. Het metabolisme van codeïne en tramadol wordt bepaald door het CYP2D6-enzyme. Genetisch polymorfisme in dit enzyme heeft er toe geleid dat een deze producten soms ineffectief zijn in deze populatie (poor metabolizers), maar ook een kleine proportie van adolescenten zijn ultra rapid metabolizers welke versneld actieve metabolieten omzetten met risico op toxiciteit en ernstige respiratoire depressie; Het gebruik van deze middelen bij obese adolescenten, adolescenten met slaapapnoe of longproblemen is daarom reeds gecontraïndiceerd. In 2017 verscheen een FDA warning omtrent het gebruik van codeïne en tramadol bij kinderen. (29) Een genetische screening op CYP2D6 polymorfisme is moeilijk en amper geïmplementeerd in routine praktijk en deze producten worden daarom ontraden in deze populatie.

## 6 Referenties

1. UKMI. Which opioids can be used in renal impairment? Medicines Q&As 2014. 21st September 2016, minor update 30th November 2017
2. Kotlinska-Lemieszek A, Zaporowska-Stachowiak I et al. 2014. Transdermal Fentanyl as an effective and Safe Step III Opioid for the Treatment of Pain in Patients on Haemodialysis – A Case Series of Four Patients. Palliative Medicine, 28, 6 (878) (abstract only)
3. Douglas C, Murtagh FE et al. Symptom Management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: A review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. Palliative Med 2009;23;103-110
4. Melilli G, Dekel BGS et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. Journal of Opioid Management 2014; 10: 85-94
5. Ashmore S. Pain control in renal impairment. In: Ashley C, Morlidge C editors. Introduction to renal therapeutics. Pharmaceutical Press: 2008.p.191-204
6. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P et al. The use of opioid analgesia in end stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. J Pain Pall Care. Pharmacother. 2007; 21: 5-16
7. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesth Intensive Care 2005; 33: 311-322
8. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. Eur J Pharmacol. 2015;769:71-8

9. Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients. *J Opioid Manag.* 2008;4(6):335
10. King S, Forbes K et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011; 25(5): 525-552
11. Kreek MJ, Schechter AJ et al. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depen* 1980; 5: 197-205
12. www.uptodate.com. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis . laatst geraadpleegd 3 november 2018
13. Soleimanpour H., Alavian S M. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016 April; 16(4):e32636
14. Tegeder I, Geisslinger G et al. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):17.
15. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1982;54(12):1267.
16. www.clinicalpharmacology.com, laatste geraadpleegd op 3 november 2018
17. Novick DM, Gelb AM et al. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 1985;9(4):349.
18. Papaleontiou, M. Turner, B. J. et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010
19. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331
20. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144:218.
21. Formularium ouderenzorg, sectie pijn en koorts. Laatst geraadpleegd 3 november 2018
22. Gupta DK, Avram MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:339.
23. www.uptodate.com. Treatment of persistent pain in older adults. Laatst geraadpleegd 3 november 2018
24. www.pletmedicatie.be – sectie knipmedicatie, laatst geraadpleegd op 3 november 2018
25. Zernikow B, Michel E, Craig F, et al. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Pediatr Drugs* 2009;11:129-51.
26. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1094.
27. www.kinderformularium.nl, laatst geraadpleegd op 3 november 2018
28. Zernikow B, et al., Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review, *J Pain*, 2007, 8(3), 187-207
29. US Food and Drug Administration Drug Safety Communications. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf> (laatst geraadpleegd op 3 november 2018)
30. Jin S.J, Choi B.M, et al. The Population Pharmacokinetics of Fentanyl in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(3):423–31.



# Suivi, rotation et déprescription des opioïdes



Opvolging, rotatie en deprescribing van  
opioïden

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige  
Prof. Marie-Elisabeth Faymonville, ULg



## L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique

### Questions pour le jury

Question 8 :

Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?

Question 9 :

Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?

Question 10 :

Dans quelles situations/indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?

**Pr. Marie-Elisabeth Faymonville**  
**Centre Interdisciplinaire d'Algologie**  
**Centre Hospitalier Universitaire de Liège**  
**Université de Liège**

## Question 8 :

**Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?**

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique

Les précautions pour l'usage des opioïdes en douleur chronique découlent du fait que la douleur est un processus complexe, élaboré par notre cerveau conscient et influencé par nos expériences subjectives émotionnelles, nos pensées et notre comportement. La douleur par définition est donc hautement subjective.

L'association entre l'intensité d'un stimulus et la douleur perçue est faible, et l'autoévaluation d'une douleur n'est que peu corrélée avec la sévérité/gravité d'une pathologie.

Des facteurs environnementaux - contexte - croyances et attentes influencent beaucoup la perception de la douleur et l'issue d'un traitement.

La pharmacocinétique joue également un rôle dans la réponse aux traitements opioïdes.

### Quelles sont les précautions à observer ?

1. Avoir réalisé un diagnostic douleur correct, adéquat, en tenant compte des différents drapeaux interférant de façon importante avec la « sensation douleur »
2. Avoir expliqué au patient (et à ses aidants proches) la particularité d'une douleur qui perdure dans le temps  
→ douleur = sensation → approche biomédicale  
douleur = émotion  
douleur = comportement  
douleur : cognition  
} approche psycho-socio-professionnelle  
et l'importance des composantes psycho-socio-professionnelles sur la sensation douleur et la souffrance qu'elle génère
3. Demander une évaluation de la douleur via une échelle VAS (0 = aucune douleur ; 10 = douleur insupportable) et laisser préciser et décrire
  - quelle sensation douleur
  - quelles sont les émotions que cette douleur provoque
  - quelles sont les comportements que la douleur impose à l'individu
  - quelles sont les pensées – les croyances que cette douleur génère chez l'individu

Cela donnera l'occasion au soignant d'avoir une vue plus globale du problème douleur

4. Interroger le patient : quels traitements antidouleur a-t-il déjà utilisés – la dose – l'effet thérapeutique - soulagement de douleur - le traitement a-t-il amélioré son fonctionnement – activité



5. Vérifier si le traitement pharmacologique non opioïde a été optimisé (prescription *dose-interval* et adhésion thérapeutique)
6. Vérifier si les approches non pharmacologiques ont été utilisées par le patient (rencontre avec psychologue – infirmier(ère) – kiné – ergothérapeute → éducation du patient).
7. Vérifier avec le patient sa compréhension du problème douleur – ses attentes et ses objectifs de meilleure gestion (réalistes ?)
8. Vérifier les assuétudes : tabac, alcool, drogues. Si conduites addictives → contact avec médecin traitant et un seul prescripteur
9. Discuter l'indication et informer le patient sur les risques / bénéfices d'un traitement par opioïdes palier III
  - ce qu'il peut en attendre
  - ce qu'il doit respecter (dose – intervalle)
  - prévention des effets secondaires (constipation)
10. Si prescriptions d'opioïdes palier III → contact ou visite de contrôle rapprochée
11. Evaluer via les échelles (VAS) l'efficacité du traitement et les réactions du patient vis-à-vis du traitement par opioïdes  
Vérifier avec le patient les effets secondaires observés lors de ce traitement
12. Si problématique douleur avec peu ou pas de substrat biomédical évident → prescription d'opioïdes avec beaucoup de discernement et avec l'objectif de passer un « cap », et ceci pendant une durée la plus courte possible ...
13. Créer un lien thérapeutique de bonne qualité où le patient se sent écouté et entendu afin de faciliter l'adhésion thérapeutique

#### Pour le prescripteur des opioïdes :

- Bien cerner la problématique douleur avec la physiopathologie sous-jacente probable et mettre dans la balance les bénéfices hypothétiques qu'apporterait l'adjonction d'un opioïde sur ces mécanismes.
- Bien connaître les différents opioïdes, leur pharmacodynamique et leur pharmacocinétique, la puissance exprimée équivalence de morphine
- Tenir compte des antécédents et pathologies du patient qui pourraient influencer la pharmacocinétique de l'opioïde prescrit.

- Chaque patient est unique et réagit en fonction de son génotype (polymorphisme, activités enzymatiques) – son contexte – ses croyances et attentes (influence de l'effet non spécifique du traitement) → larges variabilités inter-individuelles dans la perception douleur et de la réponse analgésique aux opioïdes.
- Tenir compte de la pharmacocinétique
  - Absorption → quelle voie d'administration ? Oral ? Topique ? Préférence du patient
  - Distribution : volume de distribution, quantité de la drogue dans le corps et la concentration de la drogue dans le sang
  - Métabolisme : biotransformation
  - Interactions médicamenteuses
- Variabilité de la réponse individuelle à un opioïde implique :
  - Titrage individuel
  - Début progressif → la dose minimale efficace
  - Evaluer bénéfice d'un traitement – si l'objectif est atteint – si meilleur fonctionnement
  - Interroger sur effets secondaires
  - Changer ou réadapter au besoin

Limitation de la pharmacothérapie opioïde en douleur chronique provient du fait que les traitements visent un symptôme. Ils ne modifient pas la maladie ou la dysfonction sous-jacente ; leur effet thérapeutique reste très limité, offrant un soulagement de  $\pm 10$  à  $20$  unités sur l'échelle douleur de  $0$  à  $100$  et seulement  $40$  à  $50\%$  des patients arrivent à un soulagement de  $30\%$

Les traitements opioïdes ne guérissent pas (1).

### Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes

La prescription pharmacologique des opioïdes pendant des périodes prolongées peut s'accompagner d'une diminution de la réponse analgésique non liée à la progression ou l'aggravation de la maladie. Cela peut conduire le soignant à une escalade des doses pour obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur. Cette augmentation de la sensibilité à la douleur, c'est-à-dire une hyperalgésie induite par les opioïdes, est différente de la tolérance aux opioïdes.

La tolérance est un complexe pharmacologique qui se manifeste par une diminution progressive d'efficacité d'une molécule au cours de sa délivrance chronique et qui requiert une augmentation de la dose.

La tolérance peut également affecter les effets secondaires de cette thérapie → disparition des nausées – du prurit avec le temps, mais pas de la constipation.

Par contre, l'hyperalgésie induite par les opioïdes constitue une forme de sensibilisation à la douleur induite par la molécule dans le système nerveux central.

L'hyperalgésie, c'est une douleur amplifiée par un stimulus douloureux, processus de sensibilisation centrale (mise en jeu des systèmes de sensibilisation périphérique et centrale).

Les substances opioïdes sont d'un côté des inhibiteurs de la nociception et elles peuvent agir sur l'équilibre fonctionnel entre les systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la nociception, en déplaçant l'équilibre fonctionnel.

Au niveau de la médulla rostro-ventrale des ensembles neuronaux (les on-cells et off-cells) interagissent avec les opioïdes en facilitant les processus spinaux via le funiculus dorso-latéral spinal descendant de la rostro-ventral medulla. Comme la douleur chronique provoque des changements dans la neuroplasticité de ces systèmes, cela pourrait favoriser le développement des hyperalgésies liées aux morphiniques.

D'autres mécanismes cellulaires joueraient un rôle :

- **Adaptation du récepteur membranaire morphinique** (opioïde +  $\mu$ MOR  $\rightarrow$  désensibilisation du récepteur (tolérance) et internalisation de ce récepteur avec diminution de son expression au niveau de la membrane.
- **Activation des récepteurs glutaminergiques NMDA.**  
Dans les structures du système nerveux central, activé par la douleur chronique intense, le transporteur du glutamate des synapses glutaminergiques est inhibé, donc ce glutamate est disponible pour les récepteurs NMDA. L'entrée de Ca dans la cellule post-synaptique via l'ouverture des récepteurs NMDA activés, entraîne une activation de l'enzyme de phosphorylation intracellulaire  $\rightarrow$  protéine-kinase C qui, en phosphorylant les récepteurs NMDA, active de nouveaux récepteurs NMDA inactifs à l'état basal.
- **Augmentation de l'activité des systèmes dynorphinergiques.** La dynorphine spinale (opioïde endogène) augmente si on administre des agonistes du récepteur de la morphine MOR de façon chronique. L'augmentation de la libération de dynorphine entraîne une augmentation de la libération de neurotransmetteurs excitateurs spinaux comme le CGRP par les fibres afférentes. L'hyperalgésie aux opioïdes est donc un processus pronociceptif facilité par l'augmentation de la synthèse de neuropeptides excitateurs et de leur libération au cours de douleur chronique intense.
- **Rôle du métabolite de la morphine :** la morphine 3-glucuronide (60-70%) ayant des propriétés pronociceptives et la morphine-6-glucuronide (5-10%) ayant des propriétés anti-nociceptives. Ce rôle serait minime.
- **Voies descendantes sérotoninergiques** (5-HT) issues du tronc cérébral facilite la transmission synaptique entre les fibres C et les neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle potentialisée à long terme (LPT).
- **Les cellules gliales :** étude du rat où les cellules microgliales et les neurones de la couche I de la corne postérieure mettent en jeu les récepteurs purinergiques P2x4, le facteur neurotrophique BDNF et le co-transporteur d'ions  $K^+/Cl^-$  K6C2.

La vulnérabilité différente de chacun à la douleur peut donc s'expliquer par des processus de sensibilisation. Ceux-ci sont renforcés :

- par des épisodes antérieurs de douleurs
- par l'histoire des personnes (stress)
- par la prise antérieure d'opioïdes
- par leur patrimoine génétique

Tous les opioïdes présentent des propriétés spécifiques. Pour compenser leurs effets secondaires comme l'hyperalgésie induite par les opioïdes, on peut mettre en place des traitements tels que :

- les antagonistes du récepteur NMDA (kétamine – azote ...)
- les antagonistes du récepteur 5-HT3R (ondansétron – novaban ...)
- les inhibiteurs de la Protein Kinase C : gamma gangliosides
- les modulateurs des systèmes dynorphinergiques
- la clonidine (agoniste alpha2)
- la rotation des opioïdes

En cas de tolérance ou hyperalgésie aux opioïdes, la rotation des opioïdes reste une solution intéressante. Il existe des différences entre les opioïdes, en fonction du ou des récepteurs sur lesquels l'opioïde en question agit, en fonction de la métabolisation de l'opioïde en question et en fonction de l'accumulation de métabolites actifs au niveau plasmatique (clearance rénale et hépatique).

## Question 9 :

### Dans quelles situations cliniques une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?

Si un patient n'obtient pas un soulagement suffisant de sa douleur ou présente des effets secondaires inacceptables avec un opioïde spécifique, on peut tester l'efficacité d'autres opioïdes en se basant sur la dose équianalgésique du premier opioïde prescrit. On diminue cette dose généralement de 30 à 50 % car le nouvel opioïde agit sur d'autres récepteurs.

Chaque individu, en fonction de sa génétique, peut développer au long cours, avec la prescription d'opioïdes, une tolérance à cet opioïde et/ou une hyperalgésie.

Dans toute situation clinique où le patient se plaint d'une perte progressive de l'effet analgésique d'un opioïde, en dehors de toute aggravation de la maladie, on peut envisager une rotation des opioïdes.

La rotation des opioïdes se caractérise par le changement d'un opioïde vers un autre, soit une molécule différente, soit une voie d'administration différente ou même les deux. Pour faciliter le calcul de la conversion d'un type d'opioïde vers un autre type d'opioïde, on se base sur une dose journalière d'équivalence de morphine per os.

Des tableaux concernant des doses équianalgésiques sont divergents dans différentes publications et ne reposent pas sur des évidences scientifiques de haut standard. Cette rotation peut être initiée chez des patients présentant trop d'effets secondaires de l'opioïde utilisé (nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, myoclonie, dépression respiratoire, sédation, hallucinations, cauchemars, agitation) ou une tolérance à l'opioïde prescrit ne permettant plus un contrôle suffisant de la douleur. Des pathologies rénales ou hépatiques modifient également la pharmacocinétique des opioïdes et peuvent donc amener une accumulation de certains métabolites à doses toxiques, engendrant des effets secondaires néfastes pour le patient.

Comme les opioïdes diffèrent dans leur pouvoir analgésique, et comme il y a des grandes variabilités interindividuelles, une réévaluation fréquente de la dose prescrite est nécessaire au début de la rotation.

Citer les doses d'équivalence par rapport à la morphine pour les différents opioïdes n'aboutit pas à un consensus sur un chiffre de conversion mais plutôt sur un *range* (en moyenne de ..... à .....).

Les difficultés et obstacles dans la réalisation d'études cliniques randomisées avec comme objectif le *range* de conversion d'un opioïde vers un autre sont :

- Injection unique d'un opioïde dans un contexte postopératoire avec des patients opioïde-naïfs
- Certains chercheurs considèrent que ce ratio change dans le temps pour un patient
- Beaucoup d'« equianalgesic ratio » ont été évalués en unidirectionnel et rarement en bidirectionnel, ce qui peut changer le ratio
- Plus souvent ces types d'études ont été réalisés par les firmes pharmaceutiques et sont éloignés de la routine clinique

- La conversion à partir des doses importantes de morphine peut s'avérer plus compliquée. Trop peu d'études, nombre de patients limités et design faible ...

La caractéristique des patients (genre, ethnie, histoire clinique et le type de douleur avec différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents variant dans le temps, pathologie en progression) font souvent défaut dans ce type d'étude, de même que la mention des traitements non opioïdes adjuvants est négligée.

Au jour d'aujourd'hui, nous n'avons pas de données fiables et reproductibles concernant l'initiation d'un traitement par opioïdes – quel opioïde préférer ? Ou quelle est la dose optimale d'opioïde pour un syndrome de douleur spécifique ? Ceci s'explique par trop de variabilités interindividuelles dans la réponse au récepteur opioïde et dans le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un opioïde fort. Il est donc important qu'une prescription individualisée centrée sur les besoins du patient et une titration progressive de la substance opioïde soient proposées.

En présence d'effets secondaires importants liés à l'utilisation d'un type d'opioïde, la rotation vers un autre opioïde peut améliorer le contrôle de la douleur et diminuer les effets secondaires.

L'opioïde de choix est celui que le patient préfère, celui qui soulage la douleur de façon à améliorer son sommeil et son fonctionnement, qui lui donne le moins d'effets secondaires. Il faut aussi tenir compte, non seulement des comorbidités du patient (cardiaque – pulmonaire – hépatique et rénale), mais également de l'utilisation de sédatifs et d'alcool ou de médicaments psychoactifs.

Lors de la rotation, il faut revoir rapidement le patient pour discuter de l'efficacité du traitement et des effets secondaires observés afin d'adapter la dose ou de changer vers une autre molécule.

La plus petite dose d'opioïde qui procure un soulagement de la douleur et améliore le fonctionnement du patient est donc la molécule de choix.

### Question 10 :

Dans quelles situations/indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?

En douleur chronique, la prescription d'opioïdes doit être faite avec comme objectif un soulagement de symptômes « douleurs » et une amélioration de la qualité de vie du patient et de son fonctionnement familial, social et même professionnel. Le patient doit devenir partenaire dans cette approche plus globale et se responsabiliser.

Si on constate que la prescription d'opioïdes après adaptation de la dose et sélection de la molécule n'atteint pas l'objectif fixé avec le patient, on doit alors envisager la déprescription d'opioïdes.

Souvent, en présence de douleur chronique avec peu de substrat biomédical et souffrance globale importante, les patients sont demandeurs d'une solution rapide, venant de l'extérieur, et la pression que ressent le soignant de soulager cette souffrance « intolérable et évaluée sur une VAS à 10/10 » par un antidouleur puissant est grande. Comme l'opioïde n'est pas une réponse adaptée à la problématique « souffrance », on constate que ces patients souffrent de plus en plus et s'isolent encore davantage. Parfois ce traitement engendre une hyperalgésie. Dans ces situations, une déprescription des opioïdes est discutée avec le patient et initiée avec son accord.

La survenue d'effets secondaires intolérables ou même l'apparition d'apnées du sommeil, infections à répétition, problèmes sexuels peuvent motiver le patient à sortir de l'engrenage de la prise d'opioïdes et le médecin peut donc débiter une déprescription raisonnée.

L'observation d'un comportement d'addiction ou d'abus d'opioïdes peut aussi être une situation clinique où une déprescription d'opioïdes reste la meilleure option. Ce travail se fait en collaboration étroite avec le service de psychologie médicale – psychiatrie, et nécessite parfois une hospitalisation.

La modalité de cette déprescription varie en fonction de la situation clinique, les caractéristiques du patient et de son entourage, des comorbidités et de la motivation du patient.

Elle nécessite une très bonne relation thérapeutique de confiance et une disponibilité du soignant à répondre (même par téléphone) au patient avec des rendez-vous rapprochés. L'approche globale du problème douleur garde toute sa pertinence et le patient est encouragé à faire des activités physiques.

En externe, la déprescription se fait en diminuant progressivement et pas à pas la dose de morphine par 24 heures de 5 à 10 mg par jour toutes les semaines ou sur 14 jours.

A cette diminution on peut proposer d'ajouter de la clonidine et une benzodiazépine le soir tout en insistant sur le caractère transitoire de ce traitement.

Féliciter et encourager les progrès du patient fait également partie de cette déprescription.

Accompagner les patients vers l'apprentissage d'une meilleure gestion du problème douleur constitue un levier pour maintenir dans le temps l'abstinence d'opioïdes.

Nous avons actuellement peu de connaissances sur la perception de la douleur chez des patients sevrés de leur traitement opioïde au long cours (2). Une analyse plus détaillée de la population étudiée montre qu'un usage problématique d'opioïdes comme une perte de contrôle sur la dose et la fréquence d'administration, un surdosage accidentel, un suicide ou un défaut d'efficacité de la thérapie se rencontrent beaucoup plus souvent chez des patients ayant des comorbidités psychiatriques (3,4). Ceci montre l'importance de sélectionner le patient ayant une problématique de douleur chronique à qui on prescrit un opioïde de façon adéquate (5).

L'étude de McPherson et al montre que l'arrêt d'opioïdes même après utilisation prolongée d'opioïdes forts améliore leur situation (6).

En répartissant la population en quatre catégories en fonction du niveau de douleur évaluée (absence de douleur, niveau faible, modéré, sévère), l'équipe a évalué leur évolution clinique après un an d'arrêt d'utilisation d'opioïdes, les patients présentant un niveau faible ou modéré de douleurs observent une plus grande réduction de leurs douleurs après un an d'arrêt des opioïdes et les patients dont les douleurs étaient sévères n'aggravaient pas le niveau de douleur avec l'arrêt des opioïdes.

Ceci incite donc les prescripteurs à discuter l'indication d'un traitement par opioïdes avec le patient et à informer le patient de l'intérêt et des risques d'une telle prescription.

## Références

1. Dworkin HD et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy : a blue print for ACTION. *Pain* 2011, 152 :S107-S115.
2. Krebs EE et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patient with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain : the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018, 319:872-882.
3. Edlund MJ et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007, 129 :355-362.
4. Richardson LP et al. Mental health disorders and long-term opioid use among adolescents and young adults with chronic pain. *J Adolesc Health* 2012, 50:553-558.
5. Sullivan M. Clarifying opioid misuse and abuse. *Pain* 2013, 154 :2239-2240.
6. McPherson S et al. Changes in pain intensity after discontinuation of long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Pain* 2018, 159:2097-2104.



# Preventie, detectie en behandeling van opioïdenmisbruik



# Prévention, détection et traitement des abus des opioïdes

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert  
Prof. Geert Dom, UA



Consensusvergadering “Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn “

*Juryvraag 11: Hoe worden de preventie, detectie en de behandeling van opioïde abusie het best georganiseerd?*

Expert: Prof. Dr. Geert Dom

Hoogleraar psychiatrie UA, CAPRI, Antwerpen.

Medische Directeur Multiversum, Boechout.

President European Federation of Addiction Societies (EUFAS)

## 1. Inleiding

Opiïden hebben een centrale rol wat betreft het verlichten van pijn zowel in het huidige medisch landschap als doorheen de geschiedenis. Maar naast de gunstige effecten kunnen ze ook ernstige problemen veroorzaken. Die dubbelheid speelt een belangrijke rol bij het ontwikkelen van beleid. Dit betreft zowel het medisch beleid op individueel patiënten-niveau (screening, diagnostiek, instellen medicatie, opvolging en monitoring) als het beleid van de regelgeving en centrale monitoring.

## 2. Prevalentie stoornissen in het gebruik van middelen (SGM) bij chronische pijn patiënten.

Chronische pijn is in toenemende mate een belangrijk aandachtspunt vanuit het perspectief van de volksgezondheid. Men schat dat de (levens) prevalentie van chronische pijn op ongeveer 30 % van de algemene bevolking. Mede in reactie hierop is het aantal voorschriften (en waarschijnlijk ook het effectieve gebruik) van (chronisch) opioïde medicatie is in België en vele andere Westerse landen exponentieel gestegen de laatste jaren. Zo blijkt momenteel in de US 8,9% van de volwassen bevolking ouder dan 12 jaar de laatste maand opioïde gebruikt te hebben voor niet-medische redenen. Vaak (40% van de gevallen) worden deze verkregen via vrienden of familie. Er is momenteel nog maar weinig onderzoek naar het aantal (ratio) van de patiënten die behandeld worden met chronische pijnmedicatie dat evolueert naar misbruik of een stoornis in gebruik. Schattingen lopen uiteen van 3,2% tot 27 %. De meeste studies suggereren dat rond 10 % chronische opioïde analgetica gebruikers een problematisch opioïde gebruik ontwikkelen (Pohl & Smith, 2012; Vowles et al., 2015). Echter ook het misbruik van alcohol (15%) en andere sedatieve farmaca (11%) blijven een belangrijk risico in de patiëntengroep die behandeld wordt voor chronische pijn. Niet alleen het risico op en de prevalentie van middelenmisbruik neemt toe, ook ernstige gevolgen hiervan blijken toe te nemen. Dood ten gevolge van vergiftiging of (al dan niet accidentele) overdosis van (prescriptie) opioïde pijnstillers is meer dan verdrievoudigd in de US (Pohl & Smith, 2012). Op wereldschaal blijkt dat het gebruik van opioïde (heroïne en prescriptie preparaten) het risico op overlijden verhoogd met een factor 15 (Degenhardt et al., 2011). Belangrijk is ook misbruik van prescriptie opioïde (PO) medicatie een significante risico factor is voor het evolueren naar heroïne gebruik. Ongeveer 80% van de heroïnegebruikers blijken begonnen te zijn met het misbruik van deze medicatie (Carlson, Nahhas, Martins, & Daniulaityte, 2016; Kerr, Small, Hyshka, Maher, & Shannon, 2013).

Het lijkt erop dat in de meest getroffen landen de piek van misbruik en overdosis door *PO* bereikt is en zowel in de US als in Canada is een licht dalende trend merkbaar (Fischer, Jones, Vojtila, & Kurdyak, 2018; Fischer & Rehm, 2018; Fischer, Varatharajan, Shield, Rehm, & Jones, 2018). Mogelijk is dit een gevolg van de vele, verschillende maatregelen die de laatste jaren werden geïmplementeerd. Echter, de ernst van het probleem blijft endemisch hoog. Een bijkomend aandachtspunt is dat, ondanks misschien een betere regulering van de *PO*, er recent een toename is van heroïne gebruik in de US dat hier mogelijk mee verband houdt (Fischer & Rehm, 2018). De situatie in Europa is, gelukkig, niet te vergelijken met deze in de US. Nog op het niveau van misbruik nog op het niveau van fatale overdosissen (Amsterdam & van den Brink, 2015). Dit heeft ondermeer te maken met de organisatie van onze gezondheidszorg, de sociale dekking hiervan en inhoudelijk de beschikbaarheid van substitutie behandeling. Toch moeten we, binnen onze Europese en Belgische context stellen dat, we zeer waakzaam moeten zijn voor de toename van het gebruik van opioïde analgetica en de mogelijke gevolgen hiervan (van Amsterdam & van den Brink, 2015). Inschatting én preventie van mogelijk middelenmisbruik en verslaving bij deze patiënten is dan ook een essentiële stap hierin.

### 3. Risicofactoren

Vershillende aspecten spelen mee in bij het risico op het ontwikkelen van verslavingsproblemen bij patiënten in behandeling voor chronische pijn. Ruwweg kan men deze factoren onderdelen in: product gebonden aspecten, arts (voorschrijver) gebonden aspecten en patiënt kenmerken.

#### 3.1. Product gebonden aspecten

Hoewel verslaving of het risico erop altijd een gevolg is van de interactie van verschillende factoren zijn er toch enkele product specifieke risico factoren.

- Producten met snelle en kortdurende effecten dragen gemiddeld een groter verslavingspotentieel met zich mee. De snelheid kan te maken hebben zowel met het product zelf (resorptie, metabolisatie, snelheid van bloed-hersen barrière) als met de toedieningswijze (roken > IV > IM > transdermaal >oraal). De achterliggende reden is dat een snelwerkend product ook een snelle toename van dopaminerge transmissie met zich meebrengt wat zich subjectief vertaalt in een snel (en heftiger) gevoel van roes. Het kortwerkend karakter vertaalt zich in een snel teruglopende fase van dit proces met reactief een anhedonisch gevolg en de bijkomende neiging tot snel terug gebruiken om dit op te heffen. Een type voorbeeld is oxycodone. Dit gaat sneller door de bloed hersenbarrière en creëert een intensere roes dan andere opioïde (Degenhardt et al., 2011). Mogelijk vormt oxycodone op die manier een opstap naar later heroïne gebruik (Andersson, 2009).
- Hoe sterker (geconcentreerd) het product hoe meer verslavingsrisico. Dit sluit vermoedelijk aan bij bovenstaande. Naast snelheid en tijdsduur is ook de sterkte van het product gecorreleerd met de grootte van de dopaminerge activatie en het bijhorende subjectief gevoel van roes.
- De mate waarbij analgetica ook de “verslavings-neurochemie” mee activeert. Opioïde receptor systemen zijn complexe neuro-chemische systemen waarbij de analgetische component nauw samenhangt maar toch onderscheiden kan worden van de hedonische effecten (o.m. dopaminerge modulatie). De meeste traditionele analgetica activeren beide systemen en hebben naast hun analgetische effecten ook hedonische effecten die mee de motor vormen van mogelijk verslavingsgedrag. Hoe meer uitgesproken die dubbele chemische werking, hoe meer uitgesproken het risico op verslaving.

Samengevat, hoe krachtiger, meer dopaminerg, sneller en korter werkend een product is hoe verslavender. Dit geldt voor de meeste drugs. Een type voorbeeld hiervan is het gebruik van cocaïne. Het van oudsher gebruik van kauwen van cocaïne bladeren was nauwelijks een risico factor voor verslaving. Het risico verhoogd exponentieel met het ontwikkelen van meer geconcentreerde (krachtiger) vormen van cocaïne (pasta, poeder) die gebruikt worden op manieren die de snelheid van effect doen toenemen; snuiven, IV en roken. Als gebruikers de stap zetten naar roken (basen) escaleert het gebruik vaak exponentieel.

Dezelfde factoren spelen bij het gebruik van opioïde analgetica. Bij gebruik, de richtlijnen hierover en het ontwikkelen van nieuwe producten moet hiermee rekening worden gehouden om het verslavingsrisico te beperken.

#### 3.2. Arts (voorschrijver) gebonden aspecten

Vershillende arts-kenmerken kunnen een rol spelen bij het al dan niet deskundig voorschrijven en managen van potentieel verslavende analgetica bij de behandeling van chronische pijnklachten. Dit geldt trouwens niet alleen voor chronische pijnklachten maar ook voor andere aanslepende problemen zoals angst en slaapklachten. Vele artsen rapporteren een gebrek aan opleiding en gevoel van competentie op dit terrein. Naast opleiding zijn er ook andere arts-kenmerken die “goed” voorschrijven mee bepalen of net niet, de DDDDDD kenmerken (Dupont et al., 2018).

- *“Dated Physicians*: dit betreft de artsen die op dit terrein een gebrekkige of verouderde kennis hebben. Risico is hier groter op het voorschrijven van verkeerde en risicovolle, ongepaste medicatie.
- *“Decieved or Duped physicians”*: artsen die door patiënten misleid worden door bevoorbeeld rapportage van (onterechte) symptomen en klachten met het oog op het verkrijgen van analgetica voorschriften.
- *Disabled physicians*: artsen die zelf kampen met medisch-psychiatrische of verslavingsproblemen zijn soms geneigd to soepeler voorschrijven aan anderen.
- Dishonest physicians:
- *Defiant Physicians* artsen die het gevoel hebben meer dan gemiddeld expertise te hebben op een bepaald terrein en daardoor praktijk voeren die buiten het evidence based richtlijnen liggen.
- *Distracted physicians*: artsen die overbevraagd zijn door zowel hun caseload als de administratieve verplichtingen dat ze overzicht en controle verliezen over hun voorschriften management.

Deze factoren spelen een rol bij het onvakkundig voorschrijven en opvolgen van patiënten met chronische pijn problemen. Dit kan verslavings(risico) in de hand werken. Daarnaast bestaat ook het risico op medicatie – diversion: patiënten gaan medicatie doorgeven of verkopen aan andere gebruikers (of familie). Kenmerken van voorschrijfpraktijk die dat in de hand werken of hierop wijzen zijn:

- Bereidheid van de arts om krachtige producten voor te schrijven bij het eerste bezoek.
- Bereidheid om dit soort middelen voor te schrijven zonder een uitgebreide anamnese en inschatting van het risico op verlaving.
- Geen systematische (toxicologische) monitoring koppelen aan het voorschrijven van deze medicatie.
- Geen of erg beperkte samenwerking over de patient met andere collega’s (o.m. verslavingsspecialist)
- Blijven voorschrijven van medicatie ondanks duidelijk tekens dat patient medicatie misbruikt (voor zichzelf of anderen)
- Weinig nadruk leggen op niet-medicamenteuze interventies.
- Een neiging tot voorschrijven van verschillende types medicaties, poly-farmacie.

### 3.3. Patiënt kenmerken

Verschillende patiënt kenmerken zijn die geassocieerd lijken te zijn met een verhoogd risico op ontsporing (misbruik, verslaving) van het opioïde gebruik binnen het kader van een chronische pijnbehandeling. Belangrijk is te onderlijnen dat er geen enkel kenmerk is dat op zich bepalend is en dat al deze kenmerken ook kwetsbaarheden betekenen voor andere psychiatrische en somatische aandoeningen. Niet limitatief zijn de belangrijkste risicofactoren:

- Voorgeschiedenis van middelenmisbruik of verslaving en/of een familiale belasting hiervoor.
- Roken.
- Vroegkinderlijke verwaarlozing en/of misbruik
- Het hebben van een psychiatrische aandoening zoals stemmings-, angst (ook PTSD) stoornissen.
- Beperkte sociale omkadering en ondersteuning
- Mannelijk geslacht
- Voorafgaande justitiële moeilijkheden.

#### 4. Herkennen en screenen verslavingsrisico

Vershillende benaderingen kunnen gebruikt worden om het risico op verslaving bij een patiënt in te schatten.

##### 4.1. Screenings & risico stratificatie instrumenten

Het betreft hier meestal zelf-rapportage of interview instrumenten die een inschatting beogen van het risico op verslavingsproblemen bij chronische pijn patiënten. Verschillende screeningsinstrumenten zijn ontwikkeld (meestal in US-context) die kunnen bijdragen tot een betere inschatting, stratificatie van het verslavingsrisico van de patiënt. Voor een overzicht en inhoudelijke beschrijving verwijs ik naar een recente review van Lawrence et al. 2017, die 7 screeningsinstrumenten identificeert (Lawrence, Mogford, & Colvin, 2017). Volgende instrumenten lijken hierbij waardevol; Pain medication questionnaire (PMQ), Screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP; SOAPP-R), Current Opioid Misuse Measure (COMM) en Opioid Compliance Checklist (OCC).

Voor geen enkele van deze instrumenten is momenteel een gevalideerde Nederlandse (of Franse?) versie beschikbaar. Ondanks vragen over hun psychometrische kwaliteiten kan het gebruik van zo'n instrument, geïntegreerd in een breder evaluatie protocol, een meerwaarde betekenen. **Het is aan te bevelen om een van deze instrumenten te vertalen en psychometrisch te onderzoeken binnen een Europese (Belgische) populatie van chronisch pijn patiënten.**

##### 4.2. Patiënten kenmerken

###### 4.2.1. Gedragskenmerken in het nu

Bepaalde gedragskenmerken van patiënt in relatie tot de medicatievoorschrijver kunnen wijzen op problematisch middelen (mis) gebruik:

- Sneller terug op consultatie komen omdat de medicatie (of voorschrift) reeds op of "kwijt" geraakt is
- "multi-sourcing" meer medicatie proberen te bekomen via dokter shopping, internet, familie of illegale circuit.
- Tekens van intoxicatie tijdens consultatie of contacten met apotheek of andere hulpverleners
- Voorschrijvers of verstrekkers (apotheek) onder druk zetten
- Overdrijven pijnklachten
- Uitgesproken functionele beperkingen
- Onduidelijke etiologie van de pijn

###### 4.2.2. Kenmerken uit de anamnese & heteroanamnese

Het betreft hier de kenmerken die beschreven staan onder paragraaf 3.3.

##### 4.3. Samengestelde assessment

Vermoedelijk wordt de beste inschatting gemaakt op basis van een combinatie van bovenstaande. Geïntegreerd modellen voor zowel screening als risico stratificatie waarbij zowel elementen uit de zelf-rapportage tools, als klinische informatie samengevoegd worden vindt men in verschillende richtlijnen zowel voor kanker-gerelateerde als niet-kanker gerelateerde chronische pijn. (Atluri, Akbik, & Sudarshan, 2012; Manchikanti et al., 2012a, 2012b; Portenoy & Ahmed, 2014). Momenteel zijn evenwel geen van deze modellen vertaald in onze Belgische landstalen nog naar onze Belgische

context. **Het verdient aanbeveling om in het kader van deze consensus conferentie hiermee een aanzet te maken zodat deze elementen binnen het werkveld kunnen geïntegreerd worden.**

#### 5. Herkennen risico op (fatale) overdosis

Een overdosis als dan niet accidenteel is niet denkbeeldig bij patiënten die opioïde analgetica voorgeschreven krijgen en die neigen naar misbruik van deze medicatie. Het is belangrijk voor deze groep patiënten dat ze toegang (beschikbaarheid én voldoende educatie van henzelf en/of familie leden) hebben tot naltrexone (Health & Human, 2015; Robinson & Wermeling, 2014). De American Medical Association (AMA) heeft recent een policy statement gepubliceerd waarin het adviseert dat alle risico patiënten die chronisch opioïde behandeling voorgeschreven krijgen ook naltrexone voorgeschreven zouden moeten krijgen. In aansluiting hiervan heeft is ook in de richtlijnen voor voorschrift van opioïde bij chronische pijn door het Centers for Disease Control and Prevention (CDC) een aanbeveling opgenomen voor het voorschrijven van naltrexon voor patiënten met risico op overdosis. Het gaat hier over patiënten met (onder meer) een voorgeschiedenis van overdosis, patiënten die hoge dosissen nemen (meer dan 50 mg morfine equivalenten, MME) en patiënten met polifarmacie (opioïde en benzodiazepines of andere psychoactieve medicatie)(Zedler et al., 2015). De laatste jaren zijn er toenemende berichten betreffende de rol van gabapentin en analogen in dodelijke overdosis en overlijden. Recente reviews en case reports tonen dat behandeling met gabapentin samen met prescription opioïden het risico op dodelijke overdosis significant verhoogd. Extra waakzaamheid is hierbij aangewezen.(Gomes et al., 2017). Ook de rol van alcohol blijft belangrijk. Bij fatale opioïd overdosis blijkt in Canada alcohol betrokken bij 1 op 5 fatale opioïd overdosisen.

#### 6. Behandeling

Behandeling van patiënten met chronische pijn en een verslaving of risico hierop vraagt specifieke aandachtspunten. Belangrijk hier is een drie-sporen beleid:

1. Bij de behandeling van de chronische pijn zoveel mogelijk beroep doen op het gebruik van psychosociale interventies. Daarnaast wat het farmacologische luik betreft initieel niet-opioïde strategieën gebruiken. Als toch wordt overwogen om te starten met opioïde behandeling dient dit te gebeuren in een strikt kader en met duidelijke afspraken met de patiënt. Dit wordt best vast gelegd in een gemenschappelijke overeenkomst waarin de afspraken vevat worden en consequenties helder gesteld. Dit betreft wanneer er tekenen zin van misbruik of van verduistering medicatie.
2. Monitoring: een monitoring plan (frequentie, wijze waarop, consequenties) moet duidelijk worden afgesproken en vastgelegd in de overeenkomst.
3. Wanneer 1 en 2 onvoldoende blijken moet er de mogelijkheid bestaan om snel (“naadloos”) een verslavingsbehandeling op te starten.

#### 7. Preventie

Interventies op de niveaus vermeld in paragraaf 3 (arts, middel, patiënt) kunnen bijdragen om het risico op verslavingsontwikkeling te beperken.

##### 7.1. Arts

Wat betreft de arts is het belangrijk dat hij/zij over voldoende competenties beschikt én over voldoende ondersteuning om veilig en rationeel opioïde analgetica voor te schrijven in het kader van chronische pijnbehandeling.



Zowel het aspect (chronische) pijn als verslaving komen momenteel te weinig aan bod binnen het huidige curriculum geneeskunde. Gezien dat beide problematieken hoog prevalent voorkomen en binnen diverse terreinen van de geneeskunde tot uiting komen dient in het basiscurriculum geneeskunde meer te worden geïnvesteerd om de basis-competenties betreffende verslavend risico, voorschrijf cultuur & hygiëne, farmacologisch en niet-farmacologische pijn behandelstrategieën aan te leren, voor alle artsen.

Voor artsen-specialisten die specifiek binnen de context van pijnbehandeling gaan werken dienen, binnen het MAnaMa deel van het curriculum ruime competentie verwerving te worden georganiseerd wat betreft:

- Kennis en vaardigheden betreffende screening, risico stratificatie, monitoring als geleide voor het opstarten en continueren van een behandeling met opioïde medicatie.
- Basis competenties verslavingsbehandeling
- Erkende opleiding motiverende gespreksvoering
- Het kunnen gebruiken van screenings- risico stratificatie instrumenten
- Beschikken over en implementeren van richtlijnen. Momenteel zijn er verschillende goed uitgewerkte Engelstalige (US) richtlijnen beschikbaar (zie uitgebreide beschrijving in de literatuurstudie van het consensus document).
- Kunnen beroep doen op (al dan niet gereguleerd) samenwerkingsverbanden met verslavingspecialisten (cfr model methadone verstrekking door eerstelijns geneeskunde)

## 7.2. Middel

In de mate van het mogelijke moet er bij het behandelen van patiënten met een potentieel verslavingsrisico, maar ook breder gestreefd worden naar het gebruik van opioïde producten met een zo laag mogelijk risico op misbruik (Volkow & McLellan, 2016):

- Producten met lange halfwaardetijd.
- Gecombineerde preparaten waarbij een opioïde antagonist (naltrexone, naloxone) werd toegevoegd bij de agonist.
- Producten die niet kunnen verpulverd en geëxtraheerd worden.
- Combineren van een opioïde met een middel dat een aversieve werking heeft op moment dat te hoge dosissen worden genomen (bv oxycodone met niacin)
- Ontwikkelen van nieuwe producten
  - o Die pas werken na enzymatische (gastro-intestinale) activatie
  - o Waarbij de op het niveau van de opioïde receptor een dissociatie kan gebeuren tussen de analgetische en de roesverwekkende effecten /subreceptoren

## 7.3. Patiënt

Preventie op het niveau van de patiënt draait in eerste instantie rond een goede educatie van patiënt en familie betreffende de risico's en gevaren van farmacologische (opioïde) pijnbehandeling en de alternatieven. Ook de publieke bewustwording is hierbij belangrijk. In dit verband lijken de toenemende commercialisatie en publieke marketing van pijnmedicatie waarbij een snelle koppeling tussen pijn en het gebruik van analgetica wordt gestimuleerd een bedenkelijke evolutie. Een nog betere regulering van deze marketing lijkt aangewezen.

## 8. Monitoring

Monitoring met name het opvolgen en bewaken op zowel over consumptie als het gebruik van bijkomende producten moet een integraal onderdeel vormen van de behandeling. Voorschrijven van chronisch opioïde medicatie bij pijn patiënten met verslavingsrisico moet opgevolgd worden met monitoring. Dit kan op verschillende wijzen:

- Biologisch via regelmatige analyse van lichaamsmateriaal (haar, urine, bloed, speeksel). Dit dient op regelmatige wijze te gebeuren zeker in de eerste fase bij het instellen van de behandeling. Interpretatie van deze resultaten is niet altijd eenduidig gezien het risico op vals positieve (o.m. kruisreacties met andere farmaca) en negatieve (onder de detectie limiet, manipulatie van stalen). Goede samenwerking met een klinisch labo en voldoende expertise is hierbij nodig. Soms kan het aangewezen zijn hiervoor samen te werken met een verslavingsexpert (of centrum).
- Via familie of betrokkenen als die zich engageren (uiteraard na akkoord van patiënt) om dit mee op te volgen en eventueel de medicatie te beheren.
- Via elektronische bestanden (medisch dossier, records van de apotheek). Verschillenden landen kennen momenteel een centrale registratie van de opioïde voorschriften die bereikbaar is voor alle apotheken.

#### 9. Conclusie en aanbevelingen

Op het niveau van de primaire preventie dient nagedacht te worden over een betere regulering van reclame en beschikbaarheid van “over the counter” analgetica. Gezien de hoge prevalentie van pijnklachten reeds vanaf de adolescentie voorkomt is ook bewustmaking en aanleren van het omgaan met pijn (net zoals met stress of negatieve levenservaringen) binnen schoolcontext aangewezen. Op het niveau van secundaire preventie is het kunnen inschatten van patiënten op een mogelijk risico op ontwikkelen van misbruik of verslaving in de loop van hun chronische pijnbehandeling elementair. Indien hoog risico moeten de gebruikte strategieën voor de pijnbehandeling hierop worden afgesteld. Competentie verwerving hiervoor dienen beter uitgewerkt te worden binnen zowel de basisopleidingen als deze voor specialisten binnen de curricula van artsen en betrouwbare disciplines. Aanvullend is er een nood om de bestaande gevalideerde screenings en stratificatie-instrumenten en de richtlijnen te vertalen naar de Belgische (talen) en context. Tot slot dient voor de behandeling van chronische pijn patiënten met verslavingsproblemen de zorgorganisatie & financiering een geïntegreerd aanbod van pijn specialist en verslavingsspecialist te ondersteunen.

## Literatuur

- Andersson, H. I. (2009). Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil*, *31*(24), 1980-1987. doi:10.3109/09638280902874154
- Atluri, S., Akbik, H., & Sudarshan, G. (2012). Prevention of opioid abuse in chronic non-cancer pain: an algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician*, *15*(3 Suppl), ES177-189.
- Carlson, R. G., Nahhas, R. W., Martins, S. S., & Daniulaityte, R. (2016). Predictors of transition to heroin use among initially non-opioid dependent illicit pharmaceutical opioid users: A natural history study. *Drug Alcohol Depend*, *160*, 127-134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.12.026
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, *106*(1), 32-51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x
- Dupont RL, Parran Jr, TV, WilfordBB (2018). Understanding and preventing opioid misuse and abuse. In Robeck et al. (Eds) *The American Society of Addiction Medicine Handbook on Pain and Addiction*. Oxford University Press, pp 96-11.
- Fischer, B., Jones, W., Vojtila, L., & Kurdyak, P. (2018). Patterns, Changes, and Trends in Prescription Opioid Dispensing in Canada, 2005-2016. *Pain Physician*, *21*(3), 219-228.
- Fischer, B., & Rehm, J. (2018). Revisiting the 'paradigm shift' in opioid use: Developments and implications 10 years later. *Drug Alcohol Rev*, *37 Suppl 1*, S199-S202. doi:10.1111/dar.12539
- Fischer, B., Varatharajan, T., Shield, K., Rehm, J., & Jones, W. (2018). Crude estimates of prescription opioid-related misuse and use disorder populations towards informing intervention system need in Canada. *Drug Alcohol Depend*, *189*, 76-79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.024
- Gomes, T., Juurlink, D. N., Antoniou, T., Mamdani, M. M., Paterson, J. M., & van den Brink, W. (2017). Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*, *14*(10), e1002396. doi:10.1371/journal.pmed.1002396
- Health, U. S. D. O., & Human, S. (2015). Opioid abuse in the United States and Department of Health and Human Services actions to address opioid-drug-related overdoses and deaths. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, *29*(2), 133-139. doi:10.3109/15360288.2015.1037530
- Kerr, T., Small, W., Hyshka, E., Maher, L., & Shannon, K. (2013). 'It's more about the heroin': injection drug users' response to an overdose warning campaign in a Canadian setting. *Addiction*, *108*(7), 1270-1276. doi:10.1111/add.12151
- Lawrence, R., Mogford, D., & Colvin, L. (2017). Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth*, *119*(6), 1092-1109. doi:10.1093/bja/aex316
- Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012a). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*, *15*(3 Suppl), S67-116.
- Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012b). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. *Pain Physician*, *15*(3 Suppl), S1-65.
- Pohl, M., & Smith, L. (2012). Chronic pain and addiction: challenging co-occurring disorders. *J Psychoactive Drugs*, *44*(2), 119-124. doi:10.1080/02791072.2012.684621
- Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol*, *32*(16), 1662-1670. doi:10.1200/JCO.2013.52.5188

- Robinson, A., & Wermeling, D. P. (2014). Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. *Am J Health Syst Pharm*, *71*(24), 2129-2135. doi:10.2146/ajhp130798
- van Amsterdam, J., & van den Brink, W. (2015). The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*, *8*(1), 3-14.
- Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*, *374*(13), 1253-1263. doi:10.1056/NEJMra1507771
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, *156*(4), 569-576. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1
- Zedler, B., Xie, L., Wang, L., Joyce, A., Vick, C., Brigham, J., . . . Murrelle, L. (2015). Development of a Risk Index for Serious Prescription Opioid-Induced Respiratory Depression or Overdose in Veterans' Health Administration Patients. *Pain Med*, *16*(8), 1566-1579. doi:10.1111/pme.12777



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