

Afgiftekantoor:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 35 - Nummer 9 - September 2008

# **CONSENSUS VERGADERING**

**22 november 2007**

## **Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITE VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

**Promotor:**

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-Voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

**Organisatiecomité:**

*Voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* G. HANS, L. PLAGHKI

*Vertegenwoordigers bibliografiegroep:* E. VERMEIRE, E. VANDUYNHOVEN

*Vertegenwoordiger jury :* M. COSYNS

*Leden CEG:* M. BOUTSEN, P. CHEVALIER, J.-Y. REGINSTER, F. SUMKAY, J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF, A. MENSAERT

**Bibliografiegroep**

Vakgroep huisartsgeneeskunde, interdisciplinaire zorg en geriatrie, Vakgroep verpleegkunde en vroedkunde, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

**Praktische voorbereiding**

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering

Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK  
VAN GENEESMIDDELEN BIJ DE  
BEHANDELING VAN PIJN IN DE  
AMBULANTE ZORG**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 22 november 2007



## I. VOORWOORD

Op donderdag 22 november 2007 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De 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. Deze consensusvergadering is de achttiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

In deze consensusconferentie lag de nadruk op het kritisch onderzoeken van het gebruik van geneesmiddelen in de behandeling van de patiënt met acute en chronische pijn. In het kader van deze consensusconferentie hebben wij een keuze moeten maken uit de diverse uitingsvormen van pijn. Hoofdpijn en pijn in het kader van palliatieve zorg worden niet behandeld omdat deze onderwerpen te omvangrijk zijn om in een kort tijdsbestek te behandelen. Concreet worden twee typen pijn besproken, namelijk nociceptieve pijn en

neuropathische pijn. Zowel de acute pijn als de chronische pijn komen aan bod. Naast de klinische aanpak worden nieuwe fysiopathologische inzichten toegelicht en hun weerslag op de behandeling besproken.

Geneesmiddelen spelen een cruciale rol bij de bestrijding van pijn. Frequent gebruikte middelen zoals paracetamol en morfine zijn al sinds jaren in gebruik. De consensusconferentie zal echter ook aandacht besteden aan de nieuwe derivaten van morfine en andere opioïdenanalgetica en hun meerwaarde voor de pijnbehandeling. Andere niet-analgeticageneesmiddelen zoals de anti-epileptica komen eveneens aan bod. Het gebruik van NSAID en van antidepressiva in het kader van pijnbestrijding waren al het onderwerp van vorige consensusvergaderingen. Wij verwijzen dan ook naar de juryverslagen die te vinden zijn op <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.

De opdracht voor de jury is een consensus voor te stellen i.v.m. de medicamenteuze behandeling van pijn. De jury beseft ten volle dat dit maar één van de peilers van de behandeling is. Daarom wil zij in de inleiding “pijn” situeren in het kader van de individuele patiënt/e en zijn/haar context (in de verdere tekst vermelden we patiënt in man/vrouw betekenis). Nadien komt een overzicht van de definities en tracht de jury ook een inzicht te geven in de fysio(patho)logie. Daarna zal zij de voorliggende vragen behandelen op basis van de wetenschappelijk teksten, de voordrachten en de discussie in de consensusvergadering. Tot slot zal zij een besluit formuleren dat kan helpen in de praktijkvoering rond het medicamenteuze omgaan met pijn als deel van de totale aanpak van pijn voor de patiënt.

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

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02) 739 77 11, e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

## II. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

CVA	Cerebrovasculair Accident
g	gram
HIV	Human Immunodeficiency Virus (menselijk immuundeficiëntievirus)
INR	International Normalized Ratio
IV	Intraveneus
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
kg	kilogram
M3G	morfine-3-glucuronide
M6G	morfine-6-glucuronide
mg	milligram
NBK	Niveau van Bewijskracht
NMDA receptor	N-methyl-D-aspartaat receptor
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
PO	Per os (orale toediening)
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SNRI	Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitoren
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren
TCA	Tricyclische Antidepressiva
WGO	Wereld Gezondheidsorganisatie

### III. NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT EN GRADEN VAN AANBEVELING

#### *Niveaus van bewijskracht (NBK)*

(Levels of evidence - Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- Ia** Bewijs gebaseerd op een meta-analyse of op gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.
- Ib** Bewijs gebaseerd op minstens één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.
- IIa** Bewijs gebaseerd op minstens één gecontroleerd niet-gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit.
- IIb** Bewijs gebaseerd op minstens één ander type quasi-experimenteel onderzoek van goede kwaliteit.
- III** Bewijs gebaseerd op niet-experimentele beschrijvende onderzoeken van goede kwaliteit, zoals vergelijkende onderzoeken, correlatie onderzoeken en case-control onderzoeken.
- IV** Bewijs gebaseerd op rapporten van comités van deskundigen of opinies en/of klinische ervaring van gerespecteerde instanties.

#### *Graden van aanbeveling*

(Grades of recommendation - Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- A** Vereist - minstens een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek als deel van het bewijsmateriaal uit de literatuur, van goede kwaliteit en coherent, die een specifieke aanbeveling behandelt (niveaus Ia, Ib).
- B** Vereist - beschikbaarheid van goed uitgevoerde klinische onderzoeken maar geen bewijzen van gerandomiseerd klinisch onderzoek voor de aanbeveling (niveaus IIa, IIb, III).
- C** Vereist - bewijzen verkregen uit rapporten van comités van deskundigen of bewijzen gebaseerd op een opinie en/of klinische ervaringen van erkende instanties (niveau IV).



## IV. SAMENSTELLING VAN DE JURY

### *Vertegenwoordigers van de artsen*

Marc COSYNS (huisarts) Voorzitter  
Stefanie CROMHEECKE (specialist)  
Michel JEHAES (huisarts)  
Marie-Paule LECART (specialist) Vicevoorzitter  
Marleen MOEREMANS (specialist)  
Michel VANHALEWYN (huisarts)

### *Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen*

Valérie FABRI  
Luc HUTSEBAUT

### *Vertegenwoordigers van de apothekers*

Pascal PEETERS  
An VAN DE VIJVER

### *Vertegenwoordigers van de paramedici*

Corinne GOFFAUX-DOGNIEZ  
Anne Mie MENTEN

### *Vertegenwoordiger van het publiek*

Micky FIERENS

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Johan DE HAES (RIZIV)  
André DE SWAEF (RIZIV)

## V. BESLUITEN

De jury is, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 22 november 2007 en na beraadslaging, tot een aantal besluiten gekomen.

### 1. INLEIDING

#### *1.1. De context van pijn bij de individuele patiënt*

**“Elkeen behoort van de beroepsbeoefenaars in de zorgsector de meest aangepaste zorg te krijgen om de pijn te voorkomen, er aandacht voor te hebben, te evalueren, in aanmerking te nemen, te behandelen en te verzachten.”** (24/11/04 - wijziging wet 22/08/02)

**“Patiënten hebben het recht op een juiste beoordeling en behandeling van pijn. De rechten van de patiënt moeten worden gesteund en gerespecteerd.”** (JCAHO 2001)

Iedereen maakt ooit kennis met pijn, ofwel chronisch, ofwel acuut. Pijn is zowel een onaangename gewaarwording als een emotie. Acute pijn is een alarmsignaal en beschermt de mens omdat het hem waarschuwt voor een werkelijk of mogelijk gevaar en hem dwingt de oorzaak te verlichten en dus een arts te raadplegen.

Als pijn langer dan 3 tot 6 maanden aanhoudt, wordt hij chronisch, een pijnziekte of verliest hij zijn functie van alarmsysteem. Dus de pijn kan de levenskwaliteit van een persoon beïnvloeden en zowel fysieke als psychische en sociale gevolgen hebben. Bij de evaluatie, behandeling en dagelijkse beheersing van pijn speelt de patiënt zelf een zeer belangrijke rol. Daarom moet hij, bij de problemen van chronische pijn, over voldoende autonomie en informatie beschikken om actief en naar eigen vermogen de problematiek van pijn te beheren. Dat is vooral zo wanneer de patiënt regelmatig zelf chronische of acute pijn moet verzorgen, zonder tussenkomst van beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg (zelfmedicatie).

Pijn heeft een belangrijke impact op het welzijn en dagelijks functioneren van de patiënt en het verlichten van pijn wordt terecht als één van de kerntaken van de geneeskunde beschouwd. Pijn is een vaak voorkomend symptoom bij uiteenlopende ziektebeelden en is dikwijls de reden voor de patiënt om medisch advies in te winnen.

Alhoewel pijn waarschijnlijk het meest voorkomende symptoom is waarmee de gezondheidswerker geconfronteerd wordt, blijft pijn één van de minst erkende en minst correct behandelde medische problemen van deze eeuw. De statistieken tonen de enorme negatieve impact van chronische pijn, de omvang van de hiermee geassocieerde economische en sociale kosten en de sterk verminderde levenskwaliteit van de miljoenen personen die eraan lijden. Als een patiënt langdurig pijn lijdt, raakt dat zijn hele wezen.

Aanslepende en chronische pijn verstoren de eetlust en mogelijks de slaap wat de patiënt verzwakt en zijn herstel na behandelingen vertraagt. Ook het gedrag, het gemoed en de mentale functies van de patiënt worden negatief beïnvloed door aanhoudende pijn. Dit kan leiden tot depressie of overmatige stress en een verminderde levenskwaliteit. Zonder adequate behandeling, zijn deze personen vaak niet in staat om te werken of zelfs de meest eenvoudige taken uit te voeren. Maar zoals al vermeld, is pijn succesvol behandelen echter een complex proces.

Moeten we in de behandeling van een probleem van chronische pijn, de plaats van de niet-medicamenteuze verzorging, van opvoedings-, kinesitherapeutische, psychologische type, niet herwaarden: psychotherapie of het aanleren van zelfhypnose? Het zou gaan om het herwaarden van de positieve houding tegenover zichzelf. We moeten met de patiënt een dialoog aangaan over de pijn, dialoog die hem in staat moet stellen die beter te begrijpen en, samen met hem, oplossingen te zoeken zonder gebruik van geneesmiddelen. Die aanpak kan aanvullend werken en daarbij kan een beroep worden gedaan op de vaardigheden van de patiënt. Een dergelijke vraag bestaat in onze maatschappij, in het algemeen, en in de chronische pathologie, in het bijzonder.

De educatie van de patiënt is gericht op het verbeteren van zijn levenskwaliteit en zijn gezondheid door een beroep te doen op de autonomie en de actieve medewerking van de patiënt. Dit proces speelt zeker een rol bij de pijnbehandeling omdat het de nadruk legt op de educatieve en participatieve houding die zowel door de patiënten als door de gezondheidswerkers moet worden ontwikkeld.

De educatie van de patiënt moet deel uitmaken van een gestructureerde aanpak waarbinnen de specifieke situatie van de patiënt, zijn gedrag, zijn familiale en sociale toestand, zijn verwachtingen, zijn kennis, zijn geloof, zijn voorstellingen, zijn eigen capaciteiten en vaardigheden beter kunnen worden begrepen.

Zij biedt de mogelijkheid om, in samenspraak met hem, specifieke doelstellingen te bepalen die voor hem een houvast zullen zijn: volgen van een, al dan niet medicamenteuze, behandeling, het wijzigen van bepaald gedrag...

Tenslotte vraagt de educatie van de patiënt een voortdurende evaluatie wat betreft het bereiken van de vastgelegde doelstellingen, en ook de door de patiënt bereikte participatie en autonomie moeten worden gecontroleerd.

In het specifieke geval van pijnbehandeling is het van groot belang om bij de evaluatie rekening te houden met wat de patiënt zelf zegt (men gelooft hem a priori), de intensiteit van de pijn te meten met behulp van werktuigen die een algemeen beeld kunnen geven van de toestand van de patiënt, en geen enkele mogelijkheid om de pijn te bestrijden, uit te sluiten.

Ondanks de huidige stand van de kennis over fysiopathologische pijnmechanismen en de mogelijkheden van de geneeskunde blijven nog teveel patiënten geconfronteerd met onvoldoende behandelde chronische pijn, wat ethisch onaanvaardbaar is.

## 1.2. Definitie en fysio(patho)logie van pijn

Iedereen weet intuïtief wat pijn is, maar een omschrijving geven ligt moeilijker. Of pijn nu veroorzaakt wordt door somatische, neurologische of psychologische factoren, het is en blijft een subjectieve ervaring.

De International Association for the Study of Pain (IASP) formuleerde in 1986 een consensus van enkele definities van pijn. Zij noemde pijn een onaangename sensorische en emotionele ervaring met reeds bestaande of potentiële weefselbeschadiging of omschreven in termen van zulk een beschadiging. “An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage”.

### 1.2.1. Acute pijn

Deze wordt gekenmerkt door het plotse optreden, meestal als gevolg van een ziekte, trauma of heelkunde. Acute pijn is beperkt in duur en meestal is er een duidelijk verband tussen de pijn en de weefselbeschadiging. Bij het begin van de behandeling kan de afname van de pijn worden verwacht en een tijdsduur worden voorspeld. Acute pijn heeft meestal een vast te stellen relatie in tijd en qua oorzaak met een ongeval of een ziekte. Hij verdwijnt binnen een te verwachten genezingsperiode.

De link tussen acute en chronische pijn wordt steeds meer gelegd. Om die reden wordt chronische pijn steeds vaker ‘**persisterende pijn**’ genoemd.

### 1.2.2. Chronische pijn

Chronische pijn wordt omschreven als een ‘pijn zonder ogenschijnlijke biologische waarde die langer duurt dan de normale genezingsstijd van het weefsel’ wat meestal genomen wordt rond de 3 maanden. Meer en meer wordt aangenomen dat acute en chronische pijn kunnen deel uitmaken van een continuüm eerder dan ze alleen te zien als afzonderlijke entiteiten.

De oorsprong van de pijn maakt een onderverdeling mogelijk in **nociceptieve pijn** die ontstaat door beschadiging van weefsels zoals de huid, de spieren, het bot, de viscera, of **neuropathische pijn** die ontstaat door een primaire laesie of een dysfunctie van het zenuwstelsel. Naast deze twee wordt een derde entiteit beschreven die evolueert van nociceptieve pijn naar sympathisch gemedieerde neuropathische pijn: de complexe regionale pijnsyndromen.

Wanneer pijn langer duurt dan 3 maanden of langer dan verwacht wordt voor de genezing van het acute probleem, dan wordt de ervaring complex. Vaak komen dan psychologische fenomenen aan bod zoals klachten van slechte slaapkwaliteit, vermoeidheid, depressie of concentratiestoornissen. Psychosociale fenomenen kunnen een belangrijke rol spelen in de hardnekkigheid, de persistentie van pijn. Chronische pijn moet daarom altijd bestudeerd worden in een biopsychosociaal kader. Chronische pijn is een complex, wijd verspreid en schadelijk probleem dat ongeveer 20% van de Europese bevolking treft.

Chronische pijn komt het meeste voor bij personen van middelbare leeftijd en is prevalenter bij vrouwen dan bij mannen. Chronische pijn is een van de belangrijkste redenen om medische hulp te zoeken. Chronische pijn mag daarom beschouwd worden als een majeur probleem voor de volksgezondheid, het reduceert de levenskwaliteit en heeft belangrijke economische implicaties.

### Acute versus chronische pijn

	<b>Acute pijn</b> Symptoom	<b>Chronische pijn</b> Syndroom
<b>Biologisch doel</b>	Nuttig, beschermend	Zinloos, destructief
<b>Oorzakelijk mechanisme</b>	Unifactorieel	Multifactorieel
<b>Gedrag</b>	Reactioneel	Gewenning, onderhoud
<b>Affectieve component</b>	Angst	Depressie
<b>Therapeutisch doel</b>	Curatief	Heraanpassing

### 1.3. Meting van pijn

Pijnbeheersing is gericht op het verminderen of wegnemen van de pijn.

Enkele evaluatieschalen voor pijn:

Men toont aan de patiënt een meetlatje waarop een verdeling van 0 tot 10 is aangebracht, waarbij 0 overeenkomt met geen pijn en 10 met de meest ondraaglijke pijn die een patiënt zich kan voorstellen. De patiënt verplaatst de cursor en de zorgverstrekker ziet het cijfer dat overeenstemt met de evaluatie van de patiënt. Dit noemt men de Visueel Analoge Schaal.

Om het pijnniveau van verschillende patiënten te vergelijken, heeft deze schaal duidelijk geen enkel nut, maar ze is wel waardevol voor de evaluatie van pijn van EEN INDIVIDUELE patiënt.

Men kan ook een schaal met gezichtjes gebruiken:

## PAIN ASSESSMENT RULER



0

No Pain



1

**Mild Pain**  
annoying, nagging



2

**Discomforting**  
troublesome, nauseating  
grueling, numbing



3

**Distressing**  
miserable, agonizing  
gnawing



4

**Intense**  
dreadful, horrible, vicious  
cramping



5

**Excruciating**  
unbearable, torturing  
crushing, tearing

Een uitgebreidere schaal met de naam « Doloplus » is een gedragsmatige pijnbeoordelingsschaal voor ouderen die problemen met verbale communicatie hebben. Zie <http://www.doloplus.com/>. Ook deze schaal is individueel gebonden.

## 2. ANTWOORDEN OP DE VRAGEN

**Vraag :** *Kunnen de resultaten van studies die betrekking hebben op een bepaald type van neuropathische pijn geëxtrapoleerd worden naar andere types van neuropathische pijn?*

**Antwoord:** Neen

Neuropathische pijn is een complex geheel. De doeltreffendheid van de beschikbare farmacologische behandelingen werd voornamelijk onderzocht in welomschreven patiëntenpopulaties en het extrapoleren van de bekomen resultaten naar de dagelijkse praktijk blijft moeilijk. Een uitgebreide patiënten-work-out bestaande uit anamnese, klinische zeer gerichte onderzoeken en het gebruik van de gevalideerde meetinstrumenten, geeft een goede aanwijzing over het belang van de neuropathische component in het pijnsyndroom. Bij een overwegend neuropathische pijn, zal de farmacologische behandeling gestart worden met tricyclische antidepressiva (TCA), indien er contra-indicaties of teveel bijwerkingen zijn, kan overgegaan worden naar de nieuwere anti-epileptica. De rol van de analgetica mag zeker bij mengvormen niet over het hoofd gezien worden. Toch moet ook hier een waarschuwing geformuleerd worden over de mogelijke interactie tussen de verschillende middelen. Een geleidelijke aanpassing van de dosering van de typische middelen voor neuropathische pijn, tot een voldoende effect bereikt wordt of verder opdoseren onmogelijk wordt omwille van de bijwerkingen, naast een voldoende lange behandeling met de juiste dosering alvorens over te schakelen naar andere middelen of een combinatietherapie te starten, is van kapitaal belang. Wanneer een combinatietherapie nodig blijkt, moet zoveel mogelijk ernaar gestreefd worden om deze zo eenvoudig mogelijk te houden, dit wil zeggen, liefst slechts twee therapeutische klassen en binnen een therapeutische klasse wordt slechts één molecule bij dezelfde patiënt toegediend. Er moet voor gepleit worden dat patiënten die behandeld worden voor neuropathische pijn zeer regelmatig geëvalueerd worden, zeker tijdens de opstartfase van nieuwe medicatie teneinde een correct titratieschema na te streven. Voor iedere neuropathische pijn is wel een geschikt middel te vinden, maar dit vraagt van de behandelaar een specifieke kennis en kunde.

**Vraag :** *Wat is de klinische relevantie van de pijnladder en andere behandelingsstrategieën in de aanpak van acute en chronische pijn?*

### 1. Klinische relevantie van de pijnladder

De Wereld Gezondheidsorganisatie (WGO) heeft in 1986 een “pijnschaal” opgesteld voor een adequaat en rationeel gebruik van analgetica in de oncologie. De eenvoud

van de WGO-schaal leidde tot de algemene toepassing ervan op de behandeling van elke chronische pijn, zowel kankerpijn als niet-kankerpijn. Deze schaal wordt momenteel erkend in meer dan 26 landen in de hele wereld. De aanbevelingen van de WGO pleiten voor het gebruik van specifieke geneesmiddelen in adequate doses en op regelmatige tijdstippen en kaderen in een therapeutische logica die berust op drie principes:

- Het “pijnsymptoom” evalueren door aandachtig naar de patiënt te luisteren;
- Een therapeutisch doel vooropstellen door een realistische kijk op de situatie, waarbij men niet dadelijk het hele chronische pijnbeeld mag willen corrigeren;
- Een beleid van pijnverlichting volgen met toepassing van een therapeutische logica, gebruik makend van een beperkt aantal analgetica, gerangschikt volgens drie opeenvolgende niveaus.

Eerste niveau: “Behandeling van lichte tot matige pijn”. Deze pijn wordt behandeld met niet-opioïde analgetica. Paracetamol wordt aanbevolen als eerstelijns analgeticum: paracetamol wordt erkend als een efficiënt analgeticum dat in vergelijking met de andere analgetica van het eerste niveau weinig bijwerkingen veroorzaakt.

Tweede niveau: “Behandeling van matige tot hevige pijn”. Dergelijke pijn vereist behandeling met zwakke (“lichte”) opiaten in combinatie met een niet-opioïd analgeticum van het eerste niveau. De combinatie van twee analgetica, waarvan de werkingsmechanismen elkaar aanvullen, is immers efficiënter dan dezelfde analgetica afzonderlijk te gebruiken.

Derde niveau: “Behandeling van hevige tot zeer hevige pijn”. Dit vereist het gebruik van krachtige opioïden. De standaard voor deze groep is het opiaat morfine. Krachtige opiaten (opgepast opiaten is geen synoniem voor opioïden) of synthetische opioïden, alleen of in combinatie met niet-opioïde analgetica van niveau 1, zijn aangewezen als alle andere behandelingen ontoereikend zijn.

Tot op heden is nog altijd voldoende relevantie voor het gebruik van deze pijnladder.

Uit de klinische praktijk kan men nog de volgende aanbevelingen maken:

- a) Bij niet-kwaadaardige chronische pijnsyndromen is het niet altijd noodzakelijk om met stap 3 van de pijnladder te beginnen. De medicaties van stap 1 zijn goede perifere en centrale pijnstillers die een goed resultaat kunnen hebben.
- b) Het is zeer belangrijk zich te realiseren dat het geven van pijnmedicatie “zo nodig” niet toereikend en ook niet wenselijk is.
- c) Men bereikt betere resultaten door een basismedicatie met een niet-opioïd analgeticum te associëren met narcotische analgetica op geleide van de pijnintensiteit die de patiënt ervaart.



- d) Voor het opvangen van procedurele pijn (wondverbanden, bronchoscopie, enz.) dient men een extra medicatie toe te dienen, waarbij men rekening moet houden met de tijd nodig om specifieke piekconcentraties in het bloed te bereiken.
- e) Co-analgetica, medicaties die geen antinociceptieve werking hebben, maar het analgetisch effect van pijnstillers versterken, zijn soms noodzakelijk. Antidepressiva, en dan vooral de tricyclische, en centrale antihypertensiva versterken de analgesie bij neuropathische pijn. Relaxantia kunnen nuttig zijn wanneer de patiënt spiercontracturen heeft. Intraveneuze toediening van lokale anesthetica (bijv. lidocaïne) geeft een aantal dagen pijnverlichting. Antihistaminica hebben een sederend en jeukverminderend effect. Anxiolytica kunnen nuttig zijn bij angstige en gespannen patiënten. Een slaapmiddel kan ervoor zorgen dat de patiënt een rustige nacht heeft.

## 2. Andere behandelingsstrategieën in de aanpak van acute en chronische pijn?

Tot op heden is weinig evidentie voor andere modellen.

De jury wil hier wel een voorbeeld vermelden van een strategie van "preventieve pijnmedicatie" waarvoor in de acute heilkunde bewijskracht bestaat en dat in de toekomst mogelijk een rol kan spelen in de evoluerende pijnbenadering.

### ***Vraag : Wat is de rol van andere klassen van geneesmiddelen (co-analgetica of adjuvantia) dan pijnstillers in de behandeling van de verschillende pijnsyndromen?***

Adjuvantia zijn geen analgetica in de strikte farmacologische zin, maar kunnen significant bijdragen tot de pijnverlichting en dit zowel in mono- of combinatietherapie. Ze zijn bijzonder bruikbaar voor "opioïd-ongevoelige pijn", voornamelijk neuropathische pijn (niet-nociceptieve pijn).

#### 1. Antidepressiva

Het analgetisch effect van antidepressiva treedt bij lagere doses op dan het antidepressief effect. Binnen de TCA's maakt men onderscheid in tertiaire amines (amitriptyline, imipramine, doxepine en clomipramine) en secundaire amines (nortriptyline, desipramine).

Antidepressiva werden niet meer apart besproken en onderzocht, wegens reeds behandeld in de vorige consensusvergadering "Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen".

Uit de literatuur blijkt dat:

- TCA's werkzaam zijn bij neuropathische pijn. (NBK Ia) Er bestaan zowel gegevens voor diabetische polyneuropathie als voor postherpetische neuralgie en aangezichtspijn. De NNT's liggen gemiddeld tussen 2 en 3. De TCA's hebben bij de behandeling van neuropathische pijn een lagere NNT dan opioïden en anti-epileptica (NBK Ia).
- er de meeste evidentie bestaat voor amitriptyline.
- SSRI's minder effectief zijn dan TCA's. (NBK Ia)
- TCA's het middel van eerste keuze zijn, met name amitriptyline.
- bijwerkingen (sedatie, anticholinerge effecten) het gebruik van TCA's kan beperken (NNH rond 15). (NBK Ib)

Bij de nieuwere antidepressiva zouden de SNRI's effectievere analgetica zijn dan de SSRI's, maar er zijn onvoldoende studies beschikbaar om hierover een uitspraak te doen. (NBK IV)

## 2. Anti-epileptica

Voor de behandeling van acute pijn zijn weinig tot geen gegevens bekend over het gebruik van de anti-epileptica. In één richtlijn wordt vermeld dat de toediening van gabapentine een substantiële vermindering geeft van de postoperatieve pijn en de nood aan andere analgetica doet afnemen. (NBK Ib)

Anti-epileptica zijn effectief voor het behandelen van chronische neuropathische pijn (NBK Ia).

Over carbamazepine en gabapentine zijn de meeste literatuurgegevens beschikbaar. **Carbamazepine** is in België enkel geregistreerd voor trigeminusneuralgie en glossopharyngeusneuralgie, maar is ook onderzocht voor diabetische neuropathie.

Uit de literatuur blijkt dat:

- carbamazepine effectief is voor de behandeling van diabetische neuropathie en trigeminusneuralgie met een NNT tussen 2 en 3,5 (NBK Ia).
- er maar één placebogecontroleerde studie is die het effect van carbamazepine bij postherpetische neuralgie onderzocht heeft, waaruit geen significant effect naar voren kwam. Ook bij post-CVA-pijn bleek carbamazepine volgens één placebogecontroleerde studie niet significant effectief. (NBK Ib)

**Gabapentine** is in België onder andere geregistreerd voor diabetische neuropathie en postherpetische neuropathie.

Uit de literatuur blijkt dat:

- gabapentine effectief is in het verminderen van de pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie. (NBK Ia) De NNT ligt tussen 3 en 5.
- gabapentine niet onderzocht is bij trigeminusneuralgie.
- gabapentine effectief is in het verminderen van de pijn bij postherpetische neuralgie met een NNT tussen 3,7 en 6. (NBK Ia)
- gabapentine ook effectief is voor de behandeling van fantoompijnen. (NBK Ia)

Er bestaat onvoldoende evidentie voor het gebruik van **oxcarbamazepine**.

**Fenytoïne** is effectief voor de behandeling van diabetische neuropathie (NBK Ia) maar is niet onderzocht voor de behandeling van pijn ten gevolge van trigeminusneuralgie en postherpetische neuralgie.

**Pregabaline** geeft gelijkaardige resultaten als gabapentine (NBK Ia) maar is minder onderzocht in studies.

**Natriumvalproaat** is enkel onderzocht voor diabetische neuropathie. Het gaat om kleine en tegenstrijdige studies; er zijn aanwijzingen dat natriumvalproaat effectief is in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie (NBK III).

Voor **valproïnezuur** zijn geen data beschikbaar.

Ook voor **lamotrigine** zijn de data beperkt. Lamotrigine is niet onderzocht voor postherpetische neuralgie. De NNT van lamotrigine bij diabetische neuropathie is 4 (NBK Ib) en bedraagt 2,1 bij trigeminusneuralgie (NBK Ib).

**Topiramaat** toont tegenstrijdige resultaten en bovendien verlieten veel personen de studies omwille van bijwerkingen.

**Besluit:** TCA blijven de eerste keuze, anti-epileptica zijn een alternatief voor TCA's wanneer er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van TCA's. (graad van aanbeveling A). De jury merkt op dat de evidentie van de anti-epileptica zeer verschillend en eerder beperkt is.

### 3. Andere

Topische anaesthetica en capsaiïne hebben een ongekende effectiviteit bij de behandeling van pijn (Geen besluit mogelijk).

**NB:** De in België geregistreerde indicaties van anti-epileptica met betrekking tot chronische pijn:

Carbamazepine	trigeminusneuralgie en idiopathische glossopharyngeus-neuralgie.
Gabapentine	diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie.
Oxcarbamazepine	/
Fenytoïne	trigeminusneuralgie wordt vermeld bij Epanutin® (ook toegevoegd: hoewel fenytoïne in deze indicatie geen eerstekeuzebehandeling is).
Pregabaline	perifere neuropathische pijn.
Natriumvalproaat	/
Lamotrigine	/
Valproïnezuur	/
Topiramaat	/

#### ***Vraag : Zijn er specifieke aspecten in de fysiologie, evaluatie en behandeling van pijn bij bejaarden?***

Zo ongeveer alles wat bekend is over de behandeling van pijn, gaat voor ouderen niet op. Het onderzoek waarop behandelingen zijn gebaseerd, is namelijk uitgevoerd bij mensen jonger dan 65 jaar. Heel wat studies excluseren 80-plussers. Hoewel pijn bij ouderen een belangrijk probleem is, zijn hierover nauwelijks klinische studies gevoerd en bijgevolg bestaan er slechts weinig systematische reviews. In de literatuur wordt de prevalentie van pijn in de rusthuizen in Nederland op 68% geschat. Er bestaan nochtans veel literaire reviews, maar zonder feitelijke gegevens. De gebruikte methode is vaak onnauwkeurig. Correcte evaluatie en kwantificatie ontbreekt. De jury beseft dat dit zeer moeilijk is (zie inleiding).

De prevalentie van acute pijn zal niet anders zijn als bij de jongere personen, maar het voorkomen van aanhoudende pijn is bij de 71 tot 80-jarigen, vier maal groter dan bij de personen tussen 18 en 30 jaar. Degeneratieve gewrichtsaandoeningen zijn daarvan de grootste oorzaak .

Farmacokinetische veranderingen zijn te wijten aan de verandering in de cardiale output, hepatische functie, renale functie en proteïnebinding. De farmacodynamische veranderingen zijn dikwijls een individuele respons ten aanzien van medicatie.

## 1. Paracetamol

Dit blijft de eerste keuze bij behandeling van acute of chronische pijn. Het is ook de eerste keuze bij artrose bij bejaarden. De dosering is 0,5 g tot 1 g om de 4 uur à 6 uur, met een maximum van 3 g. Bij chronisch gebruik raadt men aan de dosis van 2,5 g per dag niet te overschrijden.

Goed: in combinatie met morfine heeft het een 15 tot 25% morfinesparend effect.

## 2. NSAID

Het is aangewezen om bij een oudere populatie spaarzaam om te springen met NSAID.

Bij acute pijn zouden NSAID wat werkzamer zijn dan paracetamol (1000 mg), acetylsalicylzuur (650 mg) en zwakkere opioïden zoals tramadol (100 mg) en codeïne (60 mg). Hierbij scoren diclofenac (50 mg) en ibuprofen (400 mg) nagenoeg gelijk.

De werkzaamheid en het risico van neveneffecten van NSAID is dosisafhankelijk. In praktijk wordt gestreefd naar de laagste effectieve dosis.

Belangrijke ongewenste effecten, zeker bij de ouderen, zijn het uitlokken van hartfalen, het ontwikkelen van hypertensie en renale stoornissen.

## 3. Narcotische analgetica

### Codeïne, dihydrocodeïne

Het grootste nadeel van codeïne is zijn constiperende eigenschap waardoor het erg gelimiteerd is bij bejaarden.

### Dextropropoxyfeen

Geen plaats meer in de behandeling van pijn.

### Pethidine

Geen plaats meer in de behandeling van pijn.

### Tramadol

Dit is een atypisch centraal werkend analgeticum met een gecombineerde zij het lage affiniteit voor de opioïdreceptoren en een monaminergisch aspect met verhoogde serotonine vrijmaking en het remmen van de noradrenaline reuptake. Het heeft een grote biologische beschikbaarheid. Niettegenstaande tramadol als een zwak opioïd wordt gerangschikt, kan het werkzaam zijn bij ernstige pijn met minder constipatie dan morfine. Het geeft geen belangrijke ademhalingsdepressie, maar nausea en braken komen toch in 30 à 40% van de

gevallen voor. De maximale dosis ligt rond de 7 mg per kg. Bij nierlijden wordt de dosis gehalveerd.

### **Buprenorfine**

Bestaat als oromucosale tablet en in transdermale vorm. Over het algemeen wordt een lagere dosis aangeraden.

### **Morfine**

Morfine is het voorkeurspreparaat onder de sterke opioïde geneesmiddelen. Morfine wordt oraal goed geabsorbeerd maar sterk geëxtraheerd door de lever vandaar dat de biologische beschikbaarheid vermindert tot 20 – 30%, met een grote interindividuele variabiliteit. Bij leverinsufficiëntie moet de dosis daarom worden verlaagd. Morfine wordt gemetaboliseerd tot morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G). M6G is sterk analgetisch en wordt renaal geklaard. Hierdoor moet de dosis worden vermindert bij nierinsufficiëntie.

Bij de bejaarde ziet men duidelijk een verhoogde initiële en maximale concentratie na toediening. Bovendien vermijdt men best een verhoging van de dosis gedurende de eerste drie à vier toedieningen omwille van het werkzame metaboliet M6G. De startdosis 2,5 à 5 mg per gift om de 6 uur, is lager dan bij de jonge volwassene.

### **Oxycodon**

Oxycodon is een krachtig semisynthetisch opioïd werkend op de mu- en kappa-receptoren. De structuur is verwant met morfine, maar heeft een betere orale biologische beschikbaarheid (60%). Het vertoont niet het probleem van accumulatie van werkzame metabolieten bij nierlijden en men stelt dat het effectiever is voor neuropatische pijn dan morfine (NNT van 2,5 wat vergelijkbaar is met de tricyclische antidepressiva). Het kan dienen voor matige tot ernstige, ook viscerale, pijn, meestal in combinatie met paracetamol. Het geeft minder kans op hallucinaties.

Het kent wereldwijd en vooral in het Verenigd Koninkrijk, een wijdverbreid gebruik, ook bij bejaarden.

### **Hydromorfon**

Hydromorfon is een semisynthetisch opioïd welke een effectief alternatief is voor morfine. Het geeft minder nausea, pruritus en sedatie dan morfine. Alhoewel 10% wordt omgezet naar hydromorfon-3-glucuronide wat neurotoxiciteit veroorzaakt.

### **Fentanyl**

Transdermale klevers vormen een alternatieve route dan de orale toediening. 92% van de transdermaal afgegeven dosis bereikt de systemische circulatie. Vele patiënten verkiezen de fentanylklevers boven de orale morfine omwille van minder constipatie en mentale verwarring.

Er bestaat een brede interindividuele variatie in de farmacokinetiek. Daarom kunnen tabellen die verspreid worden om de omrekening te maken voor een opioïd-rotatie enkel gebruikt worden als richtlijn maar is interindividuele titratie van fentanyl daarom vereist. Fentanyl is een veiliger opioïd in geval van nierlijden omdat de renaal geëxcreteerde metabolieten weinig farmacologisch effect hebben. Fentanyl heeft een sterke eiwitbinding (85%).

### **Methadon**

Het wordt het best niet als eerste keuze gebruikt bij bejaarden. Het heeft een lang en onvoorspelbaar half leven (15 – 120 uur) en “steady state” concentraties worden niet bekomen binnen de 10 dagen.

### ***Vraag : Paracetamol en combinaties bij kinderen en bij volwassenen:***

- Wat is de plaats van paracetamol: doelmatigheid, veiligheid, dosering, bijwerkingen, indicaties?***
- Welke combinaties zijn effectief en veilig?***

### **1. Paracetamol bij volwassenen**

Paracetamol is een doeltreffend analgeticum. (NBK Ia)

#### Paracetamol – doseringen :

Oraal → 500 mg à 1 g tot eventueel 4 x per dag.

Parenteraal → tot 4 x 1 g per dag met een interval van minimum 4 uur tussen twee toedieningen.

#### Paracetamol – bijwerkingen :

In therapeutische dosering treden weinig bijwerkingen op.

Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus. Hepatocellulaire toxiciteit met icterus en soms fatale necrose bij overdosering, dikwijls slechts 24 à 48 uur na massale ingestie.

Bij volwassenen zijn problemen te verwachten **vanaf een inname van 10 g**.

Soms wordt reeds toxiciteit gezien vanaf lagere hoeveelheden, bijvoorbeeld bij ondervoeding of na langdurig vasten (gebrek aan glutathion), bij alcoholici, bij leverlijden of bij het gebruik van CYP2E1 induceerders (isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, zidovudine).

#### Paracetamol – interacties:

Versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses. Paracetamol blijft echter het analgeticum en antipyreticum van eerste keuze bij patiënten die een behandeling met anticoagulantia volgen, maar het is voorzichtiger om de INR op te volgen.

### Paracetamol – indicaties:

Paracetamol is werkzaam:

- Voor de verlichting van **acute pijn** (na tandextractie, postoperatieve pijn en postpartum pijn).
- Voor de verlichting van **chronische pijn** in het bijzonder bij artrose. In dat geval was de vermindering van de pijn met paracetamol vergelijkbaar met het effect van NSAID.

Wat **neuropathische pijn** betreft:

Het gebrek aan bewijzen afkomstig uit RCT's laten ons niet toe besluiten te nemen over de werkzaamheid van de niet anti-epileptica bij de behandeling van neuropathische pijn.

### Aandachtspunten:

Omdat de absorptie van paracetamol via rectale weg langzamer gebeurt, is het aan te bevelen een **dubbele dosis** te geven, maar **de toedieningsfrequentie te halveren**.

## 2. Paracetamol – combinaties bij volwassenen

### Paracetamol + codeïne

De combinatie paracetamol + codeïne 60 mg is doeltreffender dan paracetamol in monotherapie. De vermindering van de pijn is echter maar toegenomen met 5% en ten koste van een toename van de bijwerkingen (duizeligheid, slaperigheid).

### Paracetamol + tramadol

Geen gegevens.

### Paracetamol + NSAID

De combinatie paracetamol en NSAID's is doeltreffend (NBK Ia); het analgetische effect van de verschillende NSAID's is vergelijkbaar (NBK Ia).

### Paracetamol + Cafeïne

Geen gegevens.

<b>Besluit van de analyse van de literatuur:</b>	
Paracetamol is werkzaam bij acute, postoperatieve en chronische (artrose) pijn	NBK Ia
De combinatie paracetamol + codeïne 60 mg is doeltreffender dan paracetamol monotherapie	NBK Ia
De combinatie paracetamol en NSAID's is doeltreffend	NBK Ia
Paracetamol is een eerstekeuzemiddel bij de behandeling van lichte tot matige pijn bij oudere personen	NBK IIa



### 3. Paracetamol bij kinderen

Paracetamol is doeltreffend en zonder risico bij de behandeling van lichte tot matige pijn (NBK Ia). Het vermindert de nood aan opioïden bij postoperatieve pijn.

Bij de dosering van paracetamol moet rekening worden gehouden met de leeftijd, het gewicht, de duur van de behandeling en de toedieningsweg.

#### Dosering :

Via orale weg: 10 à 15 mg/kg tot 4 x per dag (biologische beschikbaarheid van quasi 100%).

Na rectale toediening is die biologische beschikbaarheid lager en wisselvalliger (50, range 24 – 98%).

#### Bijwerkingen:

- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus.
- Hepatocellulaire toxiciteit met icterus en soms fatale necrose bij overdosering, dikwijls slechts 24 à 48 uur na massale ingestie.
- Toxische metabolieten worden aangemaakt wanneer de eliminatiecapaciteit overschreden wordt. Aangezien de toxische metabolieten via een specifiek cytochroom (CYP2E1) aangemaakt worden, zullen ook geneesmiddelen die de cytochroomactiviteit (bijv. rifampicine, difantoïne) stimuleren, het risico op toxiciteit verhogen. Naast de toxische effecten van eenmalig inname, meestal in het kader van suïcide poging, is er eveneens een risico op toxiciteit bij herhaalde inname.

#### Alternatieven - Combinaties :

Bij kinderen kan **acetylsalicylzuur** het risico op het syndroom van Rye verhogen bij kinderen die leiden aan virale infecties (influenza, waterpokken), en het gebruik bij deze leeftijdscategorie wordt afgeraden, behalve voor enkele specifieke indicaties.

Bij de behandeling van koorts en pijn was de werkzaamheid van **ibuprofen** (bij een dosis van 4-10 mg/kg) vergelijkbaar met die van paracetamol (7-15 mg/kg) 2 uur na toediening. De bijwerkingen zijn dezelfde als bij placebo.

De jury beschikt over onvoldoende gegevens om uit deze studie de frequentie van toediening en de precieze indicatie af te leiden. De jury drukt zijn bezorgdheid uit over de mogelijke neveneffecten van ibuprofen en vindt dat paracetamol de eerste keuze blijft voor de behandeling van pijn bij kinderen.

#### Werkzaamheid van de symptomatische behandeling van pijn: besluiten

Besluit van de analyse van de literatuur:

- paracetamol is werkzaam bij lichte tot vrij ernstige pijn (NBK Ia)
- het effect van codeïne varieert sterk bij kinderen
- aspirine moet worden vermeden (NBK IV)
- De jury beschikt over onvoldoende gegevens om uit deze studie de frequentie van toediening en de precieze indicatie af te leiden. De jury drukt zijn bezorgdheid uit over de

mogelijke neveneffecten van ibuprofen en vindt dat paracetamol de eerste keuze blijft voor de behandeling van pijn bij kinderen.

**Vraag :** *Wat is de plaats van de sterke opioïden (opiumalkaloïden en synthetische derivaten): doelmatigheid, veiligheid, dosering, bijwerkingen, indicaties?*

## 1. Sterke opioïden

Morfine is het referentiemiddel

Fentanyl

Hydromorfon

Methadon

Oxycodon

Piritramide

Buprenorfine: sommige auteurs klasseren dit middel bij de zwakke opioïden, andere bij de sterke opioïden. In de praktijk kan men veronderstellen dat de overgang van de ene naar de andere categorie afhankelijk is van de dosis.

De opiaatagonisten zijn meestal zeer doeltreffende analgetica. Morfine heeft dus een uiterst belangrijke rol bij kankerpijnbeheersing. Meer dan 80% van kankerpatiënten die ernstig pijn lijden, reageert goed op morfine.

De toediening van sterke opioïden (morfine, hydromorfon, oxycodon, fentanyl, methadon) laat niet altijd toe om de doelstellingen van autonomie, pijnbeheersing en verhoging van activiteiten te bereiken: in sommige gevallen kunnen de opioïden de cognitieve prestaties die door de intensiteit van de pijn verstoord werden, verbeteren maar in andere gevallen gaat de vermindering van de pijn samen met bijwerkingen die niet aanvaardbaar zijn voor een behandeling op lange termijn: slaperigheid, duizeligheid, moeheid.

## 2. Werking van opioïden

Opioïden, met morfine als prototype, werken door binding met verschillende soorten opiaatreceptoren. De meest bekende opiaatreceptoren zijn de mu-, delta-, kappa- en sigma-receptoren ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  en  $\sigma$ ).

Naargelang de criteria onderscheiden we:

De opiaatagonisten: opiumalkaloïden (bijv. morfine, codeïne)

De synthetische opiaatagonisten (bijv. fentanyl)

De partiële agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, pentazocine).

### 3. Voornaamste bijwerkingen

- **Constipatie (systematisch preventief bestrijden).**
- Sedatie en respiratoire depressie, vooral bij hoge doses.
- Bradypneu
- Misselijkheid en braken met krachtige analgetica, vooral in het begin van de behandeling.
- Myosis is, in acute toestand, een teken van overdosering; bij chronisch gebruik is het een teken van impregnatie en niet van overdosering.
- Orthostatische hypotensie.
- Euforie.
- Zweten.
- Pylorus spasme, contractie van de galwegen en van de sphincter van Oddi.

### 4. Afhankelijkheid en tolerantie

Het gebruik van opiaatagonisten kan tolerantie veroorzaken.

Omdat opiaatagonisten nog maar recent in de algemene geneeskunde worden gebruikt, is het aan te raden om eerst enige ervaring op te doen met een of twee preparaten. De verschillende toedieningsvormen (oraal, rectaal en parenteraal) maken van morfine het eerstekeuzemiddel. De beperkte werkingsduur laat toe om de dosis geleidelijk te verhogen overeenkomstig het analgetisch effect.

### 5. Toedieningswijze van opiaten

Orale toediening blijft voorkeur genieten.

Indien orale toediening onmogelijk is door problemen met het slikken, misselijkheid, braken of intestinale obstructie, kan een beroep worden gedaan op rectale of transdermale (fentanyl), sublinguale (buprenorfine), subcutane, intraveneuze of epidurale toediening.

Rectale toediening geeft een wisselende en onregelmatige absorptie: de biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar met orale toediening. In vergelijking met orale toediening, werkt intraveneus, intramusculair of subcutaan toegediende morfine sneller, bereikt vlugger de piekconcentratiewaarde en heeft een kortere werkingsduur. Door de hogere biologische beschikbaarheid is de benodigde dosis lager dan bij orale of rectale toediening: de verhouding is 1 op 6 bij incidenteel gebruik, 1 op 3 bij chronisch gebruik en ongeveer 1 op 2 via subcutane weg.

Met fentanyl werden de meeste studies uitgevoerd. Er moet echter op basis van de farmacokinetiek worden besloten dat transdermale toediening niet van toepassing is bij de behandeling van acute pijn.

## 6. Starten met een behandeling met sterke opioïden

Als startdosis kan men elke vier uur 5 à 10 mg toedienen van een morfinepreparaat met directe werking via orale weg (tablet of vloeistof) of rectaal om de vier uur, gevolgd door **dosisitratie**. Zodra een aangepaste pijnstillende werking wordt verkregen, is het mogelijk om over te stappen op een vorm met verlengde afgifte: tabletten met verlengde afgifte elke 12 uur of capsules/granules met verlengde afgifte elke 24 uur. In de realiteit lijkt het eenvoudiger (en zo gebeurt het spijtig genoeg ook meestal) om onmiddellijk te starten met een preparaat met verlengde afgifte van 20-30 mg 2 maal per dag. Dit wordt afgeraden omwille van de individuele noodzakelijke dosisbepaling.

De andere opiaatagonisten bieden geen voordeel vergeleken met morfine (alle toedieningsvormen).

## 7. Overschakelen op of toevoegen van een krachtige opiaatagonist

Om over te schakelen van een zwak opioïd op een sterk opioïd moet men rekening houden met de **conversiefactor** tussen morfine en de beoogde middelen:

Codeïne :1/10

Tramadol : 1/5

Deze conversieregel geldt voor morfine dat een zuivere en volledige agonist is. Voor partiële agonisten en gemengde agonisten (agonisten – antagonist) is het nodig om steeds opnieuw de overdracht naar morfine te maken voor de conversie.

## 8. Zwangerschap en borstvoeding

De morfineachtige analgetica kunnen aanleiding geven tot depressie van het centrale zenuwstelsel bij de foetus.

Morfineachtige analgetica kunnen leiden tot respiratoire depressie en ontwenningverschijnselen bij pasgeborenen.

## 9. Niveaus van bewijskracht op basis van de literatuur

<b>Besluit van de analyse van de literatuur:</b>	
Opioïden zijn doeltreffend bij de symptomatische behandeling van postoperatieve en chronische pijn	NBK Ia
Opioïden zijn doeltreffend bij de symptomatische behandeling van neuropathische pijn	Geen besluit mogelijk
Bij niet reageren op paracetamol of op de combinatie paracetamol en NSAID is toevoeging van codeïne doeltreffend bij acute pijn, postoperatieve pijn en chronische pijn	NBK Ia
Opioïden veroorzaken niet meer bijwerkingen dan niet-opioïden	NBK Ia
Opioïden veroorzaken niet meer congenitale afwijkingen	Geen besluit mogelijk
Bij kinderen varieert het effect van codeïne sterk	NBK Ib
Bij oudere personen zijn opioïden van het type mu-agonist (morfine, hydromorfon, fentanyl, oxycodon) de eerstekeuzemiddelen	Geen besluit mogelijk
Er bestaat weinig duidelijkheid over de doeltreffendheid van de verschillende galenische vormen	Geen besluit mogelijk
Opioïden moeten op basis van de grote interindividuele variabiliteit (factor 10 binnen elke leeftijdscategorie) getitreerd worden op basis van het analgetisch effect en het optreden van bijwerkingen	NBK IV

### *Vraag : Is er een rol voor de sterke opioïden bij neuropathische pijn?*

Het is geweten dat neuropathische pijn slecht reageert op opiaten en vaak moet men beroep doen op andere klassen van geneesmiddelen.

### *Vraag : Sterke opioïden: Wat is de plaats van transdermale vormen buiten kankerpijn?*

Transdermale vormen hebben geen plaats in de behandeling van acute of postoperatieve pijn. Ze nemen een gelijkaardige plaats in als de andere opioïden bij de behandeling van **‘stabiele’ chronische pijn** als standaardbehandeling van persistente pijn die gevoelig is voor opiaten.

Omwille van de **individuele variaties** moet rekening gehouden worden met een aantal factoren, zoals gewicht, die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden. We wijzen hierbij nog eens op het belang van dosistitratie.

Voor fentanyl en buprenorfine is de toediening van tussentijdse doses morfine mogelijk om perioden van incidentele pijn onder controle te houden.

Op lange termijn kunnen allergieproblemen of huidreacties optreden waardoor stopzetten van de behandeling nodig is. Excessieve absorpties werden beschreven als gevolg van de verhoging van de algehele of lokale temperatuur.

***Vraag : Sterke opioïden: Is er evidentie voor sequentieel gebruik (opioïd-rotatie) tussen verschillende moleculen?***

Rotatie van opiaten werd in verschillende rapporten, vooral in verband met kankerpijn, bestudeerd. De voornaamste redenen voor verandering zijn het verlies aan doeltreffendheid ondanks dosisverhoging of het optreden van niet controleerbare bijwerkingen. Geen enkele studie (RCT) heeft het nut ervan werkelijk evident gemaakt want de beschrijvingen behoorden eerder tot de casusbeschrijvingen dan tot de gecontroleerde studies. Geen enkele predictieve factor over de doeltreffendheid van de ene molecule vergeleken met een ander, kon worden vastgesteld.

Bij chronische niet-kankerpijn werden ook reeksen gepubliceerd: bijvoorbeeld : 42 patiënten met chronische pijn hadden baat bij een rotatie van morfine naar buprenorfine met een tevredenheidspercentage van 5 à 76%. Er werden 11% huidreacties vastgesteld.

In de praktijk is het zo dat indien een opioïde onvoldoende voordelen biedt of indien de bijwerkingen te ernstig zijn, dan kan verandering van middel een oplossing bieden.

**Conversiefactoren**

<i>Werkzaam bestanddeel</i>	<i>IV Conversiefactor</i>	<i>PO Conversiefactor</i>
Morfine	10 mg	30 mg
Fentanyl	0,2 mg (200 mcg)	
Hydromorfon	2 mg	8 mg
Methadon	10 mg	20 mg
Oxycodon		30 mg
Oxymorfon	1 mg	
Codeïne	75 mg	130 mg
Hydrocodon		30 mg
Propoxyfeen		60 mg
Buprenorfine	0,4 mg	

**Vraag : Wat is de plaats van de andere (zwakke) opioïden: doelmatigheid, veiligheid, dosering, bijwerkingen, indicaties?**

**1. Besluiten van de literatuurstudie met betrekking tot de effectiviteit**

Tramadol is effectief in de symptomatische behandeling van postoperatieve en chronische pijn (NBK Ia).

Tramadol is effectief in de symptomatische behandeling van neuropathische pijn op korte termijn (NBK III) en op middellange termijn (NBK III).

Bij het falen van paracetamol, de combinatie paracetamol en NSAID, is het toevoegen van codeïne effectief bij acute, postoperatieve en chronische pijn (NBK Ia).

**2. Dosering**

**- NHG-standaard “Pijnbestrijding” 2005:**

tramadol: 200 tot maximaal 400 mg per dag, insluitend gedoseerd vanwege initiële misselijkheid.

**- CBO-richtlijn “Postoperatieve pijnbehandeling” 2003**

tramadol in maximale dosering van 400 mg/dag.

**- CBO-richtlijn “Polyneuropathie” 2003**

Voor diabetische en overige polyneuropathieën: tramadol start met 50-100 mg (retard) tweemaal per dag, opgevoerd tot maximum 200 mg tweemaal per dag.

**3. Bijwerkingen**

Vooraf misselijkheid, constipatie, ijlhoofdigheid. De bijwerkingen kunnen tegengegaan worden door te starten met lage dosissen, die langzaam opgedreven worden, op geleide van de klinische reactie van de patiënt.

**Vraag : Andere opioïden: Is er nog een plaats voor dextropropoxyfeen?**

Uit de literatuurstudie blijkt dat er geen evidentie is dat dextropropoxyfeen enig voordeel zou hebben op de andere beschikbare moleculen uit dezelfde klasse, qua effectiviteit en dat het gebruik bij ouderen te vermijden is.

De jury raadt het gebruik van dextropropoxyfeen af.

***Vraag : Andere opioïden: Wat is de plaats van snelwerkende tramadol en tilidine (druppels)?***

Voor het gebruik van tilidine druppels werd geen evidentie gevonden.

Tramadol in druppelvorm kan toelaten om insluipend te doseren en zo de initiële misselijkheid te beperken. (start low, go slow) (NBK IV)

De druppelvorm is ook nuttig voor initiële dosisbepaling, optitratie en bepaalde vormen van doorbraakpijn. (NBK IV)

Het is wel jammer dat er geen uniformiteit bestaat in de concentratie van de druppeloplossing van tramadol. Hierdoor kunnen vergissingen ontstaan bij wijziging van product en dit is verwarrend voor de patiënt. Bijvoorbeeld 40 druppels tramadol van de firma's Meda (Tradonal<sup>®</sup>), Eurogenerics (Tramadol EG<sup>®</sup>) en Sandoz (Tramadol Sandoz<sup>®</sup>) komen overeen met 1 mL, maar bij Zambon (Dolzam<sup>®</sup>) komt 1 mL overeen met 20 druppels.

***Vraag : Andere opioïden: Wat is de plaats van codeïne als monotherapie?***

Codeïne heeft geen plaats in monotherapie voor pijnbestrijding. Er is geen evidentie.

***Vraag : Andere opioïden: Wat is het nut van combinatie-preparaten van analgetica (bijv. paracetamol-codeïne, paracetamol-tramadol)?***

**1. Paracetamol-codeïne**

(cf p. 22)

**2. Paracetamol-tramadol**

Aangezien de dosis paracetamol in de in België gecommmercialiseerde samenstelling slechts 325 mg bedraagt en tramadol 37,5 mg, terwijl alle studies met paracetamol bij volwassenen met minstens 500 mg paracetamol gebeurden, beoogt deze samenstelling een additief effect van beide componenten.



### 3. ALGEMEEN BESLUIT

Pijn is een belangrijk probleem in onze maatschappij voor de individuele patiënt maar ook in relatie met zijn naastbestaanden en de zorgverleners. De medicamenteuze behandeling betekent een zware uitgave voor zowel de patiënt als de maatschappij en is slechts te verantwoorden binnen een algemeen kader van totale pijnnaanpak waar informatie en biopsychosociale en spirituele benadering de plaats moeten krijgen die hen toekomt.

In deze consensusvergadering hebben wij de medicamenteuze componenten bevestigd en getoetst.

De behandeling van acute pijn blijkt zinvol en eenvoudig met paracetamol als referentieproduct binnen een zo kort mogelijke periode en met de nodige diagnostische en therapeutische informatie voor de patiënt. De preventie van te voorziene acute pijn bij operatieve ingrepen bijv. blijkt mogelijk maar vergt nog verder onderzoek.

De behandeling van chronische pijn daarentegen is enorm complex en kan niet zonder het hanteren van het biopsychosociaal model. In de behandelde vragen zijn we tot voorstellen gekomen die rekening houden met de evidentie anno 2007. Verder onderzoek, zowel diagnostisch als therapeutisch, is verder noodzakelijk om te kunnen komen tot een medicamenteus beleid dat wetenschappelijk onderbouwd is en kadert in de totaalaanpak van chronische pijn bij de individuele patiënt en zijn omgeving.

#### Aanbevelingen

- Bij de behandeling van pijn bij kinderen **moet** paracetamol de eerste keuze blijven.
- Ook bij de behandeling van pijn bij volwassenen benadrukken wij het belang, voor banale pijntjes, van het stimuleren van paracetamol als eerste keuze medicamenteuze behandeling.
- Maak paracetamol terugbetaalbaar op een vlot toegankelijke wijze en aan prijzen die ook voor de ziekteverzekering haalbaar zijn (in plaats van het huidige hybride systeem voor de chronische zieken...)
- Al in vroegere consensusteksten werd er op gewezen dat er gevaar schuilt in de vrije verkoop van de analgetica (in combinatie of niet). Echter, de oproep aan Volksgezondheid om deze strategie te herzien, heeft geen gehoor gekregen. Toch vindt de jury dat men minstens moet wijzen op het gevaar van vrije verkoop en dat zij pleit voor een beperking van sterkte en verpakkingsgrootte, waarbij de apothekers worden aangemaand hun rol van zorgverstrekker ernstig te nemen.

