

Consensusvergadering

22 november 2007

Juryrapport
Volledige lange tekst

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

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 voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

22 november 2007

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

Juryrapport Volledige lange tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door de Vakgroep huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

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

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Valérie FABRI
Luc HUTSEBAUT

Vertegenwoordigers apothekers

Pascal PEETERS
An VAN DE VIJVER

Vertegenwoordiger paramedici

Corinne GOFFAUX-DOGNIEZ
Anne Mie MENTEN

Vertegenwoordiger publiek

Micky FIERENS

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

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

Voorwoord

Op donderdag 22 november 2007 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. Die consensusvergadering was de achttiende in de reeks.

Wij citeren uit het voorwoord van de conferentieteksten:

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 reeds 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*. 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.

(* in de verdere tekst vermelden we patiënt in man/vrouw betekenis)

1. Lijst van gebruikte afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
CVA	Cerebrovasculair Accident
EBM	Evidence Based Medecine
FDA	Food and Drug Administration
g	gram
HIV	Human Immunodeficiency Virus (menselijk immuundeficiëntievirus)
IMS	Intercontinental Marketing Services
INR	International Normalized Ratio
IV	Intraveneus
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
kg	kilogram
M3G	morfine-3-glucuronide
M6G	morfine-6-glucuronide
MAO-remmers	Mono Amine Oxidase remmers
mcg	microgram
mg	milligram
mL	milliliter
n	Aantal patiënten
NMDA receptor	N-methyl-D-aspartaat receptor
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen
PO	Per Os (orale toediening)
RCT	Randomised Controlled Trial
RD	Risk Difference
RIZIV	RijksInstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering
RR	Relatief Risico
RVT	Rust- en Verzorgingstehuis
SMD	Standardised mean difference
SNRI	Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitoren
SR	Systematische Review
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren
TCA	TriCyclische Antidepressiva
WGO	Wereld Gezondheidsorganisatie
WHO	World Health Organization

2. Gebruikte definities

Incidentie:¹

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

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

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd:

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie:²

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

¹ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

² Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

3. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie³).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medecine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 22 november 2007. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

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

4. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Niveaus van bewijskracht (Levels of evidence⁴)

- 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 recommendation⁵)

- 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).

⁴ Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

⁵ Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

5. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1

Kunnen de resultaten van studies die betrekking hebben op een bepaald type van nociceptieve pijn geëxtrapoleerd worden naar andere types van nociceptieve pijn?

Vraag 2

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

Vraag 3

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

Vraag 4

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

Vraag 5

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

Vraag 6

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?

Vraag 7

Sterke opioïden: Opiumalkaloïden en synthetische derivaten

- Wat is de plaats van de sterke opioïden (opiumalkaloïden en synthetische derivaten): doelmatigheid, veiligheid, dosering, bijwerkingen, indicaties?
- Is er een rol voor de sterke opioïden bij neuropathische pijn?
- Wat is de plaats van transdermale vormen buiten kankerpijn?
- Is er evidentie voor sequentieel gebruik (opioïd-rotatie) tussen verschillende moleculen?

Vraag 8

Andere opioïden:

- Wat is de plaats van de andere (zwakke) opioïden: doelmatigheid, veiligheid, dosering, bijwerkingen, indicaties?
- Is er nog een plaats voor dextropropoxyfeen?
- Wat is de plaats van snelwerkende tramadol en tilidine (druppels)?
- Wat is de plaats van codeïne als monotherapie?
- Wat is het nut van combinatie-preparaten van analgetica (bijv. paracetamol-codeïne, paracetamol-tramadol)?

I. Inleiding

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 - zie bijlage)

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

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 herwaarderen: psychotherapie of het aanleren van zelfhypnose? Het zou gaan om het herwaarderen 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.

De gevolgen van pijn beïnvloeden ook het leven van de mensen in de naaste omgeving. Dat zijn niet alleen familieleden en verzorgers, maar ook diegenen die beroepshalve bij de patiënt zijn betrokken en die streven naar optimale pijnbehandeling conform de rechten van de patiënt.

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.

Pijn is een individuele, multifactoriële ervaring die wordt beïnvloed door cultuur, eerdere pijnervaringen, gezondheidsopvattingen, gemoedstoestand en coping-strategieën. Pijn is een niet onmiddellijk observeerbaar en meetbaar fenomeen, maar eerder een subjectieve ervaring met sensorische en affectieve elementen die een variabele relatie vertonen met weefselbeschadiging.

De "International Association for the Study of Pain" (IASP) formuleerde in 1986 (Merskey 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".

Opmerking: *De onmogelijkheid om verbaal te communiceren over pijn sluit de mogelijkheid niet uit dat iemand pijn heeft en bijgevolg nood heeft aan een passende pijnstillende behandeling. Noot: Pijn is altijd subjectief. Elke persoon leert al op jonge leeftijd het woord pijn te associëren met letsels. Biologen erkennen dat de stimuli die pijn veroorzaken weefselbeschadiging kunnen teweegbrengen. Bijgevolg is pijn datgene wat we associëren met reële of potentiële weefselbeschadiging. Het is ongetwijfeld een sensatie in een deel of delen van het lichaam, maar het is altijd onaangenaam en daarom ook een emotionele ervaring. Ervaringen die op pijn lijken, maar die niet onaangenaam zijn, bijv. prikkelen, mogen niet als pijn worden aangeduid. Onaangename abnormale ervaringen (dysesthesie) kunnen ook pijn zijn, maar dat is niet noodzakelijkerwijs zo omdat ze, subjectief gezien, niet de gewone sensorische eigenschappen van pijn vertonen. Veel mensen maken gewag van pijn zonder dat er weefselbeschadiging of enige pathofysiologische reden is; gewoonlijk zijn hiervoor psychologische redenen. Rekening houdend met de subjectiviteit is er gewoonlijk geen enkele manier om hun ervaring te onderscheiden van de ervaring veroorzaakt door weefselbeschadiging. Indien zij hun ervaring als pijn beschouwen en hiervan melding maken op dezelfde manier als van pijn veroorzaakt door weefselbeschadiging, dan moet ook aanvaard worden dat dit pijn is. Door de definitie op deze manier te stellen, wordt vermeden dat pijn wordt gelinkt aan een stimulus. Een activiteit die in de nociceptor en de nociceptieve pathways wordt geïnduceerd door een schadelijke prikkel is geen pijn, want dit is altijd een psychologische toestand, hoewel we er wel van bewust zijn dat pijn meestal een directe lichamelijke oorzaak heeft. (Merskey 1994)*

Het belang van deze definitie is dat de notie pijn niet beperkt wordt tot enkel fysieke oorzaken. Wanneer een klacht wordt uitgedrukt in termen van fysieke stoornis, zelfs wanneer deze niet kan aangetoond worden, gaat het desondanks om echte pijn.

De volgende definitie sluit daarbij aan: "Pijn is wat de patiënt zegt dat ze is. Pijn bestaat telkens als men zegt dat het bestaat".

Vast staat dat de onmogelijkheid om verbaal te communiceren over pijn de mogelijkheid niet uitsluit dat iemand pijn heeft en bijgevolg nood heeft aan een passende pijnstillende behandeling (ANZCA 2005).

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 (ANZCA 2005). Hij verdwijnt binnen een te verwachten genezingsperiode (NHS 2006).

De link tussen acute en chronische pijn wordt steeds meer gelegd. Om die reden wordt chronische pijn steeds vaker '**persisterende pijn**' genoemd (ANZCA 2005). Er bestaat evidentie over predictieve factoren van de overgang van acute naar chronische pijn; deze wordt hier niet behandeld.

2.2. Chronische pijn

Chronische pijn wordt omschreven als een 'pijn zonder ogenschijnlijke biologische waarde die langer duurt dan de normale genezingstijd 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 (ANZCA 2005).

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 3^e entiteit beschreven die evolueert van nociceptieve pijn naar sympathisch gemedieerde neuropathische pijn: de complexe regionale pijnsyndromen (Veldman 1993; Bruehl 1999).

Neuropathische pijnen worden gekenmerkt door partiële of volledige somatosensorische veranderingen in het innervatiegebied dat overeenstemt met de pathologie van het perifere of het centrale zenuwstelsel, en het paradoxale optreden van pijn en hypersensitiviteit in het gedenerveerde gebied en zijn omgeving (Finnerup 2005). Deze sensorische fenomenen worden vastgesteld bij verschillende etiologische situaties en bij verschillende lokalisaties van de zenuwlaesie. Zelden of nooit kunnen de verschijnselen bij neuropathische pijn aan één ontstaansmechanisme worden toegeschreven. De behandeling van neuropathische pijn is moeilijk en er is geen enkele behandeling die werkzaam is bij alle vormen van neuropathische pijn (Finnerup 2005).

Beide vormen van pijn kunnen ook samen voorkomen.

Chronische pijn werd beschouwd als een symptoom of een complicatie van een andere aandoening eerder dan als een op zich staand medisch probleem (NHS 2006). Chronische pijn wordt meer en meer beschouwd als een ziekte op zich. Hoewel deze kan evolueren vanuit acute pijn, gaat het om een biochemisch gezien andere entiteit waarbij de receptoren een lagere pijndrempel vertonen (Bruehl 1999). Volgens het schema van Loser blijft van nociceptie, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag, alleen dit laatste over (Bruehl 1999).

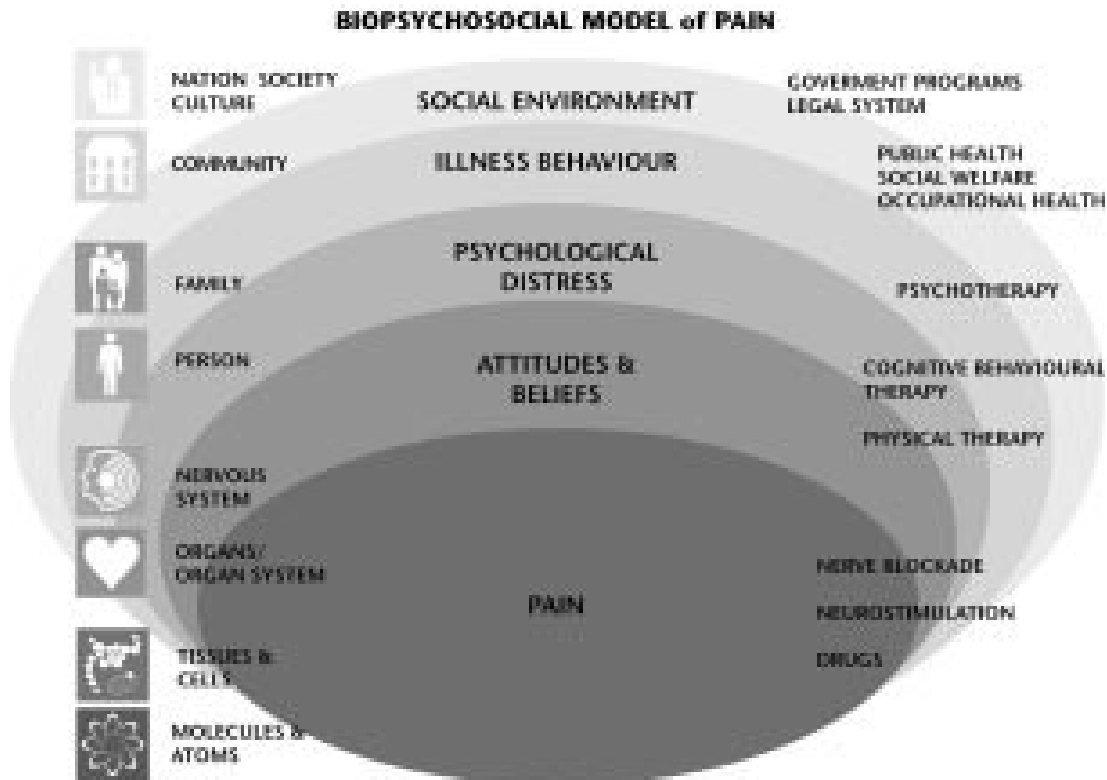
De taxonomie van chronische pijn van de "International Association for the Study of Pain" (IASP) omvat een lijst van 600 individuele klinische syndromen in verband met chronische pijn. Het is daarom onmogelijk om een literatuuroverzicht te geven van individuele klinische syndromen. Daarom is gekozen voor een algemenere aanpak. Meer informatie over individuele syndromen is hier niet te vinden.

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 (NHS 2006; Waddell 1993; Engel 1997).

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 (NHS 2006).

Figuur 1: Biopsychosociaal model van pijn (Waddell 1993)



De oorsprong van chronische pijn is overwegend musculoskeletaal onder de vorm van rugpijn, artrose en verspreide gewrichtspijnen. Hoofdpijn, thoracale pijn op de borst en neuropathische pijn, posttraumatische en gynaecologische pijn zijn andere vormen van chronische pijn. Bij 5-10% kan er geen zekere diagnose worden gesteld (NHS 2006).

De gevolgen van chronische pijn kunnen zeer ernstig zijn. De voortdurende pijn beïnvloedt de levenskwaliteit en zelfs het normale functioneren. Chronische pijn gaat daarom vaak gepaard met belangrijke psychosociale gevolgen voor de patiënt zelf en voor zijn omgeving, met vaak ook socio-economische consequenties.

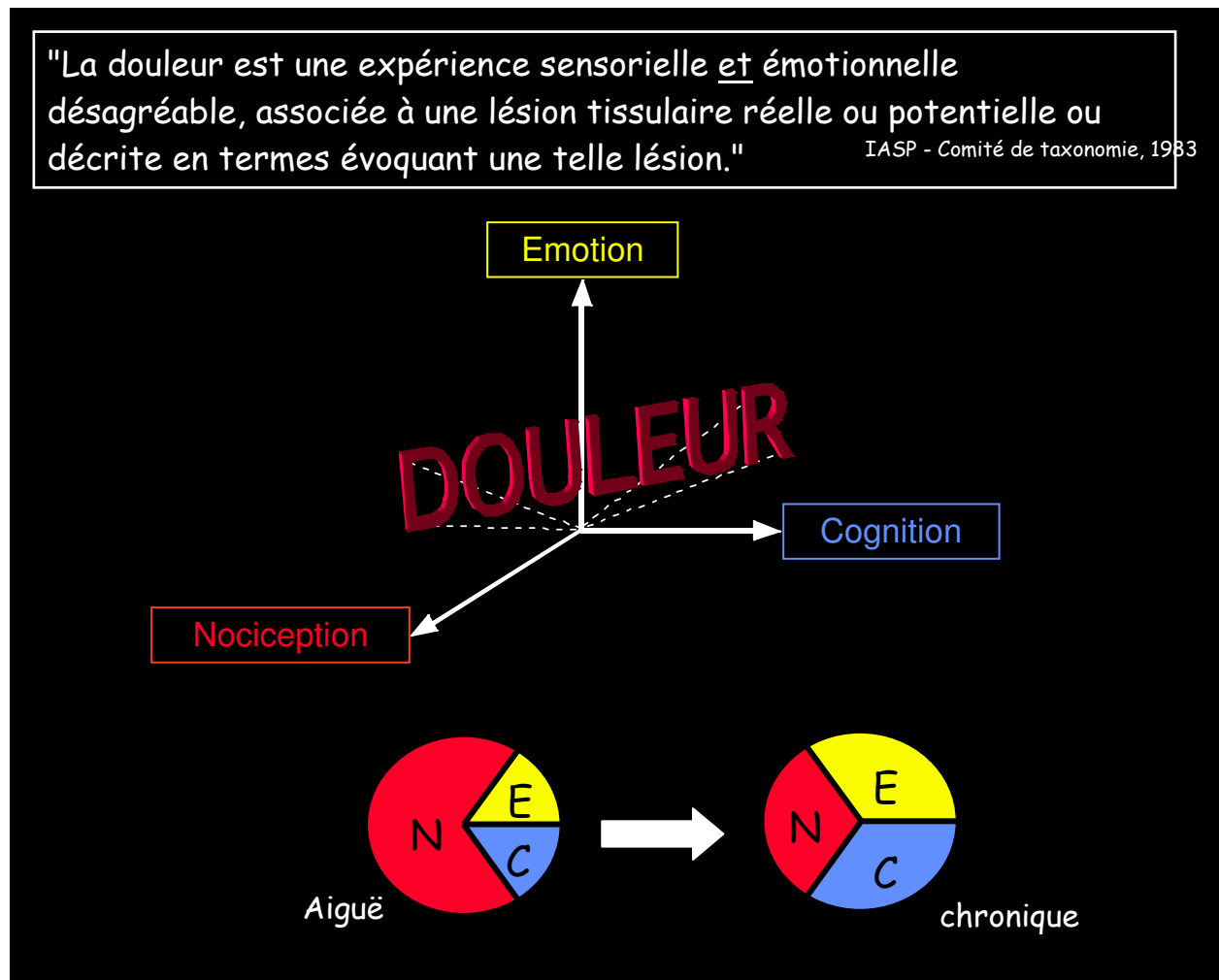
Tabel 1: Acute versus chronische pijn

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

Nociceptieve pijn (weefselbeschadigingspijn) ontstaat door mechanische, chemische of thermische stimulatie van nociceptoren (bijv. na heeldkunde, trauma of geassocieerd aan degeneratieve processen zoals artrose). De pijn kan nog lang duren nadat het nociceptieve proces gestopt is waarbij nog andere factoren, zoals psychosociale, een rol kunnen spelen.

Neuropathische pijn (zenuwbeschadigingspijn) ontstaat door een primaire laesie of disfunctie in het zenuwstelsel (bijv. diabetische neuropathie of een ruggenmergtrauma). Nociceptieve pijn is meestal goed gelokaliseerd, niet continu en scherp. Neuropathische pijn is meer persistent, branderig, paroxysmaal en kan ook de vorm aannemen van allodynie (pijn op stimuli die normaal geen pijn veroorzaken), hyperalgie (sterkere pijn dan verwacht) of dysaesthesie (onaangename abnormale gewaarwordingen).

Figuur 2 (Plaghki 2007)



Neuropathische pijn omvat een heterogene groep van pijnsyndromen die meestal gekenmerkt worden door een primair letsel in of het disfunctioneren van het sensorische zenuwstelsel (IASP 1986). Voorlopig zijn de juiste onderliggende pathofysiologische mechanismen nog niet volledig gekend. Uit basaal onderzoek blijkt dat veranderde transmissiepatronen in zenuwcellen een belangrijke factor kunnen vormen in het ontstaan en het in stand houden van neuropathische pijn. Bij patiënten met neuropathische pijn is het vaak moeilijk om het oorspronkelijke zenuwletsel te identificeren omdat de pijn zich pas laat, vaak maanden en soms zelfs jaren na het oorspronkelijk oorzakelijke letsel, voordoet. Neuropathische pijn gaat vaak gepaard met gevoelsveranderingen.

Neuropathische pijn heeft meestal een chronisch karakter en wordt onderscheiden van acute nociceptieve pijn door het feit dat er geen directe relatie meer bestaat tussen het oorzakelijk letsel en de pijn, wat bij acute pijn wel het geval is.

Zo kunnen de mechanismen bij diabetische neuropathie gelijklopend zijn met deze van postherpetische neuralgie. Momenteel beschikken wij nog niet over voldoende kennis en instrumenten die ons toelaten om te bepalen welk pijnmechanisme verantwoordelijk is voor de pijn die een patiënt ervaart. Er zijn onvoldoende "doelgerichte" farmacologische behandelingen beschikbaar om een "mechanism based therapy" in te stellen in de plaats van de gebruikelijke "symptom based therapy".

Stimulus-onafhankelijke pijn. Het spontane vuren van de zenuwvezels kan resulteren in spontaan neuropathisch pijngedrag. Na een zenuwletsel, zullen beschadigde en onbeschadigde sensorische afferenten ectopische ontladingen vertonen die een functie zijn van het aantal tetrodotoxine-ongevoelige natriumkanalen. (NHS 2006)

Stimulus-uitgelokte pijn. Naast spontane pijn wordt neuropathische pijn ook gekenmerkt door hevige pijnreacties op anders normale prikkels. Dit fenomeen wordt allodynie genoemd. Wanneer een anders pijnlijke prikkel een zeer hevige pijn uitlokt, wordt dit hyperalgesie genoemd. Hyperalgesie kan onderverdeeld worden volgens de manier waarop de pijn uitgelokt wordt; door lokale druk uitgelokte pijn wordt statische hyperalgesie (pressure evoked) genoemd en wordt verklaard door een verhoogde activiteit van spontaan vurende C-vezels. Door een lichte bewegende aanraking veroorzaakte pijn wordt dynamisch mechanische hyperalgesie (Brush evoked) genoemd en wordt verklaard door een verhoogde A β -vezel activatie.

Schwann- en gliale cellen controleren de sensorische neuronale functie (Reynolds 1993; Muller 1998). Na een zenuwbeschadiging zullen Schwanncellen ophouden myeline te produceren, zij produceren daarentegen groeifactoren die een belangrijk effect hebben op de omliggende intacte en beschadigde neuronen. Deze verstoring van het evenwicht tussen het neuron en zijn omgeving, resulteert in veranderingen in de prikkelbaarheid, geleidbaarheid, groeistatus en overleving, wat op zijn beurt de sensorische functie verandert (Watkins 2003; Vissers 2007).

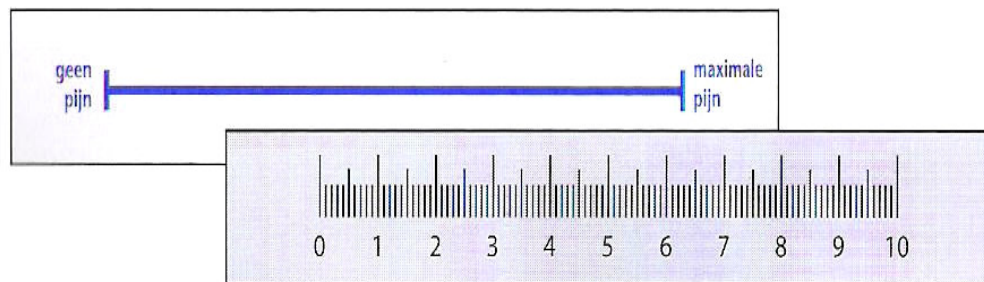
3. Meting van pijn

Pijnbeheersing is gericht op het verminderen of wegnemen van de pijn. Een goede pijnbeheersing bestaat uit het toedienen van de juiste remedie met de juiste frequentie en aan een voldoende hoge dosis, en, in het geval van chronische pijn, een toediening met vaste tussenpozen (in functie van de werkingsduur). Bij acute pijn moet het middel snel werken. Bij chronische pijn moet het middel voldoende lang werken. Voor een goed resultaat moet met regelmatige tussenpozen een evaluatie gebeuren om de dosis te kunnen aanpassen of om tijdig van geneesmiddel te kunnen veranderen. Naargelang het type pijn is het soms aan te raden om andere geneesmiddelen dan analgetica te gebruiken. Daarom is een zo objectief mogelijke pijntijdmetering noodzakelijk. Zeker als patiënten het niet meer kunnen verbaal communiceren. Maar hoe kan men in de tijd tot zo een vergelijkende meting komen?

Hierna volgen enkele evaluatieschalen voor pijn:

De patiënt krijgt een schaal met gradaties van 0 tot 10 waarbij 0 overeenkomt met geen pijn en 10 met de meest ondraaglijke pijn die een patiënt zich kan voorstellen. De zorgverstrekker ziet een schaal met cijfers die hem toelaat wat de patiënt zegt enigszins in getallen uit te drukken. Dit noemt men de Visueel Analoge Schaal.

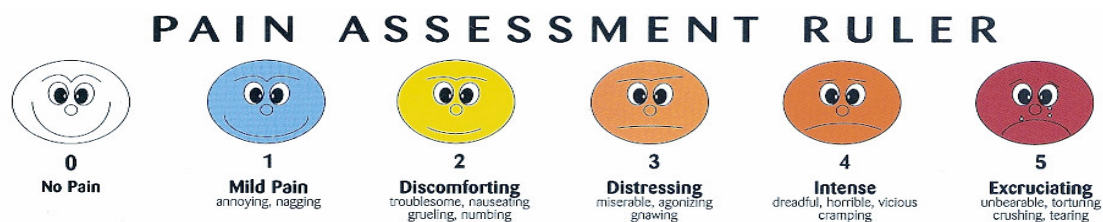
Figuur 3



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 patiënt gedurende een tijdsperiode.

Men kan ook een schaal met gezichtjes gebruiken:

Figuur 4



Pain Faces Scale



Nursing Care of Infants and Children, ed 3, p. 1070. ©1987 by C.V. Mosby Company. Research reported in Wong D, Baker C. Pain in children: Comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing* 14(1):9-17, 1988.

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

Een volledig dossier kan worden geraadpleegd via de volgende link:

<http://www.geocities.com/bpradines/somdouleur.html>

en op de website van AFRAMECO : <http://www.aframeco.be>

4. De prijs van de pijnmedicatie (gegevens RIZIV, IMS, Farmanet)

In 2006 bedroegen de uitgaven door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkering voor farmaceutische specialiteiten 2.164.657.313,88 euro, waarvan 369.664.833,14 euro (ofwel 17,08%) voor geneesmiddelen in verband met het zenuwstelsel waartoe ook de analgetica behoren.

Voor analgetica werd er in 2006 55.486.732,09 euro uitgegeven door de verplichte verzekering, dit is 2,56% van de totale uitgaven.

Tabel 2: overzicht van de weerhouden specialiteiten

Werkzaam bestanddeel	Vergoedbaar
morfine	Ja
hydromorfon	Ja
dihydrocodeïne	Ja
pethidine	Ja
fentanyl	Ja
piritramide	Ja
dextropropoxyfeen	Ja
dextropropoxyfeen - combinaties	Neen
pentazocine	Ja
buprenorfine	Ja
tilidine	Ja
tramadol	Ja
tramadol - combinaties	Ja
diflunisal	Neen
metamizol	Neen
paracetamol	Neen
paracetamol - combinaties	Neen
nefopam	Ja
methadon	Ja

Deze cijfers geven echter geen volledig beeld van de totale uitgaven in België aan analgetica aangezien paracetamol in 2006 niet vergoed wordt. (Enkel vergoed als oplossing voor infusie; vanaf 1 juli 2007 worden bepaalde specialiteiten op basis van paracetamol en paracetamol-codeïne vergoed voor chronische pijnpatiënten).

Op basis van de IMS-gegevens bedragen de totale uitgaven in België voor de werkzame bestanddelen opgenomen in tabel 2, 175.808.643 euro waarvan 96,5 miljoen euro enkel en alleen voor paracetamol.

In tabel 3 ziet u de vergelijking tussen de uitgaven in IMS (op basis van de verkoopprijs aan publiek) en de Farmanet-gegevens (bruto gegevens in dit geval, d.w.z. de som van de uitgaven van de verplichte verzekering en de door de rechthebbenden betaalde persoonlijke aandelen). Uit deze tabel blijkt dat de Farmanet-uitgaven gemiddeld ongeveer 80% bedragen van de IMS-uitgaven met uitzondering van paracetamol waar deze meer dan 5.000 maal lager liggen.

Tabel 3: vergelijking tussen de IMS- en Farmanet-uitgaven voor 2006

Werkzaam bestanddeel	IMS	Farmanet
Buprenorfine	7.750.368	6.834.229
Dextropropoxyfeen	1.499.945	697.552
Diflunisal	3.623	0
Dihydrocodeïne	151.782	140.525
Fentanyl	21.749.718	20.397.119
Hydromorfon	1.715.501	1.519.580
Natriummetamizol	237.909	0
Methadon	52.410	31.757
Morfine	2.438.003	2.086.081
Nefopam	22.544	0
Paracetamol	96.552.939	18.401
Pentazocine	233.576	208.701
Pethidine	67.819	53.982
Pir tramide	115.096	94.588
Tilidine	10.044.839	9.515.043
Tramadol	33.172.571	30.854.368

Uit verdere gegevens blijkt dat het verbruik de voorbij vijf jaar gestegen is met 28,07% en de uitgaven met 19,19%. Wat opvalt, is dat de tussen 2002 en 2005 de stijging van de uitgaven afneemt, tussen 2002 en 2003 was er nog een stijging met 12,68% en dat er in 2006 zelfs een lichte daling van de uitgaven is. Het verbruik echter blijft jaarlijks toenemen met ongeveer 6,3%.

Een andere opvallende trend is de toename van het persoonlijk aandeel, in 2002 gaf de verplichte verzekering voor elke euro die de patiënt uitgaf er 3,5 uit. In 2006 is deze verhouding al gedaald tot 2,78 euro voor elke euro die de patiënten uitgeven.

II. Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 22 november 2007 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten op de gestelde vragen:

Vraag 1

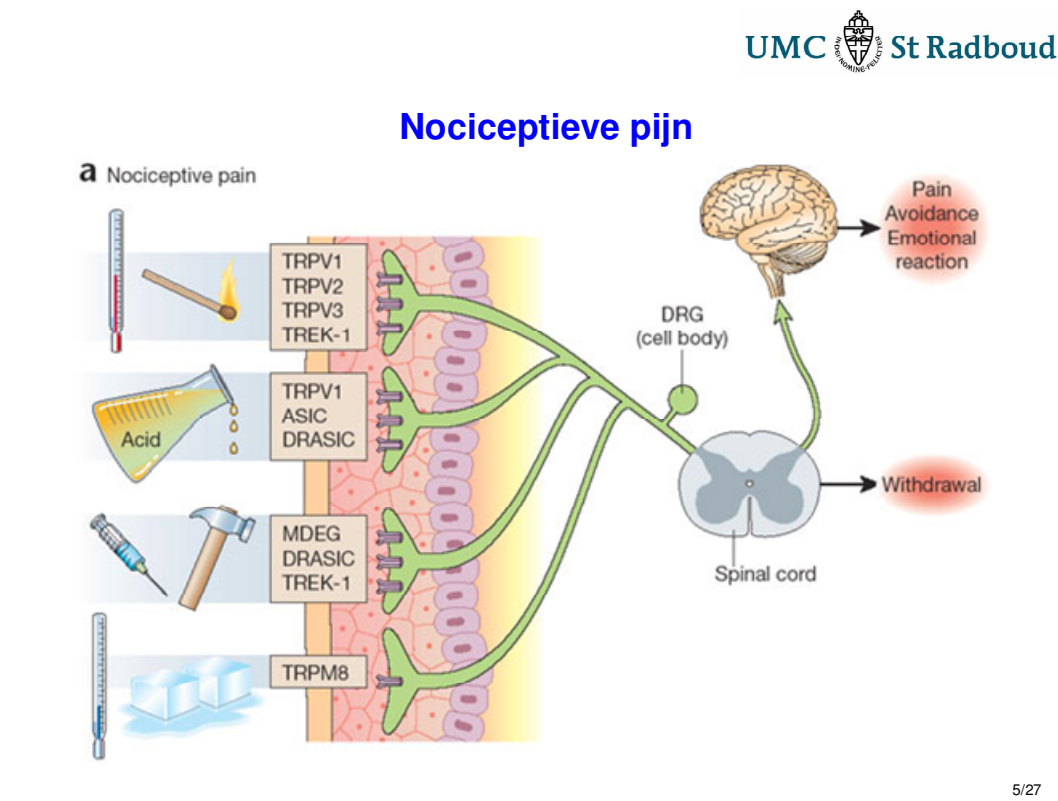
Kunnen de resultaten van studies die betrekking hebben op een bepaald type van nociceptieve pijn geëxtrapoleerd worden naar andere types van nociceptieve pijn?

Antwoord: Ja, maar

De jury heeft geen gegevens dat de extrapolatie niet kan gemaakt worden, maar anderzijds beschikt de jury over onvoldoende gegevens om zich hier definitief over uit te spreken.

Indien zuiver nociceptief misschien wel, maar in de praktijk is veel pijn niet zuiver nociceptief (zie inleiding).

Figuur 5 (Vissers 2007)



Vraag 2

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

Gelet op de mogelijks zeer verschillende etiologie van neuropathische pijn is een standaardtherapie niet mogelijk. De behandeling dient gesteund te zijn op een uitgebreide work-out van de patiënt. De behandeling dient te gebeuren volgens een strikt algoritme. Regelmatig evalueren is noodzakelijk, waarbij een trage titratie van de geneesmiddelen in acht genomen wordt en er voldoende tijd gelaten wordt vooraleer de therapie gewijzigd wordt of er overgegaan wordt tot een combinatie van geneesmiddelen.

We herhalen en becommentariëren daarvoor opnieuw de oorzaken van neuropathische pijn (zie ook definitie en fysiopathologie in de inleiding).

Neuropathische pijn staat in verband met neurologische afwijkingen aan het perifere of centrale zenuwstelsel. Neuropathische pijn kenmerkt zich door spontane pijn en abnormale pijngewaarwordingen, meestal een overgevoeligheid voor externe prikkels. In een aantal gevallen kunnen er belangrijke veranderingen aangetoond worden in het nociceptieve afferente systeem.

Zelfs voor onderzoekers die toegang hebben tot de meest gesofisticeerde diagnostische toestellen, blijft het onderzoek naar de pijnmechanismen bij de individuele patiënt relatief primitief. Daarom is het vaak moeilijk om de specifieke mechanismen die de oorzaak zijn van de neuropathische pijn te identificeren en af te lijnen.

Tabel 4: Oorzaken van neuropathische pijn (Vissers 2007)

Perifeer zenuwletsel	Insluitingsneuropathieën Doorsnijden van een zenuw, heelkunde inbegrepen Amputatie en stom pijn Neuroma
Andere mononeuropathieën	Diabetische neuropathie Maligne zenuw of plexus invasie Zenuw of plexus bestraling Aandoening van het bindweefsel
Polyneuropathieën	Diabetisch Alcoholisch Nutritioneel Infectieus (HIV) Chemisch (chemotherapie) Idiopathisch/genetisch
Ganlion/Dorsale ganglion	Post herpetische of trigeminus neuralgie Tussenwervelschijf aandoeningen Arachnoiditis Tumorale compressie Wortel avulsie Chirurgische (Rhizotomy)
Centraal sensorische deficieten	Infectieus Chemisch Ischemisch insult

De studie en de behandeling van neuropathische pijn wordt bemoeilijkt omdat

1. er niet altijd een duidelijke en aantoonbare schade van het zenuwstelsel is
2. de pijnsyndromen gemeenschappelijke mechanismen (bijv. NMDA receptor) hebben
3. zij niet altijd op een standaard analgetische behandeling reageren
4. er geen pathognomonische test voor neuropathische pijn beschikbaar is.

Er wordt vaak getracht een systematische aanpak te volgen in de diagnose van neuropathische pijn. We noemen dit de hoekstenen van de specifieke work-out voor de diagnose van neuropathische pijn. Een voorbeeld hiervan vindt u in tabel 5.

Tabel 5: Hoekstenen van de diagnostische work-up (aangepast van Hansson 2001)

<i>Primair diagnostisch onderzoek</i>
<ul style="list-style-type: none">- Medische geschiedenis- Screeningsvragenlijsten- Pijntekening- Uitgebreid neurologisch onderzoek- Gericht onderzoek van de somatosensorische functies
<i>Gedetailleerd onderzoek</i>
<ul style="list-style-type: none">- Neurofysiologische testen- Electroneurografie- Electromyografie- Geëvoeerde potentialen- Kwantitatief sensorische testen- Thermografie- Diagnostische zenuwblokkaden- Placebo-gecontroleerde lokale anesthesische zenuwblokkaden in goed geselecteerde gevallen- Beeldvorming van het centrale zenuwstelsel

Klinische onderzoeken bij neuropathische pijn (Crucchi 2004; Vissers 2007)

De "European Federation of Neurological Societies" (EFNS) publiceerde een systematische review (Crucchi 2004) over de evaluatie van neuropathische pijn. Ondanks het feit dat geen enkel neurologisch onderzoek gevalideerd werd, blijft het toch een onmisbare schakel bij de evaluatie van patiënten met neuropathische pijn. Er zal aandacht besteed worden aan de lokalisatie van motorische, sensorische en autonome tekenen. Er zijn een aantal eenvoudig uit te voeren testen die toelaten de dynamische pijn (wattenstaafje) en de statische pijn (speldenprik) te evalueren. Het testen van de koude- en warmtegevoeligheid kan gebeuren aan de hand van thermorollers, terwijl een stemvork toelaat de vibratiegevoeligheid te testen.

In gespecialiseerde centra kan beroep gedaan worden op geavanceerde technieken zoals "Quantitative sensory testing" (QST). Bij deze test worden prikkels met opklimmende en dalende intensiteit op de huid aangebracht en de door de patiënt ervaren pijnresponse wordt gemeten. De resultaten van deze onderzoeken worden vervolgens vergeleken met deze van uitgebreide databases. Deze test kent voornamelijk een toepassing bij het klinisch onderzoek naar de doeltreffendheid van een behandeling.

De electrodiagnostische onderzoeken zoals zenuwgeleidingsstudies en somatosensorisch geëvoeerde potentialen kunnen nuttig zijn om de schade aan de perifere of centrale sensorische zenuwbanen aan te tonen.

Laser geëvoeerde potentiaal onderzoeken zijn de eenvoudigst uit te voeren en meest betrouwbare neurofysiologische testen die het functioneren van de nociceptieve banen meten.

De functionele neurologische beeldvorming zoals Positronemissie tomografie (PET) en de functionele magnetische resonantiebeeldvorming (fMRI) worden regelmatig gebruikt in onderzoeksprotocollen om de invloed van een experimenteel geïnduceerde pijn op de hersenen aan te tonen. Er is evidentie dat chronische spontane neuropathische pijn gepaard gaat met een verminderde activiteit in de contralaterale thalamus, terwijl geprovoceerde neuropathische pijn gepaard gaat met een verhoogde activiteit in de thalamische, insulaire en somatosensorische regio's.

Deze geavanceerde onderzoeksmethoden zijn momenteel nog niet overal beschikbaar, er zijn aanwijzingen dat de resultaten van deze onderzoeken een betere indicatie zullen geven van het mechanisme van de pijn waar de patiënt aan lijdt. De resultaten van verder onderzoek zullen de exacte rol van deze onderzoeksmethoden moeten aantonen.

De sleutelvraag bij een dergelijk algoritme is: “Kunnen de resultaten van klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met bijvoorbeeld diabetische neuropathie geëxtrapoleerd worden naar de andere types neuropathische pijn?”.

Het korte antwoord op deze vraag is neen. Dit komt duidelijk tot uiting in de tabel waarbij de “number needed to treat” (NNT) om bij één patiënt een pijnvermindering van minstens 50% te bekomen, opgenomen is. Als voorbeeld, er moeten 3,1 patiënten met neuropathische pijn, een heterogene patiëntengroep, behandeld worden terwijl voor centrale pijn de NNT 4,0 is. Bij perifere pijn en polyneuropathie zijn deze cijfers respectievelijk 2,3 en 2,1 maar deze productklasse werd onvoldoende bestudeerd bij trigeminus neuralgie, HIV neuropathie en gemengde neuropathische pijnsyndromen.

De meeste studies over de doeltreffendheid van farmacologische behandelingen van neuropathische pijn werden uitgevoerd bij een goed omschreven patiëntenpopulatie. De meest frequent bestudeerde aandoeningen zijn diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie. Dit zijn uiteraard twee pijnsyndromen waarvan de neuropathische component evident lijkt. Bovendien zijn deze vlot te diagnosticeren. Wanneer we echter naar een andere frequent voorkomende vorm van neuropathische pijn kijken, de lumbosacrale radiculare pijn, is het klinische beeld niet zo eenduidig. De patiënt consulteert met lage rugpijn, met een uitstraling naar het been. De oorzaak van dit type pijn kan een discushernia zijn, een vernauwing van het intervertebraal foramen of een ontsteking van de zenuwwortel. Vaak gaat dit gepaard met een degeneratief lijden. Het is bijgevolg veel moeilijker om precies de neuropathische component van deze rugpijn te identificeren, laat staan het effect van een medicamenteuze behandeling op deze pijn te evalueren.

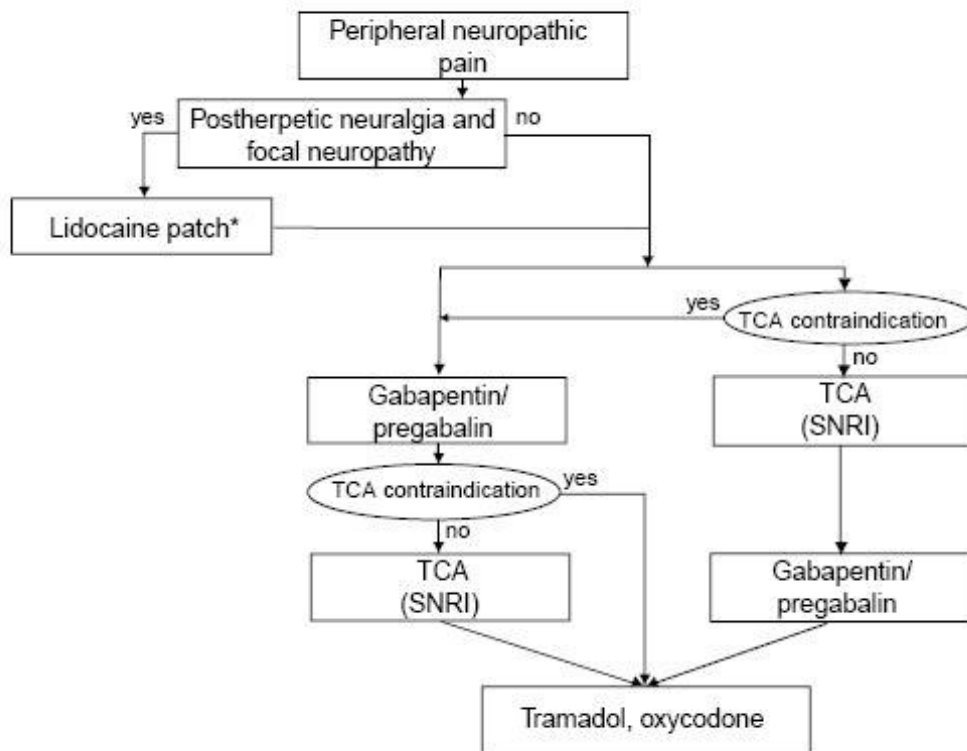
Net zoals het in klinisch onderzoek moeilijk is om de effectiviteit van de geneesmiddelen te evalueren, is het in de dagelijkse praktijk moeilijk om hier de effectiviteit van de voorgeschreven medicatie in te schatten. In dit voorbeeld, maar eveneens bij andere vormen van gemengde pijn, waar zowel een nociceptieve als een neuropathische component aanwezig is, zullen de standaardbehandelingen voor neuropathische pijn zoals in het algoritme beschreven werd, moeten aangevuld worden met geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme.

Besluiten

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 patiëntwork-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.

Wij hopen dat het dierexperimenteel, het basaal onderzoek en het doorgedreven klinisch onderzoek, snel een aanzet zullen geven tot het ontwikkelen van “mechanism based” behandelingen.

Figuur 6: Farmacologische behandeling (Finnerup 2005)



Vraag 3

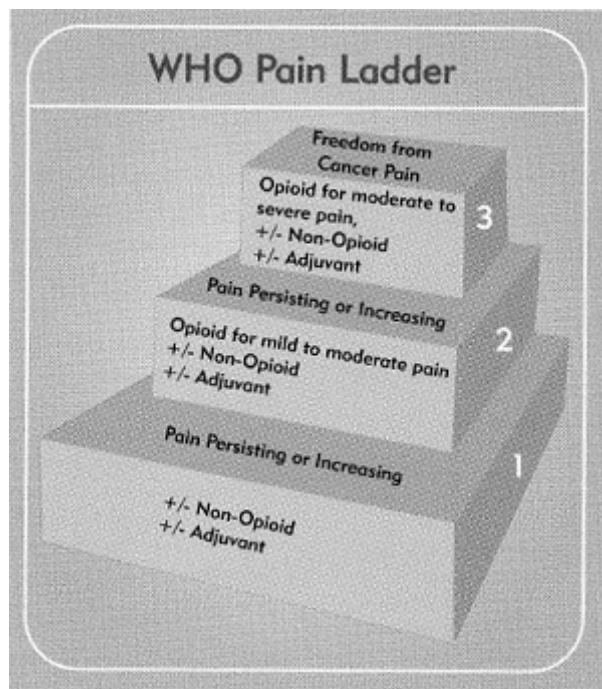
Wat is de klinische relevantie van de pijnladder en andere behandelingsstrategieën in de aanpak van acute en chronische pijn?

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.

Figuur 7: De analgetische ladder (WHO 1986)



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.

Om de doeltreffendheid van dit stapsgewijs analgetische beleid te optimaliseren, doet de WGO de volgende aanbevelingen:

- De analgetica bij voorkeur per os geven, ook al is de biologische beschikbaarheid per os lager dan de toediening langs een andere weg. In geval van problemen overschakelen op parenterale toediening.
- Het analgeticum op vaste tijdstippen toedienen om het opnieuw optreden van de pijn (in geval van chronische pijn) te voorkomen en de analgesie stabiel te houden.
- Voor een gegeven niveau het analgeticum in optimale dosis gebruiken alvorens over te schakelen op het volgende niveau.
- Details die het comfort van de patiënt kunnen verbeteren, niet verwaarlozen.

Uit de klinische praktijk kan men ook 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 neuropatische 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 sedierend 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 heelkunde bewijskracht bestaat en dat in de toekomst mogelijks een rol kan spelen in de evoluerende pijnbenadering.

"Talrijke studies (over chirurgische pijn) beweerden dat ze konden aantonen dat preventieve pijnbestrijding leidt tot verminderde pijn, een verminderde behoefte aan analgetica, een verbeterde morbiditeit en een daling van het aantal dagen ziekenhuisopname. De variabiliteit van de middelen, timing en toedieningsmethoden, evenals het verschil in type 'letsel' bemoeilijkt een vergelijking van de studies die de doeltreffendheid van dit principe van preventieve analgesie onderzochten. Er waren ook problemen met de opzet van deze studies waardoor het trekken van definitieve besluiten aangaande de uitkomsten werd bemoeilijkt.

De meeste studies concentreerden zich op het effect van preventieve analgesie bij het verminderen van pijn tijdens de vroege postoperatieve periode. Preventieve analgesie kan echter ook belangrijk zijn voor het verminderen van de incidentie van chronische pijn. Perifere neurale activering, samen met centrale neuroplastische veranderingen, zou inderdaad in verband kunnen staan met de intensiteit van acute pijn, en men vermoedt dat dergelijke veranderingen bij sommige patiënten kunnen leiden tot een toestand van chronische pijn. Verschillende studies toonden bijvoorbeeld aan dat chronische postoperatieve pijn een significant gevolg is van chirurgische ingrepen. Inguïnale herniorafie, amputatie van ledematen, cholecystectomie, longchirurgie, hartchirurgie en mastectomie behoren in verband hiermee tot de meest bestudeerde operaties. Predictieve factoren voor de ontwikkeling van chronische (postoperatieve) pijn zijn onder meer *matige tot ernstige preoperatieve pijn, een operatie met risico op zenuwbeschadiging, en de intensiteit van acute vroege (postoperatieve) pijn*. Daarom werd uitgegaan van de veronderstelling dat door preventieve analgesie er minder acute postoperatieve pijn zou optreden en daardoor het risico op het ontstaan van een toestand van chronische pijn zou dalen. Jammer genoeg toonden de gegevens van klinische studies met verschillende soorten preventieve analgesie nauwelijks enig positief effect van een analgetische behandeling vóór het letsel versus een analgetische behandeling na het letsel, zowel voor wat betreft de toestand van acute pijn als het risico op

chronische pijn. Er zijn ook onvoldoende studies die de mogelijkheid bestuderen van effectieve post-operatieve activiteitsafhankelijke pijnverlichting om het risico op een toestand van chronische postoperatieve pijn te verminderen. In deze context zijn studies over meer gedetailleerde multimodale analgetische technieken die invloed hebben op verschillende gebieden van de nociceptieve pathway van de periferie tot de cortex, gerechtvaardigd.” (Hans 2007) (Niveau van bewijskracht IV)

Vraag 4

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). (Hans 2007)

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). (Hans 2007)

Antidepressiva werden niet meer apart besproken en onderzocht, wegens al 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 (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht Ia).
- er de meeste evidentie bestaat voor amitriptyline.
- SSRI's minder effectief zijn dan TCA's (Niveau van bewijskracht 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) (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht 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. (Niveau van bewijskracht Ib)

Anti-epileptica zijn effectief voor het behandelen van chronische neuropathische pijn (Niveau van bewijskracht Ia – cf fig. 6).

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 (Niveau van bewijskracht Ia).
- er maar één placebocontroleerde 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 placebocontroleerde studie niet significant effectief. (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht Ia).
- gabapentine ook effectief is voor de behandeling van fantoompijnen (Niveau van bewijskracht Ia).

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

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

Pregabalin geeft gelijkaardige resultaten als gabapentine (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht 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 (Niveau van bewijskracht Ib) en bedraagt 2,1 bij trigeminusneuralgie (Niveau van bewijskracht 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

Topisch lidocaïne (nog niet beschikbaar in België als lidocaïnepleister)

In één systematische review is lokaal lidocaïne beter bevonden dan placebo bij postherpetische neuralgie. Een andere systematische review (SR) van 3 RCT's geeft onvoldoende evidentie voor het gebruik ervan bij postherpetische neuralgie.

Topische behandeling met lokale anesthetica, met name lidocaïne, is aangewezen voor gelokaliseerde perifere neuropathische pijn. (Niveau van bewijskracht IV) (Vissers 2007)

Capsaïcinecrème

Capsaïcinecrème is niet effectief en mogelijk zelfs verergerend bij HIV-gerelateerde polyneuropathie (Niveau van bewijskracht III).

In één systematische review van 2 RCT's toont capsaïcinecrème een voordeel t.o.v. placebo, een andere systematische review toont geen effect na 6 maanden.

Wat betreft het gebruik van **topische salicylaten** bij acute en chronische pijn kunnen geen betrouwbare conclusies uit te literatuur getrokken worden: de studies zijn heterogeen, klein en van minder goede tot slechte kwaliteit.

NMDA-antagonisten: dextromethorfan, riluzol en memantine werden slechts in kleine studies onderzocht met een zeer gering effect op neuropathische pijn. Dextromethorfan in hoge dosis heeft wel een effect op de pijnlijke diabetische neuropathie (NNT=2,5 (95% BI: 1,6 tot 5,4)), maar niet op de postherpetische neuralgie.

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

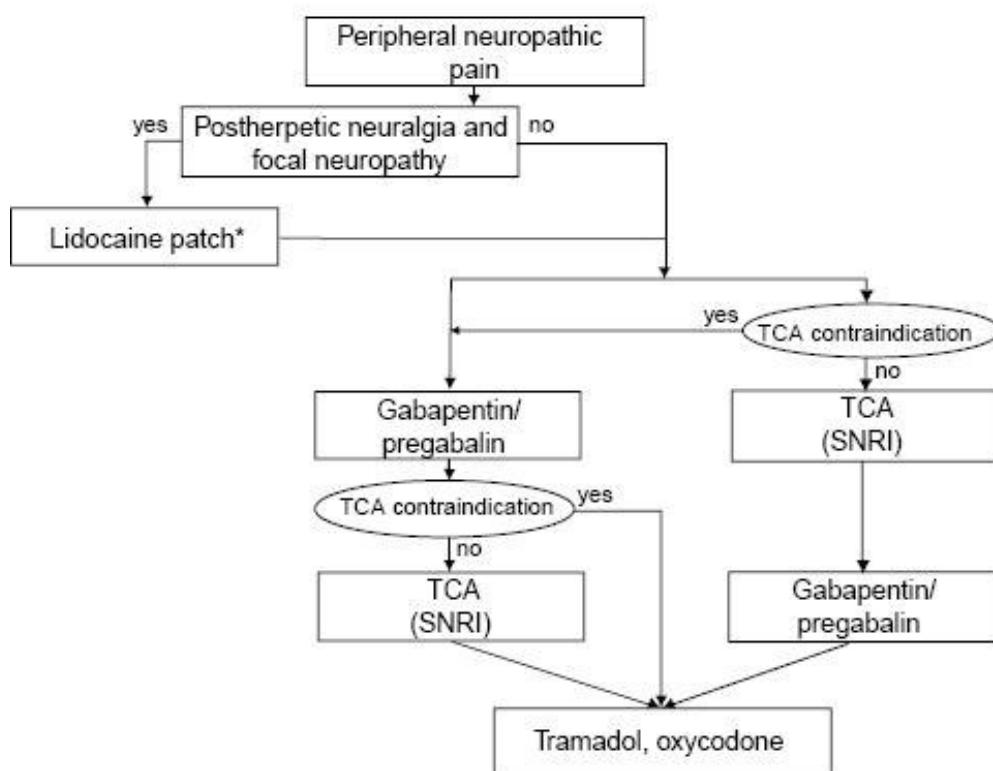
4. Algemeen besluit

TCA's en dan vooral amitriptyline zijn het middel van eerste keuze voor de behandeling van neuropathische pijn, zeker wanneer ook de kost in rekening wordt gebracht.

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.

De plaats van topische producten is onduidelijk.

Mogelijke behandelingsstrategie, naar het algoritme volgens Finnerup et al.:



Finnerup 2005

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

Carbamazepine	trigeminusneuralgie en idiopathische glossopharyngeusneuralgie.
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 5

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 (Smalbrugge 2007). Er bestaan nochtans veel literaire reviews (Gloth 2001), maar zonder feitelijke gegevens. De gebruikte methode is vaak onnauwkeurig.

Om pijn op de juiste manier te behandelen moet hij eerst geëvalueerd, en, indien mogelijk, gekwantificeerd worden. Dat is geen gemakkelijke opgave want, hoewel sommige patiënten hun klachten lijken te overdrijven, zijn er veel die ze eerder zullen minimaliseren uit angst voor morfine ("mort fine" de zachte dood) of omdat ze bang zijn dat ze hun leven niet meer bewust zullen kunnen ervaren. De zorgverstrekkers zelf zijn niet altijd even goed op de hoogte van het echte pijnniveau van de patiënt omdat ze niet goed luisteren, door ontkenning, door angst voor opiaten enz.

De pijn moet geëvalueerd worden **vooraleer** te starten met een pijnstillende behandeling. Bovendien moet hij voortdurende opnieuw ingeschat worden om de behandeling te kunnen aanpassen. Bij de patiënt aandringen zodat hij probeert weer te geven wat hij werkelijk voelt, vraagt echter aandacht en tijd.

Talrijke evaluatieschalen werden ontwikkeld om hierbij te helpen en vaak zijn de eenvoudigste ook het nuttigste. (zie voorbeelden: pijnmeting)

De situatie wordt nog ingewikkelder indien we te maken krijgen met patiënten die moeilijk kunnen communiceren of die dement zijn. In dat geval is het multidisciplinair karakter van de zorgverstrekkers essentieel: de arts ziet de patiënt 15 à 30 minuten, terwijl de andere zorgverstrekkers met hen omgaan, hen aanraken, en hen gedurende veel langere perioden observeren. Men moet hen dus sensibiliseren, hen motiveren, zodat ze wat ze opmerken ook daadwerkelijk in het dossier van de patiënt noteren: kreten, kreunen, analgetische toestand. Wanneer de patiënt thuis wordt verzorgd, is er een belangrijke rol weggelegd voor de familie. Ze moeten hierbij worden geholpen en men moet hen de nodige uitleg geven.

Ook hiervoor bestaan hulpmiddelen. De eenvoudigste is een lijst met woorden die met de vinger kunnen worden aangewezen of die kunnen worden herhaald: « geen, lichte, matige, ernstige, zeer ernstige pijn » om te bepalen wat kenmerkend is voor « mijn » pijn.
(zie bijlage: pijnmeting)

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.

De **cardiale output** vermindert tot 20%, waardoor de piekconcentratie van medicatie toeneemt. Een reden om met een lagere dosis te starten en de dosis trager dan normaal op te drijven.

Ook de **leverfunctie** verandert. De bloedflow neemt met 25 tot 40% af. Daardoor vermindert de hepatische klaring van medicatie, zo ook van opioïden. Daardoor stijgen bloedspiegels, vooral bij herhaalde of continue toediening.

De **renale functie** vermindert, zelfs als met de leeftijd het ureum en de creatinine binnen de grenzen van het normale blijven, van 30 tot 50 % en veroorzaakt een vermindering in de klaring van de medicatie, ook van de opioïden.

De **proteïnebinding**, zoals met albumine daalt bij bejaarden. Bij medicatie met een hoge proteïnebinding bestaat daardoor het gevaar van meer actieve vrije fractie. De behoefte van sommige medicatie daalt daardoor.

Farmacodynamie. In verband met de individuele respons ten aanzien van medicatie, blijkt dat de sensitiviteit van de hersenen voor opioïden met 50% toeneemt bij veel bejaarden. De reden daarvan is onbekend. Misschien is dit te wijten aan het feit dat veel bejaarden frequenter dehydratatie vertonen en morfine een hydrofiel molecuul is.

Dus bij ouderen kunnen we concluderen dat het lage albuminegehalte, dehydratie en verminderde nierfunctie, samen met het toedienen van NSAID's de medicatie kan accumuleren, wat aanleiding kan geven tot delirium, confusie en andere ernstige effecten.

Factoren die de pijnveranderingen kunnen beïnvloeden, zijn eenzaamheid, sociale isolatie, hulpeloosheid, acute stress en angst, onaangepaste omgeving, dementie en depressie, persoonlijkheidsstoornissen en organische stoornissen.

Welke zijn dan de effecten van de leeftijd op pijn?

De waarneming van pijn bij de bejaarde wordt beïnvloed door zowel morfologische, electrofysiologische, neurochemische en functionele veranderingen in de nociceptie als door psychologische en sociale factoren. Er zijn veranderingen in horen, zien en voelen en langzaam nemen deze functies af, dus ook de gevoeligheid van het pijnsysteem. Dit wil zeggen een verhoogde pijndrempel en verhoogde pijntolerantie. Er is echter nog geen experimenteel bewijs voor de gewijzigde nociceptie. Schadelijke prikkels boven de pijndrempel kunnen niet meer duidelijk van elkaar onderscheiden worden.

De leeftijd heeft wel een invloed op de pijnbelevingen en het pijngedrag. Een langere leef- en leergeschiedenis, lichamelijke verouderingsprocessen, veranderingen in de motoriek die beperkter en trager is en de lichamelijke ziekteprocessen, maken dat de beleving en het pijngedrag veranderen en een invloed hebben op de pijn.

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. Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierinsufficiëntie en bij alcoholici. Er is een strikte controle van de INR-waarde bij langdurig gebruik en bij behandeling met orale anticoagulantia. De ongewenste effecten in de vorm van leverbeschadiging nemen toe bij bestaand leverlijden en langdurig vasten. De combinatie met codeïne vormt het nadeel van chronische obstipatie bij patiënten die al gedehydrateerd en geconstipeerd zijn. Er bestaat ook interactie met alcohol, centraal dempende geneesmiddelen en met MAO-remmers, met het risico van het serotoninesyndroom.

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

NSAID's

Het gebruik van NSAID's behoorde niet tot het literatuuronderzoek van deze consensusvergadering omdat zij al in een vorige consensusvergadering aan bod gekomen is

Acetylsalicylzuur, eveneens een NSAID, heeft op analgetisch en koortswerend vlak geen beter effect dan paracetamol, maar geeft wel meer kans op ongewenste effecten. Het wordt daarom door het "RVT formularium" niet geselecteerd.

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

Bij acute pijn zouden NSAID's 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's is dosisafhankelijk. In praktijk wordt gestreefd naar de laagste effectieve dosis.

Per jaar leeftijdsstijging wordt het risico van ongewenste effecten op gastro-intestinaal gebied 4% hoger en bij personen boven de 80 jaar is het risico op ernstige gastro-intestinale verwickelingen ongeveer tienmaal hoger dan bij personen jonger dan 50 jaar. Ernstige comorbiditeit, een voorgeschiedenis van ulcera, concomitant gebruik van corticosteroïden, coumarines, acetylsalicylzuur en SSRI doen de risico's toenemen.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat diclofenac en ibuprofen een iets veiliger profiel hebben wat betreft het optreden van ernstige gastro-intestinale bloedingen. Fatale hepatotoxiciteit, hoewel zeldzaam, zou iets frequenter voorkomen bij diclofenac dan bij ibuprofen.

In afwachting van meer duidelijkheid stelt het “RVT formularium” ibuprofen voor als eerste keuze indien voor een NSAID wordt gekozen. Belangrijke ongewenste effecten, zeker bij de ouderen, zijn het uitlokken van hartfalen, het ontwikkelen van hypertensie en renale stoornissen.

COX-2 selectieve NSAID's

De zogenaamde COXIB's, komen in het “RVT formularium” niet voor. Voor NSAID's in het algemeen en voor COX-2 selectieve NSAID's in het bijzonder, is in klinische studies en observationeel onderzoek een verhoogd risico van cardiovasculaire voorvallen aangetoond. Rofecoxib werd daarom wereldwijd uit de handel genomen en valdecoxib is voorlopig geschorst in de Europese Unie en de Verenigde Staten.

Narcotische analgetica

Codeïne, dihydrocodeïne

Codeïne wordt door de WHO als het standaard “zwak opioïd” voorgesteld. Het is geen analgeticum op zich. Het wordt door de lever gemetaboliseerd tot zijn werkzame metaboliet morfine om analgesie te produceren. Door een gebrek aan een juist cytochroom P450 is ongeveer 10% van het Kaukasische ras niet in staat om codeïne te metaboliseren en zodoende bekomen zij geen analgetisch effect van codeïne. Codeïne is een zwak analgeticum wanneer het alleen gebruikt wordt (NNT voor 30 mg = 16,7) maar het geeft een significante verbetering van het analgetisch effect van niet-opioïden zoals bijv. paracetamol. 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 kilogram. Bij nierlijden wordt de dosis gehalveerd.

Buprenorfine

Bestaat als oromucosale tablet en in transdermale vorm. Wegens gebrek aan ervaring bij de bejaarde is er weinig terug te vinden in de literatuur. 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 verminderd bij nierinsufficiëntie.

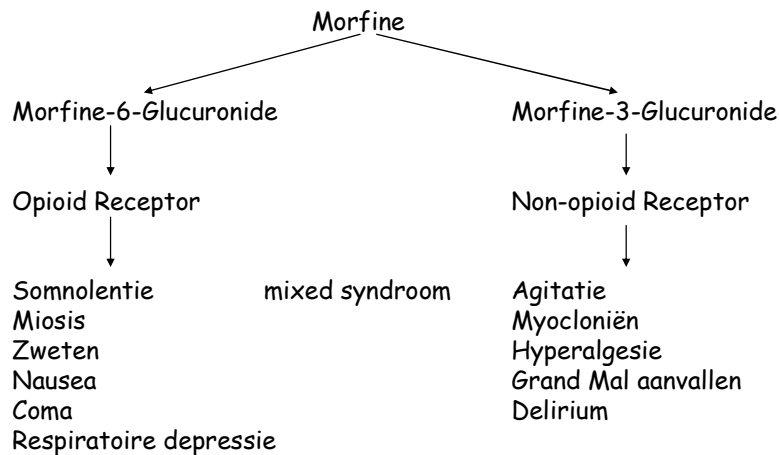
Bij de bejaarde ziet men duidelijk een verhoogde initiële en maximale concentratie na toediening. Bovendien vermijdt men best een verhoging van de dosis gedurende de eerste drie à vier toedieningen

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.

Te hoge dosis van een opioïd kan pijn veroorzaken. De patiënt krijgt overal pijn in de vorm van allodynie zonder direct een verklaring ervoor te vinden. Men heeft de neiging deze pijn verkeerd in te schatten en de dosis verder te verhogen.

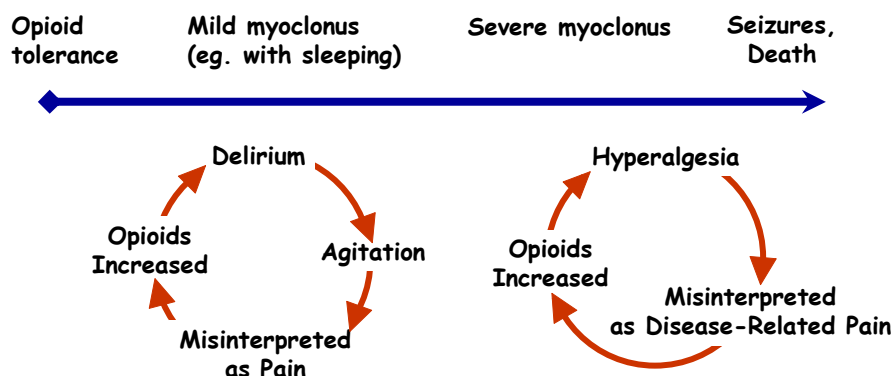
Figuur 8 (Vanduynhoven 2007)

Potentiële mechanismen van morfine neurotoxiciteit



Figuur 9 (Vanduynhoven 2007)

Spectrum of Opioid-Induced Neurotoxicity



Oxycodon

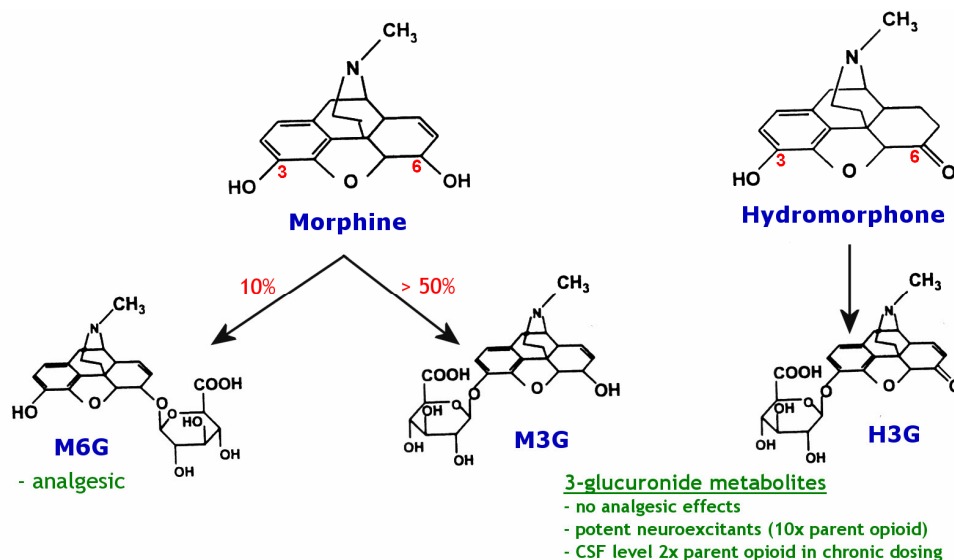
Oxycodon is een krachtig semisynthetisch opioïd werkend op de mu- en kappa-receptoren. De structuur is verwant met morfine, maar heeft een betere orale biologische beschikbaarheid (60%). Het vertoont niet het probleem van accumulatie van werkzame metabolieten bij nierlijden en men stelt dat het effectiever 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. Hydromorfon is een bruikbaar alternatief voor morfine bij bejaarden met nierlijden. Alhoewel 10% wordt omgezet naar hydromorfon-3-glucuronide wat neurotoxiciteit veroorzaakt. Dus voorzichtigheid blijft geboden indien hoge dosissen noodzakelijk zijn in aanwezigheid van nierlijden.

Figuur 10 (Vanduynhoven 2007)



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 maar deze verandert niet met het verouderen. 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

Methadon heeft geen werkzame metabolieten en kan daardoor nuttig zijn bij nierlijden. Ook bij neuropatische pijn zou het zinvol kunnen zijn omwille van zijn werking op de N-methyl-D-aspartaat receptor. Nochtans 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. Toedieningsschema's kunnen niet gebruikt worden en individuele titratie is nodig. Er is geen ervaring van het gebruik van methadon bij bejaarden.

Vraag 6

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?

6.1. Paracetamol

6.1.1. Werking

Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking die vergelijkbaar is met het effect van acetylsalicylzuur. Bij orale toediening wordt het snel en volledig geabsorbeerd in de dunne darm. Na 30 à 60 minuten wordt de maximum plasmaconcentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1,5 à 3 uur, maar is langer bij pasgeborenen en jonge kinderen.

6.1.2. Metabolisering

Paracetamol wordt voornamelijk afgebroken in de lever en uitgescheiden via de urine. In normale omstandigheden wordt slechts een kleine hoeveelheid in de lever omgezet in een toxische metaboliet. Deze toxische metaboliet wordt onmiddellijk onschadelijk gemaakt door conjugatie met glutathion. Bij overdosering (in uitzonderlijke omstandigheden mogelijk bij therapeutische doses) of bij een gebrek aan glutathion, kan leverschade optreden.

6.1.3. Werkzaamheid

Paracetamol is een doeltreffend analgeticum. Een meta-analyse (31 studies, n=2515) (Moore 1997) over de werkzaamheid van paracetamol (gegeven als eenmalige dosis voor het verlichten van pijn ingevolge een tandheelkundige of chirurgische ingreep of voor post-partum pijn) toont aan dat met een eenmalige dosis van 1000 mg paracetamol vergeleken met placebo (RR=2,5; 95% BI: 1,9 tot 3,3 ; NNT=3,6) bij 28% van de patiënten pijnvermindering met 50% optrad. Met eenmalige doses van 600 of 650 mg die in deze studies werden gebruikt, werd een pijnvermindering van 50% verkregen bij 20% van de patiënten (RR=1,7; 95% BI: 1,3 tot 2,2 ; NNT=5). Het effect van een eenmalige dosis van 500 mg (in slechts 2 studies bestudeerd) verschilt nauwelijks van dat van placebo (RR=1,6; 95% BI: 0,8 tot 3,5). De pijnvermindering werd 4 à 6 uur na de interventie geëvalueerd.

6.1.4. Bijwerkingen

In therapeutische dosering treden weinig bijwerkingen op. Allergische huidreacties komen uitzonderlijk voor. Nog zeldzamer zijn acute systemische overgevoelighedsreacties en agranulocytose. Acute intoxicatie (bij eenmalige inname van meer dan 6 g) kan beschadiging van de levercellen veroorzaken. Hoewel zeldzaam kunnen nefropathieën optreden bij chronisch gebruik van 3 à 4 g per dag. Geschat wordt dat 2 op 100.000 gebruikers in het ziekenhuis moet worden opgenomen omwille van nefropathieën.

Risicofactoren die (door het ontstaan van hepatotoxische metabolieten) het risico op leverschade doen stijgen – ook bij normale dosering - zijn: een bestaande leveraandoening, nierfunctieproblemen, gevorderde leeftijd (die samenhangt met een tragere metabolisering), een tragere metabolisering van paracetamol (genetisch bepaald), een laag gewicht, geelzucht, slechte voedingsgewoonten, overmatig en langdurig alcoholgebruik, gecombineerd gebruik van verschillende pijnstillers en het gebruik van bepaalde stoffen die de leverenzymen induceren (via CYP2E1) zoals isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, zidovudine. Roken kan ook een rol spelen.

6.1.5. 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**.

Er treden slechts zelden klinisch significante interacties op. Het gebruik van orale anticoagulantia kan een lichte verlenging van de bloedstollingstijd veroorzaken. 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 (Toes 2005).

Een acute overdosering moet worden behandeld met een maagspoeling en de toediening van een antidotum zoals acetylcysteïne.

6.2. Paracetamol bij volwassenen

Paracetamol is een doeltreffend analgeticum (Niveau van bewijskracht Ia).

6.2.1. 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.

6.2.2. Paracetamol - 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.

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

Soms wordt al 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 inducerders (isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, zidovudine).

6.2.3. Paracetamol - interacties

Versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses (het is veiliger om de INR op te volgen).

6.2.4. Paracetamol – acute pijn

Een eenmalige dosis paracetamol vermindert de pijn na tandextractie, postoperatieve pijn en post-partum pijn. Een meta-analyse (Moore 1997) toont een gecombineerde NNT van 3,6 (95% BI: 2,5 tot 6,5) met 500 mg en van 3,6 (95% BI: 3,0 tot 4,4) met 1000 mg. De piekplasmaconcentratie wordt sneller bereikt met de bruis-tabletten of samen met sodiumbicarbonaat versus niet bruisende vormen (± 20 minuten contra ± 45 minuten). In ieder geval moet men rekening houden met het gehalte aan natrium voor patiënten die een zoutarm dieet volgen (hypertensie, hartinsufficiëntie).

6.2.5. Paracetamol – chronische pijn

Er is slechts één meta-analyse over het gebruik van paracetamol bij artrose (Zhang 2004). De vermindering van de pijn bedraagt 0,21 (95% BI: 0,02 tot 0,41) en is dus vergelijkbaar met het effect van NSAID's. Voor chronische pijn is een vorm met verlengde afgifte op de markt in de VSA sinds 1994 (325 mg snel/ 325 mg verlengd – Belang voor chronische pijn - Douglas 1996).

6.2.6. Paracetamol – postoperatieve pijn

De recentste en meest betrouwbare meta-analyse (Barden 2004) geeft, voor een daling met 50% 4-6 uur na toediening, een NNT van:

- 3,5 voor 500 mg (95% BI: 2,7 tot 4,8)
- 3,8 voor 1000 mg (95% BI: 3,4 tot 4,4)

Geen enkel verschil in werkzaamheid werd vastgesteld tussen de verschillende chirurgische ingrepen die in de meta-analyse opgenomen waren.

6.2.7. Paracetamol – neuropathische pijn

Er zijn geen gegevens uit RCT's die laten besluiten dat de niet anti-epileptica doeltreffend zijn bij de behandeling van neuropathische pijn (trigeminusneuralgie - He 2006).

6.3. Paracetamol – combinaties bij volwassenen

6.3.1. Paracetamol plus codeïne

Moore A 1997 :

- paracetamol 300 mg + codeïne 30 mg versus paracetamol 300 mg:
NNT van 10 (95% BI: 5,9 tot 43)
- paracetamol 600 of 650 mg + codeïne 60 mg versus paracetamol 600 of 650 mg:
NNT van 6,7 (95% BI: 3,7 tot 174)
- paracetamol 1000 mg + codeïne 60 mg versus paracetamol 1000 mg:
NNT van 9,1 (95% BI: 5,8 tot 24)

de Craen 1996 :

Vergeleken met paracetamol monotherapie geeft de combinatie paracetamol en codeïne 60 mg de beste resultaten op alle vlakken. De vermindering van de pijn is toegenomen met 5% (SMD 5,5 (95% BI: 4,9 tot 6,2)). Maar dit voordeel versus paracetamol verschilt niet van dat van codeïne versus placebo. De studies met eenmalige doses brachten niet meer bijwerkingen aan het licht.

Ahmad N 1997 :

Een eenmalige dosis placebo veroorzaakte een vermindering van de pijn met -1 à 30%, versus 16-63% met een eenmalige dosis van een actief bestanddeel. Paracetamol 600 mg en codeïne 60 mg hadden een relatief verschil in percentage effect van 20-28 versus placebo en afhankelijk van de gebruikte pijnbeoordelingschaal. De combinatie is misschien even werkzaam als de NSAID's: ibuprofene 400 mg versus paracetamol 500 mg + codeïne 60 mg: RD 14 (95% BI: 3 tot 25).

Moore A 1998.

- paracetamol 1000 mg: NNT van 4,6 (95% BI: 3,8 tot 5,4)
- paracetamol 600-650 mg: NNT van 5,3 (95% BI: 4,1 tot 7,2)
- paracetamol 600-650 mg + 60 mg codeïne: NNT van 3,6 (95% BI: 2,9 tot 4,5)
- paracetamol + 60 mg codeïne versus dezelfde dosis paracetamol: NNT van 3,6 (95% BI: 5,1 tot 17)

De combinatie paracetamol + codeïne veroorzaakt duidelijk meer bijwerkingen : NNH (duizeligheid, slaperigheid) van 11 (95% BI: 7,4 tot 20) en duizeligheid NNH van 27 (95% BI: 15 tot 134).

6.3.2. Paracetamol + tramadol

Geen gegevens.

6.3.3. Paracetamol + NSAID's

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

6.3.4. Paracetamol + Cafeïne

Geen gegevens.

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

6.4. Paracetamol bij kinderen

6.4.1. Indicatie

Paracetamol is doeltreffend en zonder risico bij de behandeling van lichte tot matige pijn (Niveau van bewijskracht 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. (ANZCAFP 2005)

6.4.2. Dosering:

a. Systematisch overzicht van de literatuur:

per os: 10 à 15 mg/kg tot 4 x per dag

b. Document professor Allegaert :

Tabel 6 (Allegaert 2007)

<i>intraveneuze toediening</i>	<i>dosis (mg/kg/dag)</i>	<i>oplaaddosis (mg/kg)</i>
pasgeborene	40 mg/kg/dag	20 mg/kg
< 1 jaar	40 mg/kg/dag	20 mg/kg
> 1 jaar	60 mg/kg/dag	20 mg/kg
<i>per orale toediening</i>	<i>dosis (mg/kg/dag)</i>	<i>oplaaddosis (mg/kg)</i>
pasgeborene	40 mg/kg/dag	20 mg/kg
< 1 jaar	40 mg/kg/dag	20 mg/kg
> 1 jaar	60 mg/kg/dag	20 mg/kg
<i>rectale toediening</i>	<i>dosis (mg/kg/dag)</i>	<i>oplaaddosis (mg/kg)</i>
pasgeborene	60 mg/kg/dag	20 mg/kg
< 1 jaar	90 mg/kg/dag	40 mg/kg
> 1 jaar	90 mg/kg/dag	40 mg/kg

c. Opmerking betreffende rectale toediening:

Paracetamol is een effectieve pijnstiller bij kinderen van zowel zuigelingenleeftijd tot adolescentie. Wat toedieningsroute betreft, is het belangrijk te weten dat orale toediening een biologische beschikbaarheid heeft van quasi 100%, terwijl dit na rectale toediening lager is (50, range 24 – 98%). De lagere biologische beschikbaarheid kan men compenseren door een hogere dosering bij rectale toediening, maar de belangrijke verschillen in biologische beschikbaarheid (24-98%), maken de rectale route minder geschikt voor herhaald en langdurig toedienen (> 24 à 28 uur). Op basis van de beschikbare farmacokinetische en –dynamische gegevens bij kinderen, werden doseeradviezen voor paracetamol geformuleerd, bij voorkeur te gebruiken gedurende 48 tot 72 uur.

6.4.3. 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, difantoine) stimuleren, het risico op toxiciteit verhogen (Prescott 2001). Naast de toxische effecten van eenmalig inname, meestal in het kader van suïcide poging, is er eveneens een risico op toxiciteit bij herhaalde inname.

6.4.4. 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.

Acetylsalicylzuur is dus niet het eerstekeuzemiddel om koorts en pijn bij kinderen te bestrijden. Het blijft echter nuttig bij de behandeling van sommige reumatische aandoeningen, zoals juveniele artritis en, omwille van zijn remmend effect op de aggregatie van bloedplaatjes, bij sommige hematologische aandoeningen.

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. (Perrot 2004)

De relevantie van het eventueel combineren van paracetamol met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, type ibuprofen op het pijnstillend effect in de postoperatieve periode (outcome variabele: de nood aan rescue analgetica thuis) werd aangetoond door Viitanen et al (Viitanen 2003). Niet-steroïdale inflammatoire middelen zijn immers vrij krachtige analgetica, ook bij het kind. In de direct postoperatieve periode (o.a. na tonsillectomie) moet het gebruik van NSAID's echter afgewogen worden t.o.v. verhoogde bloedingsneiging. In de meest recente Cochrane evaluatie (2005) bleek heringreep omwille van bloeding niet frequenter voor te komen na NSAID toediening (Cardwell 2005). Renale comorbiditeit of relatieve hypovolemie (gastro-intestinale verliezen, voedselweigerings, verhoogd vochtverlies) zijn duidelijk belangrijkere risicofactoren gezien nierfalen na NSAID toediening in dergelijke situaties al herhaaldelijk beschreven werd in de literatuur (Simons 2005; Allegaert 2007).

6.4.5. Werkzaamheid van de symptomatische behandeling van pijn: besluiten

Besluit van de analyse van de literatuur:

- paracetamol is werkzaam bij lichte tot vrij ernstige pijn (Niveau van bewijskracht Ia).
- het effect van codeïne varieert sterk bij kinderen.
- aspirine moet worden vermeden (Niveau van bewijskracht IV).
- De jury beschikt over onvoldoende gegevens om uit deze studie (Perrot 2004) 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. (zie artikels "Prescrire" als bijlage)

Vraag 7: Sterke opioïden: Opiumalkaloïden en synthetische derivaten

4 subvragen

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

7.1.1. 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 (Grisart 1999) 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.

7.1.2. 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 sigmareceptoren (μ , δ , κ en σ). De mu-receptoren zijn verantwoordelijk voor de analgetische werking, maar ook voor ernstige bijwerkingen zoals respiratoire depressie, euforie, sedatie en afhankelijkheid. Het klinische belang van de delta-receptoren is nog onduidelijk. De kappa-receptoren veroorzaken vooral analgesie ter hoogte van de ruggengraat, myosis en sedatie. Stimulering van de sigma-receptoren veroorzaakt vooral dysforie en hallucinaties. De verschillende opioïden hebben een verschillende affiniteit voor en werking op de verschillende receptoren. De opiaatreceptoren bevinden zich overal in het lichaam, maar vooral in het centrale zenuwstelsel. Naast het eenvoudige pijnstillende effect kan de activering van deze receptoren ook andere effecten hebben.

De opioïden hebben een agonistische, partieel agonistische/antagonistische of antagonistische werking op de receptor. Naargelang de criteria onderscheiden we:

De opiaatagonisten: opiumalkaloïden (bijv. morfine, codeïne)

De synthetische opiaatagonisten (bijv. fentanyl)

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

De opiaatantagonisten (zoals naloxon) worden niet in beschouwing genomen aangezien ze geen enkele analgetische werking hebben. Ze worden gebruikt als antidotum bij intoxicatie door opiaten. De partiële agonisten/antagonisten worden niet in detail besproken aangezien hun plaats in de algemene geneeskunde nog niet bepaald werd omwille van hun ongewenste interacties met de opiaatagonisten. Alle opiaatagonisten hebben een grote affiniteit voor de μ -receptoren, een wisselende affiniteit voor de δ - en κ -receptoren en praktisch geen affiniteit voor de σ -receptoren. De verschillen situeren zich vooral op het vlak van de bijwerkingen, de snelheid, duur en kracht van de werking en het optreden van tolerantie en afhankelijkheid. Wij zullen morfine behandelen als prototype voor de opiaatagonisten.

De kracht van de andere opiaatagonisten wordt vergeleken met morfine.

Het analgetische effect van morfine is voornamelijk te danken aan de bezetting van de μ -receptoren ter hoogte van het centrale zenuwstelsel. Morfine wordt op wisselende wijze geabsorbeerd via orale weg en in de lever gemetaboliseerd tot actieve en inactieve metabolieten. Door het 'first pass' effect bedraagt de biologische beschikbaarheid slechts 25%. Morfine heeft een plasmahalfwaardetijd van 2 à 3 uur, het pijnstillende effect houdt gedurende 4 à 6 uur aan. Morfine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

7.1.3. 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.

7.1.4. Afhankelijkheid en tolerantie

Het gebruik van opiaatagonisten kan tolerantie veroorzaken. Door deze tolerantie moeten steeds hogere doses worden gegeven om hetzelfde effect te bekomen. Tolerantie treedt op bij alle patiënten die opiaatagonisten gebruiken. Er bestaan grote individuele verschillen voor wat betreft de snelheid van het optreden van tolerantie en de mate van tolerantie. Tolerantie voor de pijnstillende werking is weinig uitgesproken bij een correct gebruik.

We spreken over lichamelijke afhankelijkheid wanneer bij het stopzetten of een sterke dosisvermindering van het opiaat ontweningsverschijnselen optreden, zoals geeuwen, transpiratie, een subjectief gevoel van afkoeling (rillen), agitatie en angst, braken en diarree, beven en spierkrampen. Deze effecten kunnen ook optreden wanneer van een opiaatagonist (die langdurig gebruikt werd) wordt overgeschakeld op een partiële opiaatagonist en antagonist. De snelheid waarmee de symptomen verschijnen, hangt af van de halfwaardetijd van het gebruikte opiaat. Een geleidelijke vermindering van de dosis voorkomt het optreden van ernstige ontweningsverschijnselen. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de intensiteit van het analgetische effect van het geneesmiddel.

Een zekere tolerantie voor opiaatagonisten kan voorkomen, zowel op het vlak van gewenste effecten als op het vlak van bijwerkingen. Om de pijnstillende werking te waarborgen, is het vaak nodig om de dosis te verhogen. Als de opiaatagonisten worden gebruikt als pijnstillend middel, vormt afhankelijkheid meestal geen enkel probleem. Een verlaging van de dosis gebeurt geleidelijk, om lichamelijke ontweningsverschijnselen te voorkomen.

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.

7.1.5. Toedieningswijze van opiaten

Het leidend principe moet zijn dat opioïden op de meest effectieve, meest veilige en minst invasieve manier moeten worden toegediend. Patiënttevredenheid en een geringe incidentie van bijwerkingen kunnen de arts hierbij leiden.

Orale toediening blijft voorkeur genieten.

Preparaten met een verlengde afgifte hebben een praktisch voordeel gezien hun werkingsduur (12 à 24 uur). Morfinetabletten zonder gereguleerde afgifte zijn belangrijk in geval van intercurrente pijn bij het gebruik van opiaten met vrije afgifte. 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. Hoewel uit theoretisch en logistiek standpunt fentanyl een zeer interessant middel lijkt te zijn – wat door enkele studies trouwens werd bevestigd – moet echter op basis van de farmacokinetiek worden besloten dat transdermale toediening niet van toepassing is bij de behandeling van acute pijn: de tijd die verstrijkt tussen het aanbrengen van de pleister en de doeltreffende minimum en maximum plasmaconcentraties is te lang (1,5-40 uur, resp. 12-48 uur) en er is een grote variabiliteit. Bovendien gaat de absorptie van fentanyl nog lang door nadat de pleister werd verwijderd. De relatief korte duur van de meeste postoperatieve pijnen bemoeilijkt daardoor een aangepaste dosering.

7.1.6. Starten met een behandeling met sterke opioïden

Als startdosis kan men elke vier uur 5 à 10 mg toedienen van een morfinepreparaat met directe en kortdurende werking via orale weg (tablet of vloeistof) of rectaal om de vier uur, gevolgd door **dosistritatie**. Zodra een aangepaste pijnstillende werking wordt verkregen, is het mogelijk om over te stappen op een vorm met gereguleerde 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 ook meestal) om onmiddellijk te starten met een preparaat met verlengde afgifte van 20-30 mg 2 maal per dag. Dit wordt echter niet aangeraden. De andere opiaatagonisten bieden geen voordeel vergeleken met morfine (alle toedieningsvormen).

7.1.7. Overschakelen op of toevoegen van een krachtige opiaatagonist

Indien het analgetische effect onvoldoende is, kan het gebruik van een krachtig opioïd worden overwogen. Het is gewoonlijk nuttig om verder te gaan met het nemen van een analgeticum van de eerste lijn (indien dit wordt verdragen) omwille van het synergetische effect.

De introductie van oraal toegediende morfinepreparaten met vertraagde afgifte heeft de toepassing van morfine vergemakkelijkt.

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.

7.1.8. 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 ontweningsverschijnselen bij pasgeborenen.

De hoeveelheden morfineachtige analgetica die overgaan naar het kind zijn beperkt. Morfine lijkt weinig problemen te geven bij een kortdurende behandeling (bijv. tot twee dagen). Het is echter belangrijk om opmerkzaam te blijven voor het optreden van bijwerkingen bij het kind (bijv. constipatie, sedatie, apneu) zeker bij langer durende behandelingen en wanneer het gaat om prematuur geborenen, kinderen minder dan een week oud, kinderen met een laag geboortegewicht of zieke kinderen.

Het geven van morfineachtige analgetica moet worden vermeden bij moeders waarvan het kind ademhalingsproblemen vertoont.

Bij gebruik van opioïden in combinatie met sedativa dient men waar mogelijk sederende medicatie te staken of de dosering van de opioïden aanpassen.

7.1.9. Postoperatieve pijn

Bij gebruik van opioïden moet men het sedatieniveau (en in mindere mate de ademfrequentie) adequaat bewaken, en dit afhankelijk van het opioïd en de toedieningswijze.

Opioïden moeten getitreerd worden op het individu, de pijn en de eventuele bijwerkingen. De organisatie van de **postoperatieve pijnbehandeling** (keuze van opioïd, dosis, timing, interval en toedieningswijze) dient hierop ingericht te zijn. Bij ouderen dient de initiële dosis aangepast te worden. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient, met name bij morfine, het doseringsinterval aangepast te worden.

Opioïden dienen een vast onderdeel van de farmacologische pijnbehandeling bij matige tot ernstige postoperatieve pijn te vormen. Bij matige pijn kan veelal worden volstaan met NSAID's.

Als gevolg van de onderling gelijke doeltreffendheid van opioïden moeten andere argumenten, waaronder farmacokinetische, doorslaggevend zijn voor het maken van een keuze. Bijwerkingsprofiel en farmacokinetiek pleiten tegen pethidine respectievelijk methadon. Piritramide is geschikt, maar duurder dan morfine. Morfine is derhalve het opioïd van keuze bij matige tot ernstige postoperatieve pijn. Bij gebruik van opioïden in combinatie met sedativa dient men waar mogelijk sederende medicatie te staken of de opioïddosering aan te passen.

Tijdens de postoperatieve fase kunnen opioïden ook worden gecombineerd met paracetamol en eventueel met NSAID's waarbij men rekening moet houden met de bijwerkingen.

Gekozen moet worden voor een toedieningswijze die snel, veilig en kosteneffectief is, gepaard gaand met de grootst mogelijke tevredenheid van de patiënt. Een voldoende startdosering is daarbij te allen tijde cruciaal.

Door te combineren met paracetamol treedt een opioïdensparend effect op (Niveau van bewijskracht Ia). 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. De startdosis opioïd moet gebaseerd zijn op leeftijd, niet op gewicht. (Niveau van bewijskracht Ia)

7.1.10. Niveaus van bewijskracht op basis van de literatuur

Opioïden zijn doeltreffend bij de symptomatische behandeling van postoperatieve en chronische pijn (Niveau van bewijskracht Ia).

Opioïden zijn doeltreffend bij de symptomatische behandeling van neuropathische pijn op lange en op korte termijn (Geen besluit mogelijk).

Opioïden blijven de pijlers voor de systemische analgesie bij de behandeling van matige tot ernstige acute pijn. De dosering hangt in grote mate af van de persoon (Niveau van bewijskracht IV). De titratie van opioïden gebeurt dus op maat van de patiënt. Bij volwassenen hangt de nood aan opioïden eerder af van leeftijd dan van gewicht (Niveau van bewijskracht IV).

Bij equi-analgetische doseringen hebben alle opiaatagonisten hetzelfde analgetische effect. Deze doseringen zijn moeilijk te bepalen omwille van de **interindividuele variabiliteit** wat betreft farmacokinetiek.

Geen enkel opioïd lijkt superieur aan het andere voor wat betreft de vermindering van de pijn, bijwerkingen en tevredenheid van de patiënt (Niveau van bewijskracht Ia).

Opioïden veroorzaken niet meer congenitale afwijkingen, maar geven daarentegen aanleiding tot het neonataal abstinentie (ontwenning) syndroom (NAS) (Niveau van bewijskracht III).

Een niet-farmacologische benadering van pijn geniet de voorkeur boven farmacologische interventies (Geen besluit mogelijk).

Opioïden moeten worden gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige pijn. De mu-agonisten zijn de eerstekeuzemiddelen (morfine, hydromorfon, fentanyl, oxycodon) (Niveau van bewijskracht IV).

Opioïden met een korte halfwaardetijd zijn te verkiezen (morfine, hydromorfon, oxycodon) (Geen besluit mogelijk).

De behandeling beginnen met een lagere dosis (25-50%) dan de aanbevolen dosering voor jonge volwassenen en de doses titreren tot vermindering van de pijn met 50% (Geen besluit mogelijk).

Het gelijktijdig gebruik van meerdere opioïden moet worden vermeden (Niveau van bewijskracht IV).

Besluit van de analyse van de literatuur:	
Opioïden zijn doeltreffend bij de symptomatische behandeling van postoperatieve en chronische pijn	Niveau 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's is toevoeging van codeïne doeltreffend bij acute pijn, postoperatieve pijn en chronische pijn	Niveau Ia
Opioïden veroorzaken niet meer bijwerkingen dan niet-opioïden	Niveau Ia
Opioïden veroorzaken niet meer congenitale afwijkingen	Geen besluit mogelijk
Bij kinderen varieert het effect van codeïne sterk	Niveau 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	Niveau IV

7.2. 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.

Sommige studies wezen echter wel op een zekere doeltreffendheid.

Een groot systematisch overzicht/meta-analyse (Finnerup 2005) maakt duidelijk dat de opiaten slechts bestudeerd werden in de context van perifere neuropathische pijn. Morfine en oxycodon zijn doeltreffender dan placebo in geval van postherpetische neuralgie, fantoompijn en pijnlijke diabetische neuropathie met een NNT van 2,5 (95% BI: 1,9 tot 3,4).

Een consensus die zal verschijnen in Pain plaatst de opioïden op de tweede lijn na de tricyclische antidepressiva, gabapentine en pregabaline (Dworkin, *in Press*).

Dellelijn (1997) gebruikte een intraveneus infuus met fentanyl om patiënten met neuropathische pijn die eventueel zouden kunnen gebaat zijn bij een langetermijnbehandeling, te determineren. Wanneer men echter de resultaten na 2 jaar bekijkt, blijkt dat slechts weinig patiënten de behandeling volhielden en er baat bij hadden (Dellelijn 1998).

De meta-analyse van Eisenberg E (2006) kwam tot het besluit dat de kortetermijn RCT's (< 24 uur) tegenstrijdige resultaten opleverden, maar dat de RCT's die over middellange periode werden gevoerd (8-70 dagen) gunstige resultaten te zien gaven met een voordeel van 13 punten versus placebo op een pijnschaal van 0-100 (95% IC -16 tot -9).

De bekende bijwerkingen waren: misselijkheid (NNH van 4,2), constipatie (NNH van 4,2), duizeligheid (NNH 7,1) en braken (NNH 8,3).

Wat posttherpetische neuralgie betreft, besloot Clinical Evidence (Wareham 2007) dat de doeltreffendheid van orale opioïden (oxycodon, morfine, methadon, tramadol) onbekend was.

7.3. Wat is de plaats van transdermale vormen buiten kankerpijn?

7.3.1. Chronische niet-kankerpijn

Door de veroudering van de bevolking treedt steeds meer chronische pijn op ter hoogte van de lendenwervels en de onderste ledematen (opiniepeiling in België, IBDU, 1998-1999).

Gerontological Nursing Interventions Research Center. Research Translation and Dissemination Core. University of Iowa. Persistent pain management in older adults. 2005

Chronische pijn bij ouderen wordt bij voorkeur behandeld met behulp van farmacologische en niet-farmacologische strategieën (Niveau van bewijskracht IV).

Volwassenen van middelbare leeftijd hebben meer risico op bijwerkingen (Niveau van bewijskracht III). Intramusculaire injecties moeten vermeden worden omwille van trauma's, pijn en vertraagd effect (Geen besluit mogelijk).

7.3.2. Plaats van transdermale preparaten

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.

Soms wordt elke 2 dagen een patch aangebracht. Voor Gallagher vertegenwoordigt dit 50% van de patiënten met een interval van 24 à 48 uur (Gallagher 2007)!

Voor fentanyl en buprenorfine is de toediening van tussentijdse doses morfine mogelijk om perioden van incidentele pijn onder controle te houden (Mercadante 2006).

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 (Frölich 2001).

Deze pleisters mogen slechts gebruikt worden **in geval van stabiele pijn**, aangezien bij het aanbrengen of verwijderen van de pleisters, en bij dosisaanpassingen, de plasmaconcentraties en het effect slechts langzaam wijzigen, en een nieuw evenwicht pas wordt bereikt na 36 uur.

Een te snelle stijging van de dosis (bijv. na enkele uren) moet dus zeker worden vermeden.

De dosering moet individueel worden aangepast en de pleisters moeten elke 72 uur worden vervangen (Dep. Vet Aff. 2003).

Indien de andere analgetica niet het gewenste effect hebben, kan een behandeling met een opioïd worden overwogen (Geen besluit mogelijk).

Geen enkel werkzaam bestanddeel is superieur (Niveau van bewijskracht IIa).

Producten met een langere werkingsduur zijn doeltreffender bij chronische pijn (Niveau van bewijskracht Ib).

Begin met een enkel middel bij personen die geen opioïden nemen. Staak de behandeling indien de geleidelijke verhoging van de dosis geen enkel effect heeft (Niveau van bewijskracht IV).

Opioïden kunnen worden gebruikt bij de behandeling van nociceptieve en neuropathische pijn (Niveau van bewijskracht Ia).

De dosering moet aan de behoeften van de patiënt worden aangepast (Niveau van bewijskracht Ia).

Titreer de dosis om een adequate pijnverlichting te bekomen (Niveau van bewijskracht IV).

Bij chronische lumbosciatalgie is de plaats van opioïden in de behandeling niet bepaald en is er een groot risico op bijwerkingen (Nielens 2006). Een review (Chou 2007) stelt dat er weinig bewijs is voor de doeltreffendheid van opioïden en tramadol om de pijn te verlichten en dat het belangrijk is om doeltreffendheid, bijwerkingen en kosten goed af te wegen.

Bij ouderen bestaat er een verhoogd risico op bijwerkingen: het risico op een val en daardoor een dijbeenbreuk is bijvoorbeeld twee maal zo hoog bij patiënten die worden behandeld met codeïne of dextropropoxyfeen (Shorr 1992).

Het voorschrijven van een sterk opioïd mag alleen gebeuren bij een pijnlijk syndroom waarvan de etiologie werd vastgesteld, en dat door geen enkele andere etiologische of symptomatische medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling kan worden verlicht (of voor wie deze andere behandeling een eerder negatieve risicobalans oplevert) en na evaluatie van de algemene, familiale, sociale en professionele context (consensus, aanbevelingen ASSAPS 2004).

We wijzen er ook op dat iritramide, een sterk opioïd waarvan de injecteerbare vorm voornamelijk in België bij acute pijn wordt gebruikt, geen plaats heeft in de behandeling van chronische pijn.

Bij chronische niet-kankerpijn moet onze behandeling leiden tot een vermindering van de pijn, een grotere autonomie van de patiënt, een betere pijnbeheersing en een toename van de activiteiten op familiaal, sociaal en professioneel gebied. De studies over analgetica zouden minstens een luik moeten bevatten over pijnevaluatie en een luik over het functioneel gedrag van de patiënt of levenskwaliteit. De meeste studies tonen resultaten op korte termijn. De FDA vraagt momenteel dat studies over analgetica bij chronische pijn over minimum 12 weken lopen, wat vroeger niet het geval was.

Een Europese consensus werd gepubliceerd in het European journal of pain in 2003 (Kalso 2003); de essentiële punten hieruit zijn:

1. De behandeling van de oorzaak is belangrijk, maar pijn op zich moet worden behandeld;
2. Indien andere analgetische behandelingen op adequate wijze werden geprobeerd, moet een behandeling met opioïden worden overwogen zowel voor nociceptieve als voor neuropathische pijn;
3. De onderzochte doelstellingen zijn het verlichten van de pijn en het verbeteren van de levenskwaliteit: deze twee punten zullen gedurende een proefperiode worden geëvalueerd;
4. De voorschrijvende persoon moet op de hoogte zijn van het psychosociale statuut van de patiënt;
5. Het gebruik van opioïden met doorlopende afgifte die met regelmatige intervallen worden toegediend, wordt aangeraden;
6. Follow-up van de behandeling moet worden gegarandeerd;
7. Een contract, opgesteld met de patiënt, versterkt de betrokkenheid van deze laatste;
8. Een behandeling met een opioïde moet niet worden beschouwd als een levenslange behandeling.

De dosering is geïndividualiseerd; voor morfine schommelt ze bijvoorbeeld rond 60 mg per dag maar met uitersten van 30 à 990 mg per dag bij een follow-up van 10 tot 40 patiënten (Strumpf 1998).

Ter herinnering (vraag 1), dosistitratie is noodzakelijk wanneer men onmiddellijk start met een behandeling met sterke opioïden.

Bij een regelmatige dosisverhoging, of tolerantie, moeten we ons afvragen of, bij deze indicatie, de opioïden werkelijk nut hebben voor de patiënt: niet zelden gebeurt het dat men de patiënt van alle opioïden laat ontwennen om dan een verbetering van de pijn te zien optreden (Baron 2006). Via een programma van cognitieve gedragstherapie, waaronder ontwenning, slagen de meeste patiënten er in de opioïden weg te laten (Rome 2004).

De meeste patiënten met chronische pijn gebruiken de opioïden die voorgeschreven worden frequenter dan initieel werd voorzien: 3 toedieningen voor de slow release plus formules met directe afgifte. (Gallagher 2007).

Tegenwoordig worden vaak vragen gesteld over verslaving en verduistering van de voorgeschreven opioïden. Bij chronische lumbalgie wordt misbruik van analgetica in 3 à 43% van de gevallen gemeld (Martell 2007).

7.4. 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 (Quigley 2004) 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%. 11% huidreacties werden vastgesteld. (Freye 2007)

Meerdere factoren kunnen de doeltreffendheid van de ene molecule in vergelijking met een ander beïnvloeden; ze behoren tot de farmacokinetiek (absorptie, metabolisering, eliminatie) waarvoor de farmacogenetica ons enkele elementen bijdraagt, of tot de farmacodynamiek (bijv. mu, delta, kappa agonisten voor morfine, mu voor fentanyl).

Chronische pijnpatiënten krijgen vaak meerdere medicamenten waardoor de **farmacokinetiek van bepaalde middelen** kan wijzigen : de metabolisering van fentanyl of methadon kan worden geremd door de inhibitoren van cytochroom P450 3A4 zoals sommige antibiotica, antimyotica, antivirale middelen of door de fluorocoumarine in pompelmoessap.

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.

Voorzichtigheid is geboden voor de conversie naar methadon die bij voorkeur tijdens een opname in het ziekenhuis moet plaatsvinden.

Morfine is het eerstekeuze opioïde bij de behandeling van ouderen (Geen besluit mogelijk).

Hydromorfon is een aanvaardbaar alternatief (Geen besluit mogelijk).

Oxycodon is een aanvaardbaar opioïd bij de behandeling van oudere patiënten (Geen besluit mogelijk).

Hydrocodon is een aanvaardbaar opioïd bij de kortetermijnbehandeling van lichte tot matige pijn bij oudere personen (Geen besluit mogelijk).

Langzaam titreren, 300 mg niet overschrijden voor personen ouder dan 75 jaar. Opgepast voor de combinatie SSRI + tricyclische antidepressiva.

Te vermijden medicamenten: codeïne, transdermale fentanyl voor acute pijn, pentazocine (hallucinaties, agitatie, delirium), opioïden met een lange werkingsduur (methadon) en NSAID (piroxicam), propoxyfeen. (Geen besluit mogelijk)

7.4.1. Niveau van Bewijskracht

Toegegeven wordt dat er geen doeltreffender middel dan morfine of hydromorfon is bij de behandeling van een nierkoliek (Niveau van bewijskracht IIb). Hoewel pethidine, net zoals morfine, een vergelijkbaar effect heeft op de sfincter van Oddi en de galwegen, zijn er geen aanwijzingen dat pethidine superieur is bij de behandeling van galkolieven (Niveau van bewijskracht III). Parenteraal toegediend veroorzaakt pethidine meer misselijkheid en braken dan morfine (Niveau van bewijskracht III).

Hydromorfon is een morfinederivaat en is ongeveer 5 keer krachtiger. Er is weinig verschil tussen hydromorfon en de andere opioïden voor wat betreft het analgetische effect en de bijwerkingen (Niveau van bewijskracht Ia).

Er is geen verschil tussen parenteraal toegediend diamorfine en morfine voor wat betreft de analgesie en de bijwerkingen (Niveau van bewijskracht IIa).

Methadon wordt steeds meer gebruikt bij de behandeling van kankerpijn en chronische niet-kankerpijn. Het gebruik in geval van acute pijn is af te raden; de werkingsduur is onvoorspelbaar en er bestaat risico op accumulatie.

Oxycodon is een sterke opiaatagonist die vaak wordt gebruikt bij de behandeling van acute pijn bij personen die opioïden oraal kunnen innemen. Oxycodon is doeltreffend bij de behandeling van post-operatieve pijn (Niveau van bewijskracht Ia).

7.4.2. Conversiefactoren

Tabel 7: Conversiefactoren

Werkzaam bestanddeel	IV Conversiefactor	PO Conversiefactor
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 8 : Andere opioïden **5 subvragen**

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

8.1.1. Situering in de pijnbehandeling

Tramadol heeft een plaats op de tweede trap van de pijnladder, als add-on therapie na goede dosering paracetamol en /of NSAID (zie samenvattende tabel 8).

In geval van beperkingen op het gebruik van de medicatie uit trap 1, door contra-indicaties of intolerantie, of onvoldoende resultaat qua pijnreductie, kan tramadol aan de pijnbehandeling toegevoegd worden. Tramadol is even efficiënt als de combinatie paracetamol-codeïne.

Tramadol met verlengde vrijstelling heeft als bijkomend voordeel, dat 1 of 2 toedieningen per dag kunnen volstaan om een 24uurs pijnbestrijding te bekomen, wat voor bepaalde patiënten een voordeel kan opleveren naar therapietrouw.

Tabel 8: Tramadol

Indicatie	Bron	Doelmatigheid	Bijwerkingen/veiligheid
Acute en chronische pijn	NHG-standaard "Pijnbestrijding" 2005	Stap 2, even effectief als de combinatie paracetamol-codeïne maar minder neveneffecten	Initiële misselijkheid (bij 25%), minder bij specialiteiten met vertraagde afgifte, wel minder neveneffecten (vooral obstipatie) dan bij codeïne en morfine. braken, moeheid, duizeligheid, obstipatie, hoofdpijn en sufheid zijn meest voorkomend; misselijkheid te vermijden door insluipend te doseren. minder gewenning en afhankelijkheid dan bij morfine hoewel onthoudingsverschijnselen kunnen optreden bij plotseling staken geen langdurig gebruik wegens afhankelijkheid en gewenning, alleen kort en intermitterend gebruik
Postoperatieve pijn	CBO-richtlijn "Postoperatieve pijnbehandeling" 2003	<u>Matige pijn</u> : eenmalige doseringen van opioïden (oa tramadol) hebben een lager analgetisch effect dan NSAID's Minder geschikt bij ernstige pijn.	misselijk en braken kan gebruik beperken
	SR	tandheelkunde NNT +- 4,5, postoperatief 2,4-4,8 combinatie met paracetamol heeft lagere NNT dan tramadol alleen effectiviteit vergelijkbaar met ibuprofen 400 mg	dosisresponscurve voor de neveneffecten
Acute pijn	SR	geen evidentie	
Chronische pijn	Meta-analyse	zwakke opiaten (oa. tramadol) overtroffen de NSAID's of de TCA's niet	
	SR - RCT	beperkt effect bij osteoartritis, significante pijnstilling bij personen met artrose van de heup of knie met 200 mg/dag tramadol SR gedurende 14 dagen.	bij 20% vd patiënten neveneffecten.

Neuropathische pijn	richtlijn "Acute pain management: scientific evidence" 2005	Tramadol is effectief bij de behandeling van neuropathische pijn (niveau 1).	<ul style="list-style-type: none"> - Het profiel van de neveneffecten van tramadol is verschillend van dat van de andere opioïden. - De kans op ademhalingsdepressie is gevoelig lager bij equianalgetische doses (niveau van bewijskracht IIa). Ademhalingsdepressie werd alleen gevonden bij personen met ernstig nierfalen. - Bovendien heeft tramadol beperkte effecten op de gastro-intestinale motorische functies (niveau van bewijskracht IIa) dan morfine. - Nausea en braken zijn de meest voorkomende neveneffecten en zijn even frequent als bij de andere opioïden (niveau van bewijskracht III) - Tramadol verhoogt de incidentie van epileptische insulten niet in vergelijking met andere analgetica (niveau van bewijskracht IIa).
	2 gecombineerde studies	NNT 3,9 voor postherpetische neuralgie en pijnlijke polyneuropathie	Het NNH van tramadol bedroeg 9,0 (95% BI: 6,0 tot 17,5) wat veel hoger is dan voor morfine of oxycodon waar het RR niet significant was.
	Postherpetic neuralgia Clinical Evidence 2007	ongekende effectiviteit voor tramadol	
	NHG-standaard "Pijnbestrijding" 2005	geen plaats voor opioïden bij neuropathische pijn	
	CBO-richtlijn "Polyneuropathie" 2003 (2 studies meer in detail)	tramadol verbetert de pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie (niveau van bewijskracht III).	Een op de vijf patiënten had last van geringe bijwerkingen zoals misselijkheid, obstipatie, hoofdpijn en slaperigheid. Geringe bijwerkingen komen frequent voor: NNH 2,1.
Koliekpijn	NHG-standaard "Pijnbestrijding" 2005	opioïden (niet gespecificeerd welke, noch sterk of zwak) hebben een plaats bij koliekpijnen, maar ná NSAID's	

Over de andere moleculen – dihydrocodeïne, pethidine, pentazocine en tilidine – is veel minder informatie beschikbaar.

Indicatie	Bron	Doelmatigheid	Bijwerkingen/veiligheid
Acute en chronische pijn	SR/RCT	geen evidentie	
Postoperatieve pijn	SR/RCT	<u>Dihydrocodeïne</u> : betere pijnstilling dan placebo, inferieur aan ibuprofen, zowel 30 mg als 60 mg. (zie studie zelf)	meer neveneffecten dan placebo
Neuropathische pijn	SR/RCT	geen evidentie	

8.1.2. Besluiten van de literatuurstudie met betrekking tot de effectiviteit:

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

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

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

8.1.3. Dosering

- **NHG-standaard “Pijnbestrijding” 2005:**
tramadol: 200 tot maximaal 400 mg per dag, insluipend 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, ophogen tot maximum 200 mg tweemaal per dag.

8.1.4. 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.

8.2. Is er nog een plaats voor dextropropoxyfeen?

- **richtlijn “Persistent pain management in older adults 2005”**
Dextropropoxyfeen te vermijden bij ouderen.
- **richtlijn “Acute pain management: scientific evidence” 2005**
Dextropropoxyfeen (65mg) is een zwak opioïd met een NNT van 7,7 (Niveau van bewijskracht Ia). Het wordt vaak gebruikt in combinatie met paracetamol, maar de winst in pijnvermindering bedraagt slechts 7,3% in vergelijking met paracetamol alleen, maar geeft een duidelijk verhoogde incidentie van duizeligheid (Niveau van bewijskracht Ib).
- **effectiviteit bij acute pijn**
Geen evidentie.
- **effectiviteit bij postoperatieve pijn**
Beter effect samen met paracetamol, maar dit zou vergelijkbaar zijn met 400 mg ibuprofen. (zie studie zelf, authors' conclusions).
- **effectiviteit bij chronische pijn:**
Zwakke opiaten (oa. dextropropoxyfeen) overtroffen de NSAID's of de TCA's niet.
- **effectiviteit bij neuropathische pijn:**
Geen evidentie 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.

Advies aan de overheid om de maatregel van het Verenigd Koninkrijk te volgen en zeker de combinatie dextropropoxyfeen-paracetamol (Algophene) te schrappen ?

8.3. 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) (Niveau van bewijskracht IV)

De druppelvorm is ook nuttig voor initiële dosisbepaling, optitratie en bepaalde vormen van doorbraakpijn. (Devulder 2007) (Niveau van bewijskracht 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[®]), Eurogenerics (Tramadol EG[®]) en Sandoz (Tramadol Sandoz[®]) komen overeen met 1 mL, maar bij Zambon (Dolzam[®]) komt 1 mL overeen met 20 druppels.

8.4. Wat is de plaats van codeïne als monotherapie?

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

(Nog wel indicatie voor symptomatische en palliatieve behandeling van prikkelhoest.)

8.5. Wat is het nut van combinatie-preparaten van analgetica (bijv. paracetamol-codeïne, paracetamol-tramadol)?

8.5.1. Paracetamol-codeïne (cf 6.3.)

Er is evidentie dat toevoeging van minstens 30 mg **codeïnefosfaat** het effect van paracetamol versterkt in verscheidene doseringen.

Uit de studie van Moore et al. blijkt echter ook dat 1 g paracetamol ongeveer even effectief is als 600-650 mg paracetamol met 60 mg codeïne, maar zonder de nevenwerkingen van sedatie, nausea en constipatie. (Moore 1997)

Opm: alle samenstellingen in de Belgische handel bevatten maximaal 30 mg codeïne zodat men om de door de literatuur geadviseerde dosis van codeïne te bereiken, ook de dosis paracetamol opdrijft tot 1 g.

- NHG-standaard "Pijnbestrijding" 2005:

Dosering: Toevoeging van codeïne kan (met name bij kankerpijn) geschieden in stappen van minimaal 20 mg tot een maximale dagelijkse dosis van 200 mg, verdeeld over 3 tot 5 giften.

De **klinische betekenis** is wegens het geringe additieve effect onduidelijk. *Het analgetisch effect van codeïne is ongeveer 1/7 tot 1/10 van dat van morfine. Aangehouden is dat toevoeging van 60 mg codeïne aan een tablet van 600 of 650 mg paracetamol (bij eenmalige toediening) bij 12% van de patiënten ten minste 50% extra vermindering van de pijn geeft, vergeleken met*

toevoeging van placebo. Een Nederlandse studie geeft aan dat toevoeging van 10 tot 60 mg codeïne aan 400 tot 1000 mg paracetamol in een eenmalige dosis een gering effect heeft: een absolute toename van de pijnstilling van gemiddeld 5%, gemeten aan de hand van de som van de verschillen in pijnscores. Dit komt overeen met de verschillen tussen codeïne en placebo. De klinische relevantie van deze geringe verschillen is onduidelijk. In trials met meervoudige doseringen blijkt het effect ook minder duidelijk; echter, bijwerkingen treden dan wel vaker op.

Vooraf bij hogere doseringen treden meer **bijwerkingen** op, met name obstipatie (vereist vaak toevoeging van een laxans). Ook misselijkheid en braken komen veelvuldig voor.

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

Toevoeging van 60 mg codeïne aan paracetamol geeft aanvullende pijnverlichting in eenmalige dosis.

- **richtlijn “Acute pain management: scientific evidence” 2005**

60 mg codeïne toevoegen aan paracetamol geeft additionele pijnvermindering maar doet neveneffecten toenemen (Niveau van bewijskracht Ia).

- **Besluit literatuurstudie “Effectiviteit van niet-narcotische analgetica-combinatiepreparaten bij de symptomatische behandeling van pijn”**

De combinatie van paracetamol en 60 mg codeïne is effectiever dan paracetamol alleen (Niveau van bewijskracht Ia).

De combinatie van paracetamol en cafeïne is effectiever dan paracetamol alleen (Geen besluit mogelijk).

- **SR: codeïne in combinatie met paracetamol, effectiviteit bij acute pijn** (Moore 1997)

- **Meta-analyse: effectiviteit bij chronische pijn** (Furlan 2006)

Zwakke opiaten (oa. codeïne) overtroffen de NSAID's of de TCA niet. (geen gegevens in literatuurstudie over wijze van gebruik: monotherapie of combinatietherapie, noch dosering)

- **Meta-analyse: Effectiviteit bij postoperatieve tandpijn** (Ahmad 1997)

Geen statistisch significant verschil tussen de pijnstilling met 600 of 650 mg paracetamol plus 60 mg codeïne en de groep NSAID's gebruikt in de verschillende studies zoals ibuprofen of naproxen.

- **Effectiviteit bij neuropathische pijn:**

Geen evidentie gevonden voor codeïne

8.5.2. 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.

- **Richtlijn “Persistent pain management in older adults”** (GNIRC 2006)

De commerciële combinatie van paracetamol en tramadol is niet van toepassing bij zwaardere pijn omdat dan de maximum dagdosis van zowel tramadol als van paracetamol wordt overschreden (Geen besluit mogelijk).

- **SR/meta-analyses**

Geen evidentie gevonden voor de effectiviteit bij acute en chronische pijn.

Effectiviteit bij postoperatieve pijn: NNT van de combinatie tramadol/paracetamol is lager dan de componenten alleen, maar vergelijkbaar met die van 400 mg ibuprofen.

Effectiviteit bij neuropathische pijn: 1 RCT bij diabetische neuropathie waar paracetamol+tramadol beter scoort dan placebo maar ook meer neveneffecten heeft (Freeman 2007).

III. Algemeen besluit en aanbevelingen

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 bio-psychosociale en spirituele benadering de plaats moeten krijgen die hen toekomt.

In deze consensusvergadering hebben wij de medicamenteuze componenten bevroegd 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 bio-psychosociaal 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 zij pleit voor een beperking van sterkte en verpakkingsgrootte, waarbij de apothekers worden aangemaand hun rol van zorgverstrekker ernstig te nemen.

IV. Bibliografie

Ahmad N, Grad HA, Haas DA, Aronson KJ, Jokovic A, Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesth Prog* 1997;44:119-126

Allegaert K. Antwoorden en commentaar over gebruik van paracetamol bij kinderen. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA). *Acute Pain Management* 2005

Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain (ANZCAFP). *Acute pain management: scientific evidence*. 2005

Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for post-operative pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1

Baron MJ: Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from highdose opioids *J Opioid Manag* 2006 Sep-Oct;2(5):277-82

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;81(1-2):147-54.

Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003591.

CBO, Rohof MHC et al. *Postoperatieve pijnbehandeling*, 2003.

CBO. *Richtlijn polyneuropathie*. Nederlandse vereniging voor neurologie en de Nederlandse vereniging voor klinische neurofysiologie. 2005

Chou R, Qaseem A, et al. *Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guidelines from the American College of Physicians and the American Pain Society*. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478-491.

Cruccu G, Anand P, Attal N et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11(3):153-62.

de Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, Kessels AGH, Kleynen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996;313:321-325

Dellemijn PL. Randomised double blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997, 349: 753-758

Dellemijn PL, van Duijn H, Vanneste JA: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Oct;16(4):220-9

Devulder J. Zwakke opioïden: antwoorden en commentaar. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Douglas Dr, Sholar JB, Smilkstein MJ. A Pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol extended relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med* 1996; 3: 740-4

Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja S, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of Pain*, in press.

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146

Engel CL. The need for a new medical model: a challenge for biomedical science. *Science* 1997; 196:129-136

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289-305

Freeman R, Raskin P, et al. Randomized study of tramadol/aminacetophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropath. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):147-161

Freye E: Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007 Jun;7(2):123-9

Frölich M, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anest Analg* 2001; 93(3): 647-8

Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-1594

Gallagher RM: Assessment of dosing frequency of sustained-release opioid preparations in patients with chronic nonmalignant pain. *Pain Med.* 2007 Jan-Feb;8(1):71-4

Gerontological Nursing Interventions Research Center (GNIRC). Research Translation and Dissemination Core. University of Iowa. Persistent pain management in older adults. 2005

Gloth FM. Pain management in older adults: prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:188-199.

Grisart. Impaired selective attention in chronic pain patients *Eur J Pain* 1999 Dec;3(4):325-333.

Hans G. Klinische aanpak van acute en chronische pijnsyndromen, met inbegrip van de pijnladder en gebruik van adjuvantia. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Hanson P, Lacerenza M and Marchettini P. Aspects of Clinical and Experimental Neuropathic Pain: The Clinical Perspective. In: H. Fields (Ed.), Seattle, IASP Press 2001, pp 1-17

He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3

Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, Perrot S, Plaghki L, Zenz M. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7(5): 381-6.

Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic Review : opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.

Mercadente S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(2): 175-9.

Merskey H. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions. *Pain* 1986; (Suppl) 3: 345-356.

Merskey H., Bugduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd edit. Seattle, WA, IASP Press, 1994.

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with or without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70(2-3):193-201

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998, Issue 4

Muller HW, Stoll G: Nerve injury and regeneration: basic insights and therapeutic interventions. *Curr Opin Neurol* 1998;11(5):557-62.

NHS Quality Improvement Scotland. Management of chronic pain in adults 2006.

Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, Gailly J, Van Den Hecke N, Mazina D, et al. Chronische lage rugpijn. Good Clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 48 A (D/2006/10.273/63).

Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.

Plaghki L. Introduction a la physiopathologie et pharmacologie de la douleur nociceptive aigue et chronique. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Prescott LF. Paracetamol. A critical bibliographic review. Second edition. London, Taylor and Francis Publishers, 2001.

Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No. CD004847. DOI:10.1002/14651858.CD004847.

Reynolds ML, Woolf CJ: Reciprocal Schwann cell-axon interactions. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(5):683-93.

Rome JD, Townsend CO, Bruce BK, Sletten CD; Luedtke CA, Hodgson JE: Chronic noncancer pain rehabilitation with opioid withdrawal: comparison of treatment outcomes based on opioid use status at admission. *Mayo Clin Proc* 2004 Jun;79(6):759-68

Shorr RI, Griffin MR Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: codeine and propoxyphene. *J Gerontol*. 1992 Jul;47(4):M111-5

Simons S, Anderson BJ, Tibboel D: Analgesic agents. In: Yaffe SJ, Aranda JV (eds.): *Neonatal and Pediatric Pharmacology: therapeutic principles in practice*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005, pp. 638-662.

Smalbrugge M, Jongenelis LK, Pot AM, Beekman AT, Eefsting JA. Pain among nursing home patients in the Netherlands. *BMC Geriatr* 2007;7:3

Strumpf et coll. *BJA* 1998, S1 80: 170

Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug Interactions with Paracétamol. *Am J Ther* 2005; 12: 56-66.

US Federal Government Agency: Department of Veteran Affairs: The guideline for the management of opioid therapy for chronic pain. 2003

Vanduynhoven E. Pijnbehandeling bij bejaarden. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.

Viitanen H, Tuominen N, Vaaraniemi H, et al. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* 2003;363-7.

Vissers K. Inleiding over de pathofysiologie en farmacologie van acute en chronische neuropathische pijn. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Waddell et al. Biopsychosocial model for pain courtesy of Medical Illustrations Department, Glasgow Royal Infirmary 1993

Walls L, Baker GF, Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn. *J Perinatol* 2007;27:133-135.

Wareham DW. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence* 2007.

Watkins LR, Milligan ED, Maier SF: Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol* 2003;5211-21.

World Health Organization (WHO). Cancer Pain relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1986.

Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-907

V. Bijlagen

MONITEUR BELGE — 17.10.2005 — BELGISCH STAATSBLAD

44341

LOIS, DECRETS, ORDONNANCES ET REGLEMENTS WETTEN, DECRETEN, ORDONNANTIES EN VERORDENINGEN

SERVICE PUBLIC FEDERAL
SECURITE SOCIALE

F. 2005 — 2731

[2005/22587]

24 NOVEMBRE 2004. — Loi modifiant la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient en y insérant le droit pour toute personne de recevoir des soins visant à soulager sa douleur, ainsi que l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé (1)

ALBERT II, Roi des Belges,
A tous, présents et à venir, Salut.

Les Chambres ont adopté et Nous sanctionnons ce qui suit :

Article 1^{er}. La présente loi règle une matière visée à l'article 78 de la Constitution.

Art. 2. Un article 11^{bis}, rédigé comme suit, est inséré dans le chapitre III de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient :

« Art. 11^{bis}. — Toute personne doit recevoir de la part des professionnels de la santé les soins les plus appropriés visant à prévenir, écouter, évaluer, prendre en compte, traiter et soulager la douleur. »

Art. 3. A l'article 8, § 1^{er} de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, modifié par la loi du 6 avril 1995, sont apportées les modifications suivantes :

a) l'alinéa suivant est inséré entre les alinéas 1^{er} et 2 :

« La continuité des soins comprend aussi la prise en charge palliative et le traitement de la douleur du patient. »;

b) dans l'alinéa 2, les mots « l'alinéa précédent » sont remplacés par les mots « l'alinéa 1^{er} ».

Promulguons la présente loi, ordonnons qu'elle soit revêtue du sceau de l'Etat et publiée par le *Moniteur belge*.

Donné à Bruxelles, le 24 novembre 2004.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,
R. DEMOTTE

Scellé du sceau de l'Etat :

La Ministre de la Justice,
Mme L. ONKELINX

Notes

(1) *Session 2003-2004 :*

Documents :

Doc. 51 0551 (2003/2004) :

001 : Proposition de loi de M. Mayeur et Mmes Lambert et Burgeon.

002 : Amendements.

003 : Rapport.

004 : Texte adopté par la commission.

Voir aussi :

Compte rendu intégral : 1^{er} juillet 2004.

FEDERALE OVERHEIDSDIENST
SOCIALE ZEKERHEID

N. 2005 — 2731

[2005/22587]

24 NOVEMBER 2004. — Wet tot wijziging van de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt door de invoering daarin van het voor eenieder geldend recht om op pijnbestrijding gerichte zorg toegediend te krijgen, alsmede van koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen (1)

ALBERT II, Koning der Belgen,
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

De Kamers hebben aangenomen en Wij bekrachtigen hetgeen volgt :

Artikel 1. Deze wet regelt een aangelegenheid als bedoeld in artikel 78 van de Grondwet.

Art. 2. In hoofdstuk III van de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt wordt een artikel 11^{bis} ingevoegd, luidende :

« Art. 11^{bis}. — 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. »

Art. 3. In artikel 8, § 1, van koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gewijzigd bij de wet van 6 april 1995, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

a) tussen het eerste en het tweede lid wordt het volgende lid ingevoegd :

« De continuïteit van de zorg omvat tevens de palliatieve verzorging en de behandeling van de pijn van de patiënt. »;

b) in het tweede lid worden de woorden « bij vorig lid » vervangen door de woorden « in het eerste lid ».

Kondigen deze wet af, bevelen dat zij met 's Lands zegel zal worden bekleed en door het *Belgisch Staatsblad* zal worden bekendgemaakt.

Gegeven te Brussel, 24 november 2004.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,
R. DEMOTTE

Met 's Lands zegel gezegeld :

De Minister van Justitie,
Mevr. L. ONKELINX

Nota's

(1) *Zitting 2003-2004 :*

Documenten :

Doc. 51 0551 (2003/2004) :

001 : Wetsvoorstel van de heer Mayeur en de dames Lambert en Burgeon.

002 : Amendementen.

003 : Verslag.

004 : Tekst aangenomen door de commissie.

Zie ook :

Integraal verslag : 1 juli 2004.

Assessment of Pain

"If we cannot assess pain, we will never be able to relieve pain."

--Betty Ferrell RN, PhD,FAAN 1997

Patients have a right to appropriate assessment and management of pain. The patient's right needs to be supported and respected.

--JCAHO, 2001

An **assessment** should include a detailed **physical, psychological and diagnostic evaluation**. The most reliable and primary source of information should be the individual's report of pain. Failure to routinely assess pain is one of the most common reasons for unrelieved pain (APS, 2000). A description, characteristics and diagnostics can help determine treatment approaches, evaluates efficacy of treatments and identifies new pathology(Kingdon,1998). Assessment of the person experiencing the pain is necessary prior to decisions about interventions.

An organization may assess and document pain in many different ways. The 2000 Joint Commission standards state that individuals "have the right to appropriate assessment and management of pain." This requires that health care professionals respect and support each individual's right to pain management (JCAHO, 2000). Pain assessment and management should include:

- **An initial pain assessment**
- **Regular re-assessment of pain, appropriate to the individual**
- **Education about pain and their pain management program**

Refer to the following site for the specific JCAHO standards: <http://www.jcaho.org/>

Key components of a pain assessment should include:

1. A pain intensity rating using a pain rating scale (example: 0-10 scale). Ask for a current pain rating, rating when pain is worst and rating when pain is least.
2. Description of pain to include quality, patterns and character (example: sharp, intermittent and shooting)
3. Description of onset and duration of pain (example: began last week, starts after eating and lasts for 1 to 2 hours).
4. Alleviating and aggravating factors. What makes it worse ? What makes it better ? (example: it is worst with walking and is relieved when lying flat).
5. Past and present pain management regimen and effectiveness. (example: was using Tyle-nol, didn't work after a while, currently using Oxycontin and it works well. Pain is less than 4/10).
6. Pain management history.
7. Effects of pain on quality of life (sleep, appetite, mood, function, relationships, etc.).

8. Individual comfort or pain goal. (example: Pain to be <5/10, able to dress self, drive car, go to work at office or do activities they would like to perform).
9. Physical examination.
10. A change in pain from previous assessments should trigger re-evaluation and possibly diagnostic testing.

Pain assessment needs to be tailored to the facility, location and population. For example, long term care facilities for older adults need to establish the scale(s) that will be used and the minimum frequency of assessments. There is a wealth of new literature emerging as data is collected and tools are researched for special populations such as the elderly.



HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES SOUS AINS CHEZ DES ENFANTS

● Une étude, menée en France, chez 178 enfants ayant une hémorragie digestive haute, a montré un risque relatif de survenue d'une hémorragie digestive haute de 16,5 quand un AINS a été pris dans la semaine précédente, même à faible dose.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) exposent les adultes à un risque d'hémorragie digestive haute, entre autres (1). Les données sont beaucoup moins fournies chez l'enfant (2).

Une étude coordonnée par le service de pharmacologie de Tours a recherché, chez des enfants, âgés de 2 mois à 16 ans vus pour une hémorragie digestive haute, une exposition à un AINS dans les 7 jours précédant l'hémorragie (3). Chaque enfant a été son propre témoin. Les auteurs ont recherché l'exposition à un AINS durant la semaine antérieure d'un mois à l'hémor-

ragie (période témoin). Ils ont ensuite comparé l'exposition aux AINS peu avant l'hémorragie versus l'exposition durant la période témoin.

Entre janvier 2002 et janvier 2004, 178 enfants ont été inclus. Dans 65 cas, une exposition à un AINS a été retrouvée dans les 7 jours précédant l'hémorragie : *ibuprofène* dans 61 % des cas et *aspirine* dans 30 % des cas. Le risque relatif d'hémorragie digestive haute en cas de prise d'un AINS dans les 7 jours précédents a été de 16,5 (intervalle de confiance à 95 % : 6-45,3). Les AINS avaient toujours été utilisés en tant qu'antalgique ou antipyrétique à faibles doses.

Un argument de plus pour placer le *paracétamol* en premier choix de médicament antalgique-antipyrétique, chez les enfants aussi.

©La revue Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

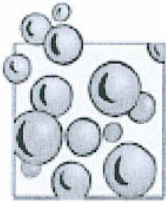
1- Prescrire Rédaction "Risques digestifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens" *Rev Prescrire* 1995 ; 15 (147) : 30.

2- Prescrire Rédaction "Lotite moyenne aiguë chez l'enfant - sixième partie : donner toute la place aux antalgiques non spécifiques" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (238) : 278-281.

3- Bensouda-Grimaldi L et coll. "Is the risk of upper gastrointestinal bleeding increased with NSAID used as analgesic in children : a case crossover study" 9^e congrès annuel de la Société française de pharmacologie / 26^e journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 26-28 avril 2005. *Fundamental Clin Pharmacol* 2005 ; 19 (2) : 200 (abstract O35).

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>ibuprofène</i> (enfants)	ADVIL [®] ou autre	JUNIFEN [®] ou autre	ALGIFOR JUNIOR [®]

Prescrire N° 265 10/2005 page 675.



FASCIITES NÉCROSANTES, INFECTIONS DU DERME ET AINS : LA PRUDENCE RESTE DE MISE

● Selon une étude effectuée à partir de la base française de pharmacovigilance, le risque de fasciite nécrosante ou d'infection du derme semble augmenté par la prise d'AINS. La prudence est de préférer le paracétamol lors d'épisodes fébriles et infectieux.

En juillet 2004, l'Agence française des produits de santé a fait état d'une enquête de pharmacovigilance conduite en France, suite à la notification de 3 cas de choc septique, ayant entraîné la mort dans 1 cas, chez des enfants traités par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour fièvre ou douleur (1).

L'Agence avait listé des cas de complications infectieuses graves des lésions cutanées, notifiées chez des enfants atteints de varicelle : abcès cutané, cellulite, fasciite, fasciite nécrosante, infection cutanée, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse. 2 études cas-témoins, chez des enfants atteints de varicelle, avaient montré un lien entre la

prise d'*ibuprofène* et la survenue d'une fasciite nécrosante et d'infection invasive à streptocoque A.

En 2006, le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a identifié, au sein de la base française de pharmacovigilance, sur la période 2000-2004, 38 cas d'infections nécrosantes bactériennes du derme ou hypoderme et de fasciite nécrosante (2). Ils concernaient 12 nourrissons (0-23 mois), 16 enfants (2-15 ans), et 10 patients âgés de plus de 15 ans.

Les cas ont été comparés à 228 témoins, choisis dans la base, appariés en fonction de l'âge, du sexe et de la période de survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Une exposition à un AINS et à d'autres médicaments était comparée.

25 cas avaient été exposés à l'*ibuprofène* et 28 étaient atteints de varicelle.

L'exposition à un AINS a été environ 60 fois plus fréquente parmi les cas : (intervalle de confiance à 95 % (IC 95) du risque relatif estimé : 19,3 à 187,8). Mais

il n'est pas apparu de lien statistiquement significatif avec le paracétamol (risque relatif 0,9 ; IC 95 0,3-3,1) (2). L'existence d'une varicelle chez 28 cas constitue vraisemblablement une situation à risque (1,2,3).

En pratique, les cas notifiés sont très peu nombreux en regard de la consommation d'AINS, et le niveau de preuves de l'étude est modeste. Néanmoins, la prudence est de toujours proposer d'abord le paracétamol, dans un contexte infectieux tel qu'une varicelle, et de minimiser l'emploi des AINS.

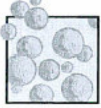
©La revue Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Gare aux AINS chez les enfants fébriles" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (255) : 748.
- 2- Souyri C et coll. "Bacterial dermo-hypodermal necrotizing infections, necrotizing fasciitis and NSAIDs : a study in the french pharmacovigilance database" 27^e journées de pharmacovigilance, Montpellier : 10-12 avril 2006. *Fundamental Clin Pharmacol* 2006 ; 20 : 152 (abstract 45).
- 3- Prescrire Rédaction "Reconnaître les varicelles graves. Même chez l'enfant et surtout chez l'adulte immunodéprimé" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (236) : 114-120.

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>ibuprofène</i>	BRUFEN® ou autre	BRUFEN® ou autre	BRUFEN® ou autre

GARE AUX AINS CHEZ LES ENFANTS FÉBRILES



En juillet 2004, l'Agence française des produits de santé a fait état d'une enquête de pharmacovigilance conduite en France, suite à la notification de 3 cas de choc septique chez des enfants traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour fièvre ou douleur (1). Un enfant est mort, un a gardé une insuffisance rénale séquellaire, un a guéri. L'Agence n'a fourni aucun autre chiffre, mais a listé des cas de complications infectieuses graves des lésions cutanées notifiées chez des enfants atteints de varicelle : abcès cutané, cellulite, fasciite, fasciite nécrosante, infection cutanée, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse.

Deux études cas-témoins, chez des enfants atteints de varicelle, ont montré un lien entre prise d'*ibuprofène* (Advil® ou autre) et fasciite nécrosante et infections invasives à streptocoque A (2). Quelques cas de cellulite liés à un AINS pris au cours d'une angine aiguë ont été publiés, d'imputabilité incertaine (3).

Quand un antipyrétique paraît souhaitable, le *paracétamol* reste préférable.

©La revue Prescrire

1- Afssaps "L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle" 15 juillet 2004. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 2 août 2004 (sortie papier disponible : 3 pages).

2- Prescrire Rédaction "Reconnaître les varicelles graves" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (236) : 114-120.

3- Prescrire Rédaction "Diagnostic et traitement des angines aiguës" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (251) : 440-449.

nation contre l'hépatite B dans les 3 ans qui ont précédé les premiers symptômes de sclérose en plaques, chez 163 patients (dont 152 non vaccinés), appariés à 1 604 témoins (dont 1 565 non vaccinés) selon l'âge, le sexe, le cabinet médical fréquenté et la durée de cette fréquentation. Le risque relatif a été estimé à 3,1 (intervalle de confiance à 95 % de 1,5-6,3).

Les auteurs ont rappelé l'absence de mécanisme physiopathologique clair pour étayer ce lien statistique ; et les biais propres aux études cas/témoins.

Au total, cette étude ne modifie pas les conclusions actuelles d'un examen objectif de l'ensemble du dossier : un risque neurologique lié aux vaccins de l'hépatite B est peu probable ; s'il existe, il ne concerne qu'un tout petit nombre de patients ; la balance bénéfices-risques du vaccin de l'hépatite B est favorable chez les personnes non immunisées et exposées à un risque d'hépatite B (2).

©La revue Prescrire

1- Hernán MA et coll. "Recombinant hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. A prospective study" *Neurology* 2004 ; 63 : 838-842.

2- Prescrire Rédaction "Les effets indésirables généraux des vaccins de l'hépatite B sont rares" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (253) : 590-600.

IDÉES SUICIDAIRES SOUS ANTIDÉPRESSEUR CHEZ L'ENFANT : LA FLUOXÉTINE AUSSI



Depuis 2003, diverses mises en garde ont été publiées, à la suite de la mise en éviden-