



OMGAAN MET OPIAATVERSLEVING

Docent



- Prem Adhien
 - Apotheker-epidemioloog
 - Hogeschool Utrecht: docent MPA
 - Universiteit Utrecht: docent Farmaceutische Wetenschappen

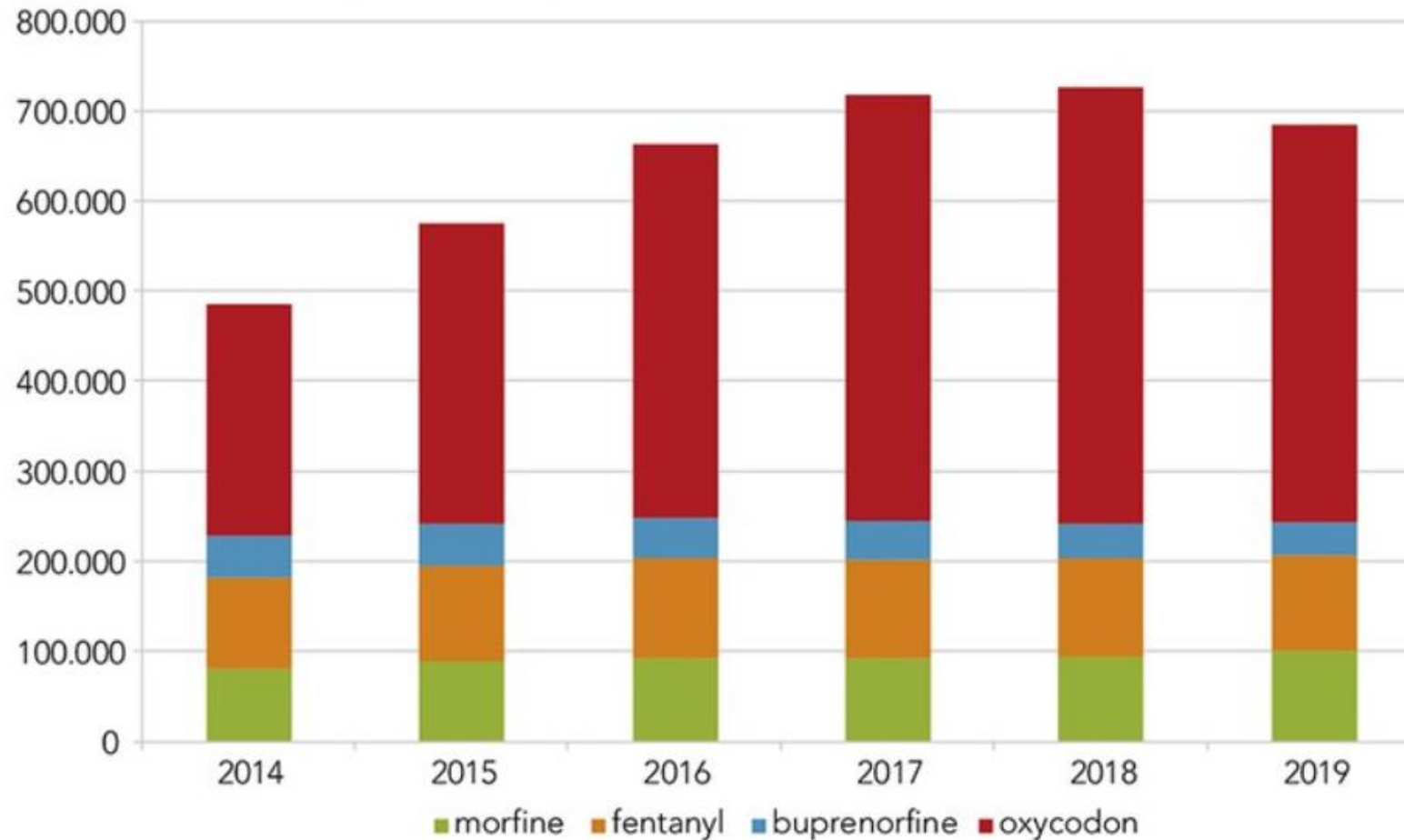
Trends, cijfers en feiten - I

- In Nederland: opioïdenprobleem steeds zichtbaarder.
- Recepten voor opioïden 1 miljoen keer voorgeschreven per jaar, waarvan 218.000 langer dan 3 maanden (2019).
- Oxycodon wordt het meest voorgeschreven, in mindere mate fentanyl.
- Aantal gebruikers oxycodon:
 - 75.000 in 2007 naar 490.000 in 2017!
 - 483.000 in 2018 en 440.000 in 2019! (9%↓)
- Jaarlijks komen circa 700 patiënten op SEH door oxycodongerelateerde problemen.

Trends, cijfers en feiten - II

- Verslaving komt voor bij 15-20% van alle patiënten met chronische opioïdtherapie.
- Verslavingsklinieken behandelen steeds meer personen die verslaafd zijn aan zware pijnstillers.
- Van 2013 tot 2019 is het aantal verslaafden van vijf klinieken verdrievoudigd: van 92 naar ruim 292.
- Toename directe sterfte t.g.v. een opioïdenoverdosis van 52 in 2006 naar 127 in 2017.
- Vaak combinatie opioïden met benzodiazepinen, alcohol.
- NB! 2019: daling oxycodon, fentanyl en buprenorfine maar stijging morfinegebruikers (7000 ↑).

Aantal gebruikers opioïden in Nederland*



*) Omdat sommige mensen meerdere opioïden in een jaar gebruiken, tellen de aantallen gebruikers van de afzonderlijke middelen op tot meer dan het aantal unieke gebruikers van opioïden.

Oorzaak toename aantal gebruikers opioïden - I

- Huisarts schrijft makkelijker voor met name bij klachten van het bewegingsapparaat en bij ouderen.
- Rugpijn staat bovenaan bij de top-vijf van aandoeningen.
- De top-vijf van oxycodon wordt geheel in beslag genomen door rug- en schouderklachten!
- Toename zeker ook door de komst van de pijnindicator voor ziekenhuizen; pijnscore mag niet boven de 4 zijn.
- Bij zelfrapportage neiging meer pijn aan te geven.
- Kortere ligduur → extramuraal gebruik neemt toe.
- Prominentere plaats bij postoperatieve pijnbestrijding

Oorzaak toename aantal gebruikers opioïden - II

- Meer aandacht voor pijn - neiging elke pijn te willen bestrijden.
- De patiënt wordt steeds veeleisender in zijn vraag naar pijnstilling → het recht om pijnvrij te mogen zijn.
- Overslaan van NSAID's wegens bijwerkingen waardoor ze minder geliefd zijn bij patiënten en sommige artsen.
- Promotie farmaceutische industrie: "Bijwerkingen vallen mee en ze zijn minder verslavend."

Waarom zijn opioïden zo verslavend?

- Welke opioïden zijn er?
- Hoe werken ze?
 - aangrijpingspunten, receptoren
- Welke effecten zien we?
 - gewenst, ongewenst
- Hoe ontstaan de verslavingsmechanismen?
 - tolerantie, afhankelijkheid en hyperalgesie

Welke opioïden zijn er?

Slow release (SR)

- Morfine
- Oxycodon
- Hydromorfon
- Fentanyl
- Buprenorfine
- Tapentadol
- Methadon

Immediate release (IR)

- Morfine
- Oxycodon
- Hydromorfon

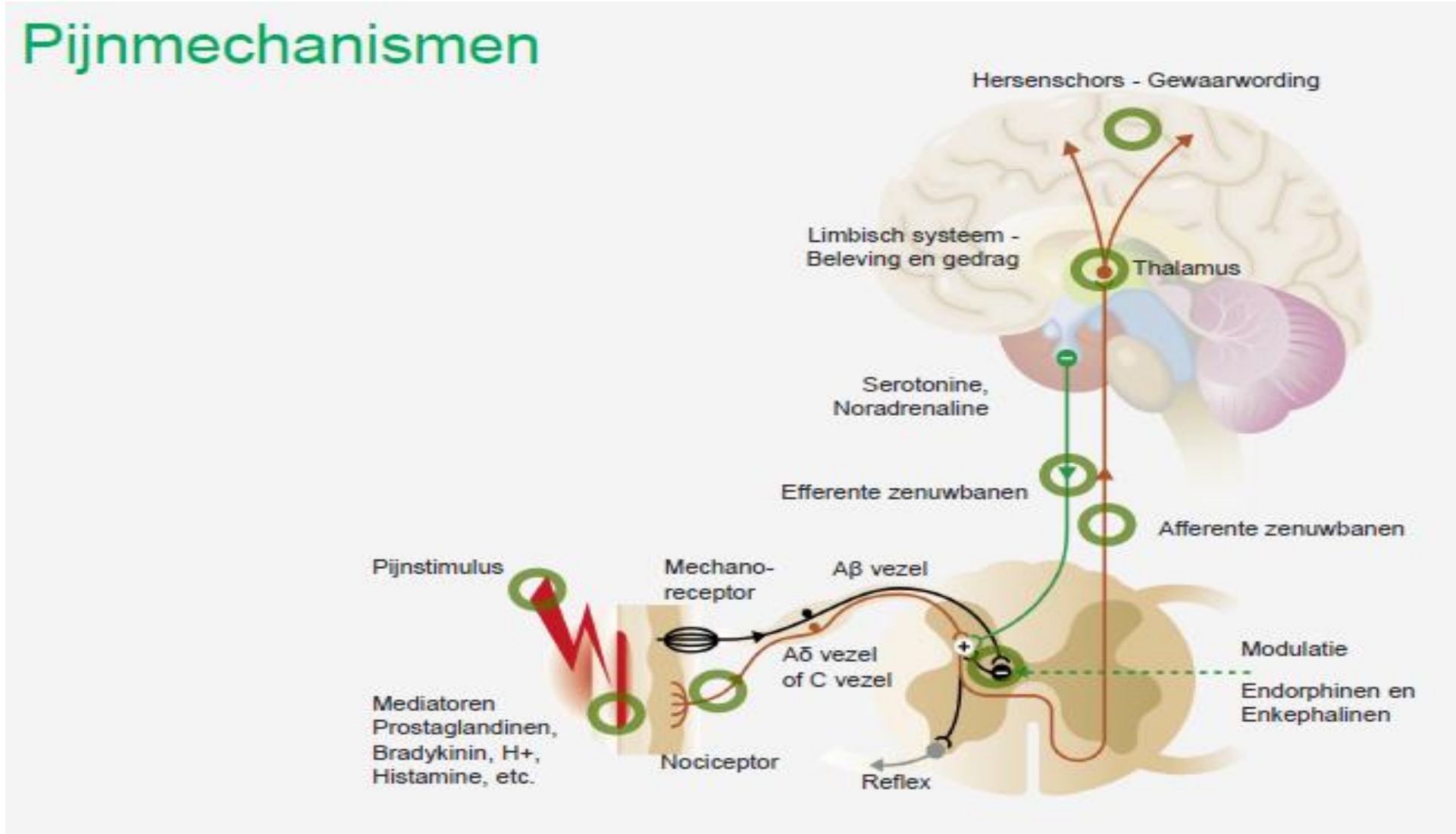
Rapid onset opioïden (ROO)

- Fentanyl
 - transmucosaal
 - buccaal
 - sublinguaal
 - neusspray

Fysiologie opiaatreceptoren en subtypes

μ	κ	δ
<p>μ1: analgesie, lichamelijke afhankelijkheid</p> <p>μ2: ademhalingsdepressie, miosis, euforie, verminderde gastrointestinale activiteit, lichamelijke afhankelijkheid</p> <p>μ3: mogelijke vasodilatatie</p>	<p>analgesie anticonvulsief effect depressie dissociatief/ hallucinogeen effect diurese dysforie miosis zenuwcelbescherming sedatie stress</p>	<p>analgesie</p> <p>antidepressieve effecten</p> <p>epileptische effecten</p> <p>lichamelijke afhankelijkheid</p>

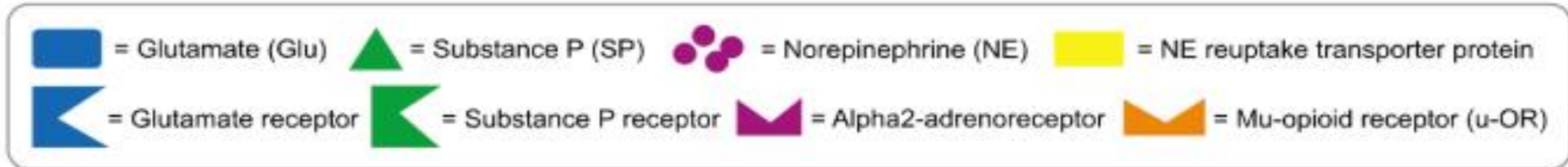
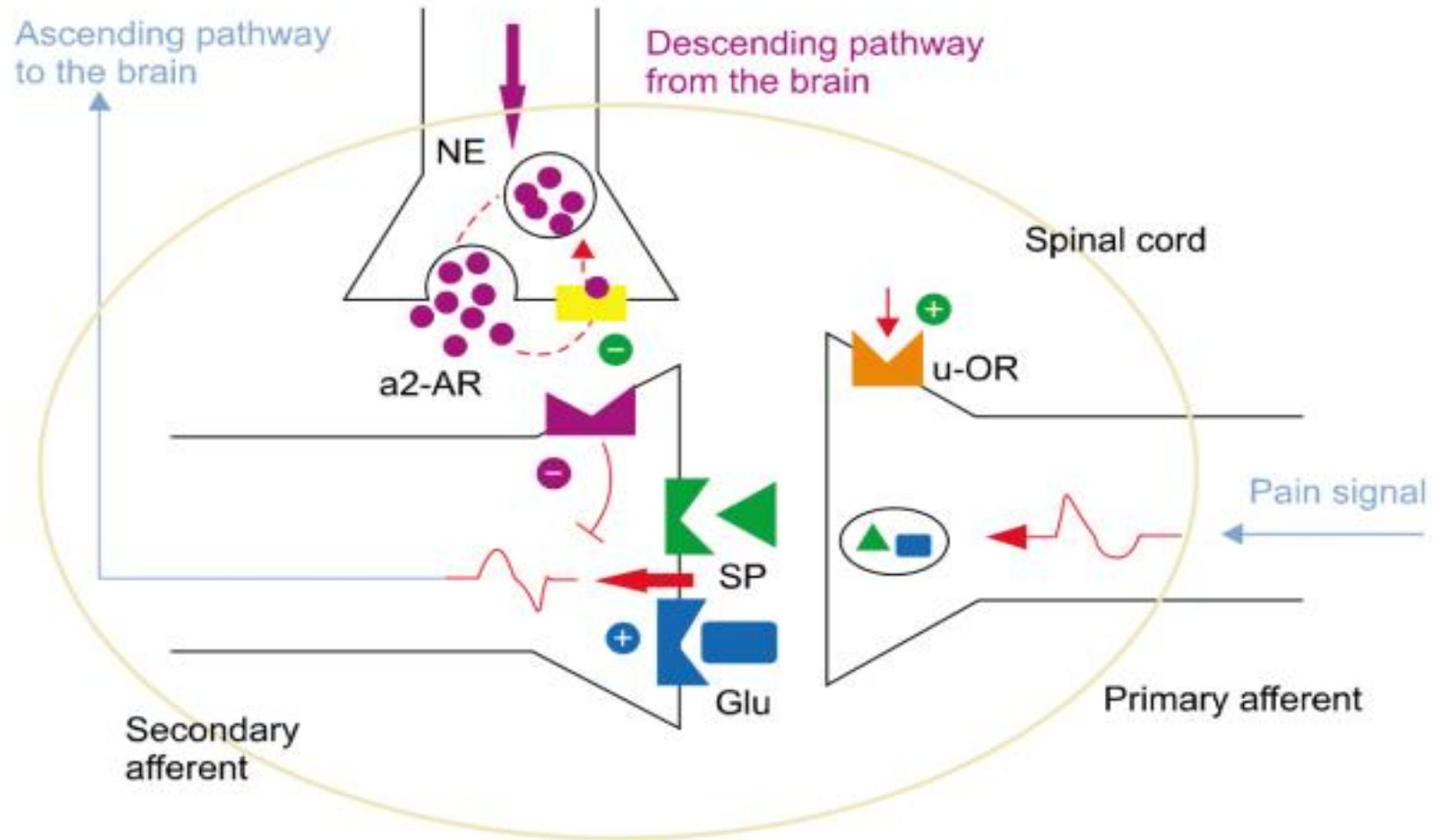
Pijntransductie en perceptie



Benarroch E.E. Neurology 2008;71(3):217–21. Ossipov M H, et al. Curr Opin Support Palliat Care 2014;8(2):143–51.

Fornasari D. Clin Drug Investig 2012;32(1):45–52. Woolf CJ. Ann Intern Med;2004;140(6):441–51.

Stimulerende en remmende effecten



Medicamenteuze behandeling (NHG) acute en chronische nociceptieve pijn

Gebaseerd op de pijnladder van de WHO

Stap 1: Paracetamol

Stap 2: NSAID

Stap 3: Tramadol (zwakwerkend opioïd); geen codeïne

Stap 4: Sterkwerkende opioïden (oraal of pleister)

Stap 5: Subcutane of intraveneuze toediening van
sterkwerkende opioïden

NHG Stap 3: tramadol (zwakwerkend opioïd)

- Start of voeg toe aan paracetamol of NSAID bij onvoldoende effect op niet-maligne pijn.
- Sla deze stap over bij maligne pijn!

Werking: tramadol (= prodrug): zwakke μ -agonist en remmer van serotonine en noradrenaline reuptake.

Bijwerkingen (1 op 5):

- duizeligheid, misselijkheid, braken, hoofdpijn, droge mond, obstipatie, zweten, vermoeidheid, slaperigheid.;
- afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen.

Ook **off-labelindicatie** bij neuropathische pijn!

NHG Stap 3: tramadol

- Startdosering 1 tot 4 dd 50.
- Elke 3 tot 5 dagen verhogen tot max. 400 mg per dag.
- Retardcapsule/tablet 2 dd 50-100 mg of 1 dd 200 mg ('Once-Daily'), verhogen tot 2 dd 150-200 mg of 1 dd 400 mg ('Once –Daily').
- Bij lever- en/of nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min) dosisinterval van 12 uur (2 dd!) en max. 2 dd 100 mg.
- Het gebruik van vaste combinaties van tramadol en paracetamol wordt afgeraden.

NHG Stap 4: sterk werkende opiaten

- Voorkeur voor oraal morfinepreparaat met vertraagde afgifte op vaste tijden, vaak tweemaal daags.
- Bij problemen met orale toediening gaat de voorkeur uit naar fentanylpleister of parenterale morfine.

Tabel 5 Startdoseringen opiaten bij patiënten die niet eerder opiaten gebruikten

<i>Orale startdosering morfine</i>	<i>Rectale startdosering morfine (alleen tijdelijk, als noodoplossing)</i>	<i>Transdermale startdosering fentanyl (werkt na 6-12 uur)</i>
1-2 dd 10-30 mg retard; bij leeftijd > 70 jaar of gewicht < 50 kg 2 dd 10 mg retard	3-4 dd 5-10 mg	pleister 12 microg/uur; na 3 dagen vervangen

Medicamenteuze behandeling (NHG)

Stap 5: Subcutane of intraveneuze toediening van sterk werkend opiaat

- Bij onvoldoende pijnstilling in stap 4 is subcutane toediening ook in de thuissituatie een geschikte methode van pijnbestrijding bij kanker en in de palliatieve fase.
- Bij omzetting naar subcutane toediening $1/3$ van de orale dagdosis morfine geven.
- Bij onvoldoende pijnstilling met bovenstaande is epidurale of spinale toediening mogelijk, in overleg met een anesthesioloog-pijnspecialist.

Klassieke opioïden - I - morfine

- Eerste keuze in de NHG-Standaard Pijn.
- Instant release (IR) en vertraagde/gereguleerde afgifte (SR, retard) als drank, tablet, zetpil, injectie.
- Volledige agonist van μ -receptoren.
- Biologische beschikbaarheid 19-40%,
- Hoog first-pass-effect (rond de 70%).
- Metabolieten:
 - morfine-3-glucuronide (inactief),
 - morfine-6-glucuronide (actief en 10x potenter dan morfine).

Klassieke opioïden - II - oxycodon

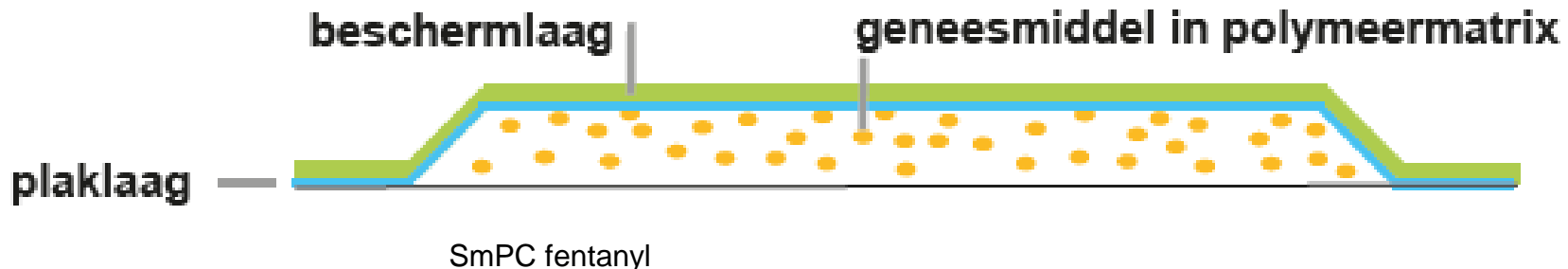
- Instant release (IR) en vertraagde/gereguleerde afgifte (SR) als capsule, orodispergeerbare tablet, drank, injectie.
- Affiniteit voor mu-, kappa- en delta-opioïdreceptoren.
- Biologische beschikbaarheid 87%.
- Metabolieten:
 - noroxycodon door CYP3A4 (hoge plasmaconcentratie, laag analgetisch effect);
 - oxymorfon door CYP2D6 (lage concentratie, potent analgetisch effect).
- Combinatietablet met naloxon op de markt.

Klassieke opioïden - III - hydromorfon

- Instant release (IR) en vertraagde/gereguleerde afgifte (SR): orodispergeerbare tablet, injectie.
- Biologische beschikbaarheid ca. 32% (17–62%).
- Hoog first-pass-effect: rond de 70%.
- Actieve metaboliet hydromorfon-6-glucuronide.
- 1 mg hydromorfon komt overeen met 7,5 mg morfine.

Klassieke opioïden - IV - fentanylpleister

- First-pass-metabolisme wordt omzeild.
- Geen actieve metaboliet.
- Na 1,2 tot 40 uur therapeutische bloedspiegels.
- Na 48-72 uur steady-state.
- Wissel pleister per 3 dagen.
- Toename afgiftesnelheid bij hogere temperatuur.
- Bij verlaagd subcutaan vetdepot sneller wisselen of een alternatieve toedieningsroute kiezen.



Atypische opioïden - I - buprenorfine

- NHG-Standaard (2018) beveelt dit niet aan vanwege onvoldoende ervaring zonder bewezen voordelen.
- Hoge affiniteit μ , κ , δ receptoren.
- Wel plafondeffect op pijnstillend effect.
- Geen plafondeffect met ademhalingsdepressie.
- Na 12 tot 24 uur therapeutische bloedspiegels.
- Na 60-80 uur steady-state.
- Sublinguale tabletten 0.2 mg tot 5x per dag.
- Pleister (3 of 4 dagen effect): 52.5 of 70 $\mu\text{g}/\text{uur}$.
- Pleister (7 dagen effect): 5, 10 of 20 $\mu\text{g}/\text{uur}$; deze is ook geregistreerd voor matige chronische niet-maligne pijn!?

Atypische opioïden - II - tapentadol

- Tablet met gereguleerde afgifte 50-200 mg.
- Agonist op de morfine-opioïdreceptor en inhibitie van de re-uptake van noradrenaline.
- Wellicht geschikt analgeticum bij een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn.
- Bijwerkingsprofiel conform andere opioïden.
- Tapentadol 100 mg = morfine 40 mg (zie app PalliArts).
- RCT's pijn bij kanker: effect op pijnintensiteit niet inferieur aan dat van morfine of oxycodon.
- Niet opgenomen in de NHG-Standaard Pijn.

Atypische opioïden - III - methadon

- **Agonist** van de μ - en **antagonist** van de NMDA-receptor als tablet, drank, injectie, rectiole, zetpil.
- Lipofiel, hoge orale en rectale beschikbaarheid (67-95%)
- Metabolisatie in de lever door o.a. CYP2D6 en CYP3A, geen actieve metabolieten, uitscheiding via de nier.
- Pijnstilling na 30-60 min en maximaal na 90-120 min.
- Werkingsduur 4-6 uur: neemt toe na herhaalde toediening 8-12 uur (idem $t_{1/2}$ 8-75 uur)
- Begindosering (pijnstilling) 5–10 mg iedere 4–8 uur op geleide van het effect, onderhoud iedere 8–12 uur.
- Cave: verlengde QT-tijd!

Opioïden bij nier- en leverfunctiestoornissen

Nier

- Opioïden bij creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing initiële dosering niet nodig.
- Morfine: cave cumulatie morfine-6-glucuronide
- Zorgvuldig titreren, eventueel omzetten naar transdermaal fentanyl.

Lever

- Afhankelijk van opioïd en Child-Pugh klasse starten met 25% of 50% van de normale keerdosis of verlengen doseerinterval.

A. Mertens, et al. Noodzakelijke dosisaanpassingen voor vaak gebruikte medicatie bij patiënten met een gedaalde nierfunctie: een poging om door de bomen het bos te zien, Ned Tijdschr Geneeskunde 2014;70(21):1279.

SKing, et al. (2011). A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative medicine*, 2011;25(5),525–52.

Tabel. Ernst aantasting leverfunctie. Score hangt af van vijf parameters

Child-Turcotte-Pugh-criteria			
Item	1 punt	2 punten	3 punten
bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-51	> 51
albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
protrombinetijd (INR)	< 1,7	1,7-2,3	>2,3
ascites	niet aanwezig	mild	ernstig
encefalopathie	niet aanwezig	graad I/II	graad III/IV
klasse A: 5-6 punten: milde levercirrose klasse B: 7-9 punten: matige levercirrose klasse C: 10-15 punten: ernstige levercirrose			

PW 2016;151(45):26-7.

Typische bijwerkingen van opioïden

Bijwerkingen	Voorkomen	Mechanisme
Frequent		
Obstipatie	40–95% van de gebruikers 51-87% maligne pijn 41-57% chronische niet-maligne pijn	Werking op μ -receptoren in maagdarmkanaal
Misselijkheid en braken	$\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ van de gebruikers (20-60%)	Werking op braakcentrum in hersenstam
Sedatie/duizeligheid	$\frac{1}{4}$ van de gebruikers	Gegeneraliseerde suppressie CZS
Droge mond	$\frac{1}{5}$ van de gebruikers	Binding aan muscarinereceptor (anticholinerge effecten)
Minder frequent: urineretentie, cognitieve stoornis, verwardheid, hallucinaties; delier; myoklonie; ademhalingsdepressie; bradycardie; hyperalgesie; hypogonadisme; vertraagde maaglediging, tolerantie, afhankelijkheid; euforie.		

Freye E, Levy JV. Use of potent opioids for chronic pain management. In: Freye E, Levy JV. Opioids in medicine: A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states, 2008.

Farmer et al. 2019 UEG

Farmacotherapeutisch Kompas 2020. www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/opioïden

Opiaatrotsatie - I

- Opiaatrotsatie toepassen als er te veel bijwerkingen optreden of als de pijnstilling onvoldoende is.
- Roteer bij voorkeur naar een andere toedieningsweg.
- Bij rotatie **wegens bijwerkingen**: geef 75% van de equivalente 24-uursdosering.
- Geef bij rotatie wegens **onvoldoende pijnstilling** 100% van de equivalente dosering.

Opiaatrotatie - II

Morfine oraal (mg/24u)	Morfine s.c./i.v. (mg/24u)	Oxycodo n oraal (mg/24u)	Oxycodo n s.c./i.v. (mg/24u)	Fentanyl transder maal (mcg/u)	Hydro morfon oraal (mg/24u)	Hydro morfon s.c./i.v. (mg/24u)	Tramadol oraal (mg/24u)	Bupre norfine Trans dermaal (mcg/u)	Tapen tadol (mg/24u)
30	10	20	10	12	6*	2	150	-	
60	20	40	20	25	12	4	300	-	150
120	40	80	40	50	24	8	max 400	52,5	300
180	60	120	60	75	36	12	-	-	
240	80	160	80	100	48	16	-	105	
360	120	240	120	150	72	24	-	max 140	
480	160	320	160	200	96	32	-	-	

*Deze dosering kan in de praktijk niet gegeven worden omdat de laagst beschikbare dosering 2 dd 4 mg met vertraagde afgifte is.

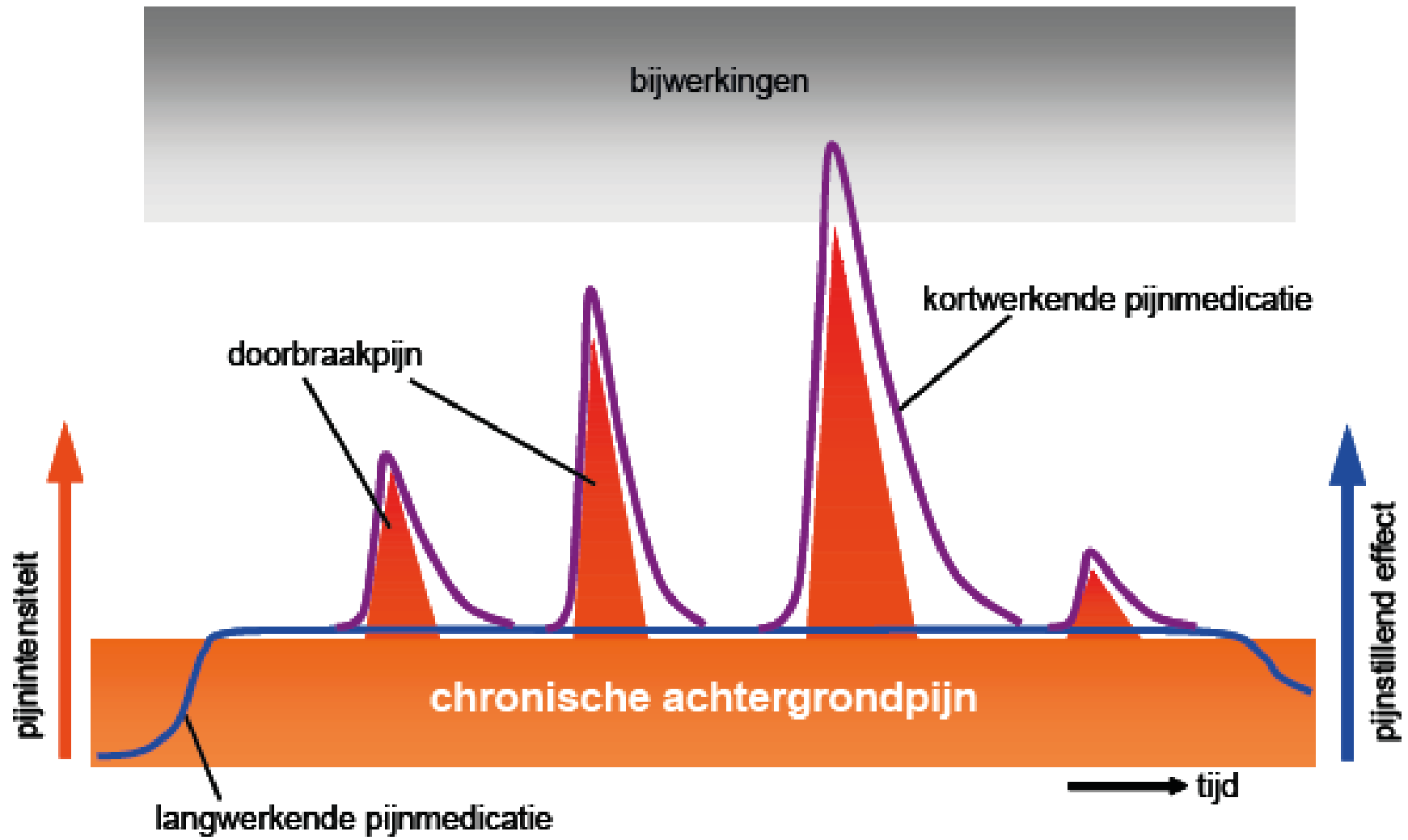
Doorbraakpijn

- Kortstondige uitbraak van pijn bovenop een relatief stabiele en adequaat gecontroleerde achtergrondpijn.
- Vaak een hoge intensiteit van pijn die binnen een paar minuten wordt bereikt en kort (30-60 min.) aanhoudt.

Twee vormen:

- voorspelbare of incidente doorbraakpijn, 39-44%
- spontane of onvoorspelbare doorbraakpijn 42-44%
- Mengvorm 15-17%.

End-of-dose pain; dit is een gevolg van inadequate basispijnstilling en treedt op vlak voor de volgende dosis!



Behandeling doorbraakpijn - I

NHG: indien **meer dan 3 maal** per dag rescuemedicatie nodig is, de basismedicatie met 50% verhogen.

Farmacotherapeutisch **kompas** 2020: overweeg dosis-aanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling als de patiënt regelmatig doorbraakpijnepisodes heeft waar < 4 uur tussen zit of **meer dan 4 maal** doorbraakpijnepisodes heeft per 24 uur; onderhoudsdosering verhogen met 50%.

Behandeling doorbraakpijn - II





- Behandelen met snelwerkend preparaat, rescuemedicatie.
- Aanbevolen: in dezelfde vorm als onderhoudsbehandeling.
- Bij voorspelbare doorbraakpijn: 30-60 min van tevoren
 - bij langwerkend morfine → kortwerkend morfine (IR);
 - bij langwerkend oxycodon → kortwerkend oxycodon (IR).
- Bij onvoorspelbare doorbraakpijn:
 - hetzelfde regime als hierboven;
 - bij onvoldoende snel effect en heftige doorbraakpijn de dosering fentanyl verhogen of *intranasaal* fentanyl geven.

IR (instant release) morphine, oxycodon, hydromorfon

- Hydrofiel en hoog first-pass-effect.
- Start van werking na 20-30 minuten.
- 'Betekenisvolle pijnverlichting' na 30-40 minuten.
- Werkingsduur van ≥ 4 uur.

Transmucosale fentanylpreparaten

- Registratie voor de behandeling van doorbraakpijn bij kanker.
- Fentanyl is een zeer lipofiele stof en daardoor geschikt voor andere dan orale toedieningswegen, zoals opname via de slijmvliezen onder de tong, van de wang, in de neus.
- Fentanylcitraat: zeer lipofiel, snelle passage slijmvlies en bloed-hersenbarrière, snel analgetisch effect (5-15 min).
- Keuze op basis van effectiviteit, snelheid van werking, bijwerkingen en/of gebruiksgemak.

Oraal transmucosale fentanylcitraat zuigtablet (OTFC)	Fentanyl sublinguale tablet (SLF)*	Fentanyl sublinguale tablet (SLF)	Fentanyl buccaaltablet (FBT)
			
200-400-600-800 µg/tablet	100-200-300-400-600-800 µg/tablet	133-267-400- 533 µg/tablet	100-200-400-600-800 µg/tablet
<p>Start 200 µg, zo nodig na 30 min nogmaals 200 µg. Max 2 tabletten en 1600 µg per doorbraakpijn-episode en max. 4 doses per dag</p> <p>Opgelost in 15 min</p>	<p>Start 100 µg, zo nodig na 15–30 min nogmaals 100 µg. Max. 2 tabletten en 800 µg per doorbraakpijn-episode en max. 4 doses per dag.</p> <p>Opgelost in 1 min</p>	<p>Start 133 µg, zo nodig na 15–30 min nogmaals 133 µg. Max 2 tabletten en 800 µg per doorbraakpijn-episode en max. 4 doses per dag</p> <p>Opgelost in 30 min</p>	<p>Start 100 µg, onvoldoende pijnstilling binnen 15–30 min nogmaals 100 µg. Max. 800 µg per doorbraakpijn-episode en max. 4 doses per dag.</p> <p>Opgelost in 14-25 min</p>
Ten minste 4 uur wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode kan worden behandeld (* 2 uur)			

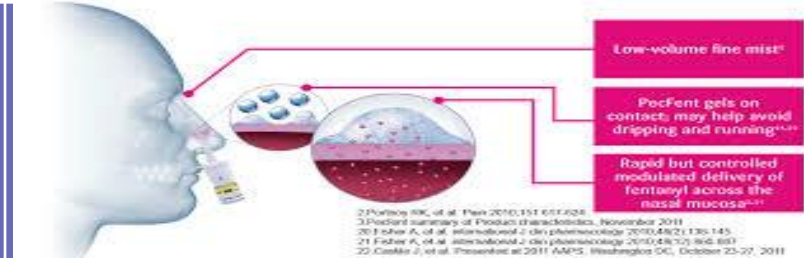
Intranasale fentanyl neusspray (INFS)



50-100-200 µg/dosis

Start 50 µg in één neusgat.
Zo nodig na minimaal 10 minuten 50 µg bij voorkeur in het andere neusgat.
Elke episode met max 2 doses die minstens 10 minuten van elkaar gescheiden zijn.
Ten minste 4 uur wachten tussen episodes
Maximum 4 episodes per 24 uur behandelen.
Max 400 µg per episode.

Intranasale fentanyl pectine neusspray (FPNS)



100-400 µg/dosis

Start 100 µg in één neusgat.
Beoordeel de werkzaamheid gedurende 30 minuten.
Onvoldoende effect: 100 µg in elk neusgat.
Ten minste 4 uur wachten tot volgende dosis
Verder optitreren: 400 µg in één neusgat, 400 µg in elk neusgat
Maximum 4 episodes per 24 uur behandelen.
Max 800 µg per episode.

Gevolgen van (chronisch) opiaatgebruik

- **Gewenste effecten**

- pijnvermindering, gevoel van euforie, spierverslapping en geestelijke rust en ontspanning.

- **Bijwerkingen**

- obstipatie, misselijkheid en braken, verwardheid, sedatie, droge mond, delier, ademdepressie en tolerantie, afhankelijkheid, verslaving, hyperalgesie.

- **Overdosering**

- ademhalingsdepressie/bradypnoe, hypotensie en bradycardie, bewustzijnsdaling, kleine pupillen, geen lichtreflex, cyanose lippen en vingertoppen.

Provenzano DA, Viscusi ER. Rethinking the role of opioids in the outpatient management of chronic nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin* 2014;;1–12.

Ballantyne JC. Opioids for the treatment of chronic pain: mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anesth Analg* 2017;125:1769–78.

Complicaties van langdurig gebruik opioïden

- Negatief effect op relaties en sociale functie.
- Beïnvloeding vermogen om te werken en andere functies uit te voeren.
- Interesseverlies, verwaarlozing andere aspecten van het leven en verslavingsgedrag.
- Beïnvloeding hypothalame-hypofysaire-adrenale of gonadale assen → verhoging van serumprolactine en verlaging van de plasmacortisol en testosteron → mogelijk klinische symptomen van verminderde libido, seksuele disfunctie en amenorroe.

Opiaatverslaving

“We spreken over verslaving – psychische afhankelijkheid – als mensen de controle verliezen over hoeveel ze gebruiken en wanneer. Ze gebruiken steeds meer, hebben een extra recept nodig en kunnen niet goed stoppen of minderen. Er is sprake van dosisescalatie.”

Opiaatverslaving

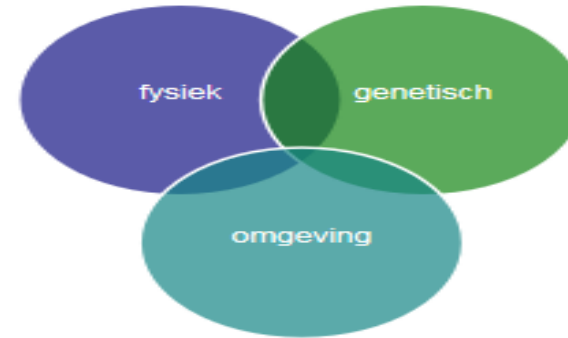
DSM 5. Criteria 'Stoornis in gebruik van middelen'

1. Vaker en in grotere hoeveelheden gebruiken dan 't plan was.
2. Mislukte pogingen om te minderen of te stoppen.
3. Gebruik en herstel van gebruik kosten veel tijd.
4. Sterk verlangen om te gebruiken.
5. Door gebruik tekortschieten op het werk, school of thuis.
6. Blijven gebruiken ondanks problemen op relationeel gebied.
7. Door gebruik opgeven van hobby's, sociale activiteiten, werk.
8. Voortdurend gebruik, zelfs wanneer je erdoor in gevaar komt.
9. Voortdurend gebruik ondanks lichamelijke of psychische problemen
10. Tolerantie.
11. Onthoudingsverschijnselen, minder hevig door te gebruiken.

controleverlies

Er moeten minimaal 2 van de 11 criteria aanwezig zijn;
2-3 = mild, 4-5 = matig, 6 of meer = ernstig.

Factoren die een rol spelen bij ontwikkeling van verslaving - I

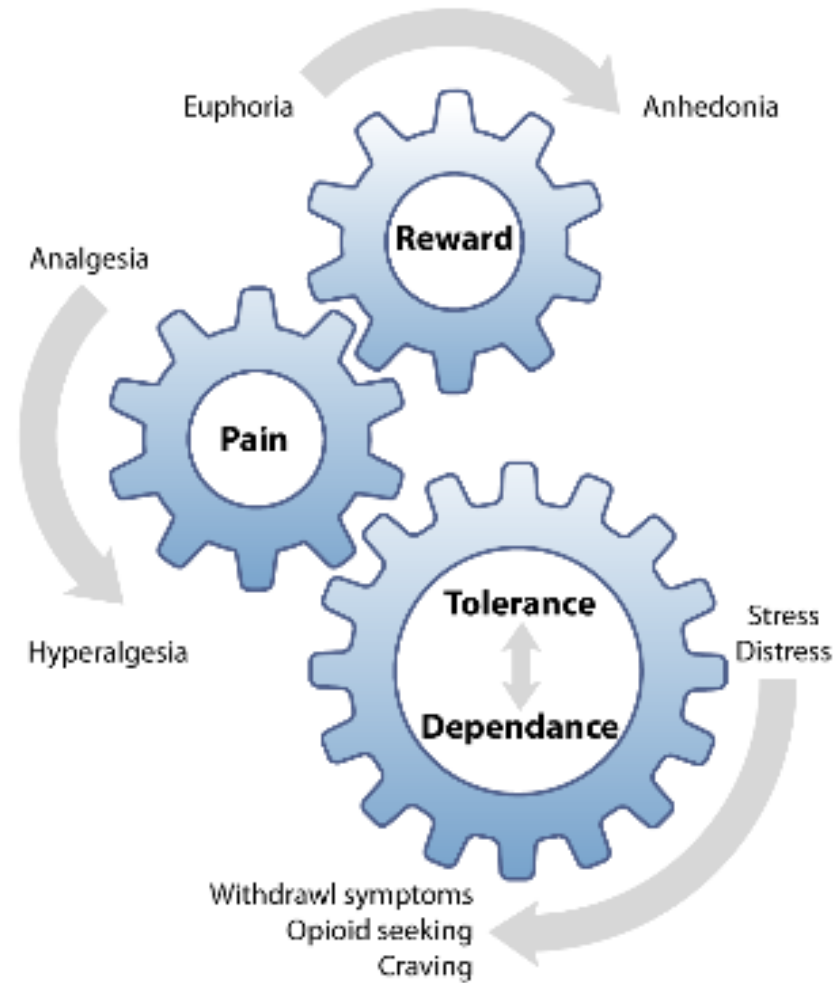


- Genetische factoren (50%?)
- Neurofysiologische factoren
 - verslavingsmechanismen
 - tolerantie, afhankelijkheid, hyperalgesie
- Omgevingsfactoren (psychosociaal)
 - problemen in het gezin (drugs- of alcoholgebruik)
 - lage sociaal-economische status

Risicofactoren voor ontwikkeling van verslaving

- Patiënten met depressie, angst of posttraumatische stressstoornis
- Hogere doseringen nodig dan patiënten zonder psychische comorbiditeit om dezelfde pijnstilling te bereiken
- Verslaving in de voorgeschiedenis
- Traumatische ervaring

Ontwikkeling van verslaving



Sensitisatie

Overprikkeld raken van het (centrale) zenuwstelsel

- **Perifere sensitatie**
 - release van inflammatoire stoffen (prostaglandine etc.)
 - leidt tot verlaagde drempelwaarde van activering van A-delta en C-nociceptoren
- **Centrale sensitatie**
 - door aanhoudende perifere nociceptieve input
 - postsynaptisch amplificatie van signalen (“wind up”)

Klinisch: verhoogde pijngevoeligheid in gebied van schade: hyperalgesie, allodynie.

Tolerantie en afhankelijkheid - I

TOLERANTIE

- Chronisch gebruik opioïden → receptoren minder snel gestimuleerd → verwachte effect niet ervaren.
- Om hetzelfde niveau van analgesie en verdovende effecten te ervaren, is een hogere dosis vereist.
→ dit effect is zeer verslavend
- Kan optreden binnen één of twee weken na het begin van de behandeling.

Tolerantie en afhankelijkheid - II

AFHANKELIJKHEID

- Fysieke toestand gekenmerkt door onttrekkingsverschijnselen bij abrupt stoppen, snelle dosisreductie of geven van een antagonist.
- Onthoudingshyperalgesie en anhedonie stimuleren de behoefte aan voortgezet opioïdengebruik.
→ prettiger om te blijven gebruiken!

Onttrekkingsbeeld

<u>Objectiveerbare verschijnselen</u>	<u>Subjectieve verschijnselen</u>
Verwijde pupillen	Heeft het koud
Kippenvel (spontaan of bij strijken langs huid)	Voelt zich "ziek"
Verhoogde peristaltiek	"Craving" naar opiaten
Loopneus	Gebrek aan eetlust / overmatige eetlust
Diarree	Angst
Braken	Akoestische en visuele hallucinaties
Tachycardie	Gejaagd gevoel
Zweten	Spierpijn / gewrichtspijn
Tranende ogen	Onrustige / angstige dromen
Motorische onrust	Voelt zich moe en traag
Tremor	Voelt zich somber

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

- Klinisch beeld
- Hogere dosis of een snelle dosisverhoging opioïd
→ meer pijn - tegenstrijdig effect!
- Uitbreiding pijn buiten de oorspronkelijke regio
- Neuropathische pijn en geen nociceptieve pijn.
- Behandeling:
 - dosisverlaging (40-50%) en opioïdrotatie naar methadon
 - ketamine intraveneus.

(Alarm)signalen bij patiënten

- Frequente dosisescalatie en overgebruik kortwerkende opioïden.
- Frequente telefooncontacten en vervroegde afspraken.
- Tekort aan medicatie en frequent bezoek aan SEH.
- Verschillende voorschrijvers en meerdere opiaten.
- Indicatie voor pijnmedicatie vaak niet duidelijk.
- Begrijpen niet waarom ze moeten afbouwen.
- Alternatief voor illegale opiaten.
- Weigering niet-opioïde farmacologische behandeling.
- Herhaald verlies van recept.
- Wens tot afbouwen.

Preventie en behandeling opioïdverslaving

- Waarom kan/wil iemand niet stoppen?
 - pijn niet onder controle?
 - comorbiditeit?
 - moeite met ontwenning?
- Strategie (afbouw, etc.)?
- Multidisciplinaire aanpak?

Preventie - NHG

- Wees terughoudend met het voorschrijven van opioïden voor benigne pijn.
- Geef in deze situatie alleen opioïden als pijn onvoldoende vermindert met de optimaal en maximaal toegepaste stappen 1, 2 en 3 van de WHO-pijnladder EN de pijn zoveel invloed heeft op het dagelijks functioneren dat deze situatie moet worden doorbroken.
- Geef dan een zo laag mogelijke dosering, zo kort mogelijk.
 - één week als escape en bij chronisch per maand?
- Alleen bij patiënten zonder een psychische aandoening en zonder gevoeligheid voor middelenafhankelijkheid.
- Evalueer en overleg elke 1-2 weken met de patiënt.

Medicamenteuze strategieën - I

- Geen duidelijke richtlijnen voor afbouwen.
- Onttrekkingsverschijnselen zijn leidend in de snelheid van het afbouwen.
- Verlaging dosering met stappen van 5-20%
 - bij enkele maanden tot een jaar gebruik wekelijks verlagen.
 - bij langer dan een jaar gebruik dan tragere afbouw, bijvoorbeeld maandelijks
- Dosering elke twee tot zeven dagen halveren (NHG-Standaard Pijn, 2018)

Medicamenteuze strategieën - II

- Van 5 mg oxycodon of fentanyl pleister 12 mcg verder in kleine stapjes naar nul!
- Altijd in combinatie met cognitieve gedragstherapie-, begeleiding en hulp voor bijkomende problemen.
- Detoxificatie: klinisch of ambulant, door conversie naar methadon of buprenorfine/naloxon.
- Na de detoxificatie eventueel naltrexon om terugval te voorkomen.

Aandachtspunten apotheker

- Opioiden die worden voorgeschreven bij acute pijn die niet samenhangt met kanker.
- Grote hoeveelheden opioiden op ontslagrecepten.
- Goed eerste uitgiftegesprek voor start van medicatie.
- Nooit grote hoeveelheden meegeven (niet in baxter).
- Goede afspraken met patiënt en voorschrijvend arts:
 - bijwerkingen, kwijtraken, complicaties, leugens
 - herhaalrecepten (FTO-afspraken?)
- Evaluatie bij 2^e uitgifte!
- Farmabuddy?

Aanpak 2^e lijn

- Postoperatieve pijnpoli:
 - invoeren strikte stopdatum
 - voorschrijven minder grote hoeveelheden
 - aantonen/uitsluiten neuropathische pijn!
- Pre-operatief afbouwen van opioïd-gebruikers

Aandachtspunten voor de huisarts

- Teken herhaalrecepten voor een opioïd alleen na contact met de patiënt (telefonisch, spreekuur, huisbezoek).
- Goede voorbereiding voor starten van afbouw - maatwerk.
- Frequent contact om afbouw goed te begeleiden.
- Maak beleid op het klinisch beeld, niet op de dosering die de patiënt claimt!
- Bij abususs of verslaving de patiënt verwijzen naar de verslavingszorg - meer mogelijkheden afbouw en aanpak van onderliggende problemen.

Cannabis

- Medicinaal met THC en CBG (opiumwet)
(olie, zalf, flos (gedroogde bloemtoppen) en granulaat)
- CBD-olie zonder THC (< 0,05%) (warenwet!)
- Geregistreerd: multipele sclerose
- Niet-geregistreerd: chronische neuropathische pijn, epilepsie, chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken, therapieresistent glaucoom.
- Mogelijk verslavend bij hoge doseringen en langdurig gebruik → onthoudingsverschijnselen bij stoppen.
- Zonder voorgeschiedenis van verslavingsproblemen onwaarschijnlijk.

Aandachtspunten NHG 2018 cannabis

- Het NHG beveelt het voorschrijven van cannabis in het algemeen niet aan.
- Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor pijnreductie of verbetering van kwaliteit van leven.
- Cannabis kan wel een plaats hebben bij (pijn)klachten in de palliatieve fase.
- Zie NHG-Standpunt Cannabis:
<https://www.nhg.org/standpunten/nhg-standpunt-cannabis>

Opioiden en neuropathische pijn

- Neuropathische pijn is minder opioïdgevoelig.
- Tramadol: off-labelgebruik met name bij diabetische neuropathie als alternatief in de tweedelijnszorg voor een TCA, pregabaline, gabapentine of duloxetine.

- Amitriptyline of nortriptyline: startdosis 10-25 mg p.o.
- Pregabaline, gabapentine, duloxetine
- Dermatologische toediening: capsaïcine 8% en lidocaïne 5%
- Esketamine (NMDA-receptorantagonisten) 2^e lijn!

Vragen ??

- Dank voor jullie aandacht