# Het gebruik van opioïde pijnstillers in de populatie

Vandeweege Mathieu, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Matheï Cathy, katholieke Universiteit Leuven, ACHG

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2016 – 2018

*Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.*

*Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.*

**Inhoudsopgave**

Abstract……4
Inleiding……5
Materiaal en Methoden……6
Resultaten……7
Discussie……12
Besluit……14
Referenties……15
Bijlagen……17
Bijlage A: Zoekvragen……17
Bijlage B: Verwerkte data van Intego Database……19
Bijlage C: Goedkeuring Protocol aanvraag ethische commissie……25
Bijlage D: Goedkeuring aanvraag ethische commissie……26

**Abstract**

Inleiding

België bekleedt de 4de plaats op de wereld ranking als het aankomt op per capita gebruik van opioïden. Onderzoek in België van het RIZIV, over de periode 2000-2016, heeft aangetoond dat er een stijging is van 32% in het aantal verzekerden die minstens 1 voorschrift voor 1 van de 5 onderzochte opioïden afhaalden. Het doel van deze masterpaper is tweeledig, enerzijds om in een Vlaamse huisartsen patiëntenpopulatie na te gaan wat de prevalentie is van het voorschrijven van opioïden en welke trends kunnen worden waargenomen. Anderzijds wordt aan de hand van een literatuurnazicht de meest recente inzichten gegeven voor indicaties tot gebruik van opioïden alsmede de effectiviteit en het risico op afhankelijkheid en addictie.

Methoden

Aan de hand van een databank-analyse werd de prevalentie van het aantal patiënten met voorschriften voor opioïden (= minstens 1 voorschrift in het jaar van nazicht) en bijhorende trends bepaald. Voor de databankanalyse maken we gebruik van het Intego netwerk. Intego is een registratienetwerk dat op een anonieme wijze patiëntgegevens codeert. De patiëntenpopulatie in de Intego-databank is representatief voor de Vlaamse bevolking qua leeftijd, geslacht en gemiddeld inkomen. Om de data uit de database te halen werd een lijst met zoekvragen opgesteld, dewelke gecodeerd waren volgens ICPC-2 en ATC-codes. Op basis van de selectie van zoekvragen werd een retrospectieve populatiestudie uitgevoerd. De verkregen data zijn uit de periode 2000-2015 met een jaarlijkse onderverdeling alsmede een onderverdeling volgens geslacht. Resultaten waren beschikbaar voor alle opioïden samen en specifiek voor Fentanyl en Tramadol. Daarnaast werd ook literatuur opgezocht in verband met de indicaties voor het gebruik van opioïden, wat hiervan de effectiviteit is en wat met addictie en verslaving.

Resultaten

We zien een stijging van de prevalentie van voorschrijven van opioïden in de Vlaamse huisartsenpopulatie in de onderzochte periode. Deze stijging is statistisch significant en bedraagt relatief 43%. Daarnaast zien we ook dat vrouwen meer opioïden voorgeschreven krijgen als mannen en tijdens de onderzochte periode was er een groter stijging bij de vrouwen in aantal patiënten met minstens 1 voorschrift opioïden als bij de mannen. In relatieve aantallen kregen bijna 24% meer vrouwen minstens 1 voorschrift voor opioïden in vergelijking met mannen in het jaar 2015, dit t.o.v. bijna 9% in 2000. In het jaar 2000 kregen 0.75% van de patiënten met minstens 1 voorschrift voor opioïden Fentanyl voorgeschreven, ~16% kreeg Tramadol voorgeschreven. Voor 2015 waren deze respectievelijk 2.3% en ~28%. Ook hier zien we een relatieve toename van gebruik van Fentanyl en Tramadol bij de opioïden.

Besluit

In lijn met internationale resultaten van studies stellen we ook in de Vlaamse huisartsenpopulatie een relatieve stijging van 43% in het aantal patiënten dat een opioïde voorgeschreven kregen. Bij matige tot ernstige kanker-gerelateerde pijn zijn opioïden effectief en dient men steeds symptoomcontrole op de eerste plaats te zetten. Internationaal zien we een stijgende trend in gebruik van opioïden voor niet kanker gerelateerd pijn. Bij niet kanker-gerelateerde zijn opioïden niet superieur qua pijnstilling en geen eerste keus zijn. Daarnaast kunnen we besluiten dat in de eerstelijnszorg het belangrijk is opioïden zorgvuldig te gebruiken voor juiste indicaties met voldoende aandacht voor nevenwerkingen en het mogelijks verslavingsrisico.

## Inleiding

Verschillende studies hebben aangetoond dat er in het afgelopen decennium een enorme toename is in het voorschrijven van opioïden. Deze studies uit de Verenigde Staten (1), Canada (2), Duitsland (3) en Verenigd Koninkrijk (4) komen allemaal tot gelijkaardige besluiten.

Onderzoek in België van het RIZIV, over de periode 2000-2016, heeft aangetoond dat er een stijging is van 32% in het aantal verzekerden die minstens 1 voorschrift voor 1 van de 5 onderzochte opioïden afhaalden (5).

Een mogelijke hypothese ter verklaring van deze stijging, is vermoedelijk een toegenomen aandacht voor adequate pijnbestrijding en verminderde aandacht voor mogelijke nevenwerkingen en risico's (6).

Opioïden groeperen de opiaten, moleculen structureel verwant aan morfine, en moleculen met verschillende structuur maar met gelijkaardige farmacologische eigenschappen. (7)

Het voorschrijven van opioïden in een setting zoals bij ernstige kankerpijn (8) of bij ernstige acute pijn zoals postoperatieve en traumatische pijn zijn een ingeburgerd gebruik. Het gebruik van opioïden is opkomend bij chronische pijn waarbij de meest voorkomende indicaties chronische lage rugpijn, artrose en neuropathische pijn zijn (9).

Dat opioïden krachtige pijnstillers zijn, is reeds voldoende wetenschappelijk bewezen, maar zijn er enkel voordelen? Voor welke indicaties worden deze gebruikt? Wat met nevenwerkingen van deze geneesmiddelen, risico op fysieke afhankelijkheid en verslaving?

Het doel van deze masterpaper is tweeledig, enerzijds om in een Vlaamse huisartsen patiëntenpopulatie na te gaan wat de prevalentie is van het voorschrijven van opioïden en welke trends kunnen worden waargenomen. Anderzijds wordt aan de hand van een literatuurnazicht de meest recente inzichten gegeven voor indicaties tot gebruik van opioïden alsmede de effectiviteit en het risico op afhankelijkheid en addictie.

## Materiaal en methoden

Om de prevalentie van het voorschrijven van opioïden in de Vlaamse populatie te kennen moesten we op zoek gaan naar een database met representatieve gegevens voor de Vlaams populatie. Zodanig dat we aan de hand van een databankanalyse de prevalentie van voorschriften voor opioïden (= minstens 1 voorschrift in het jaar van nazicht) en bijhorende trends kunnen beoordelen dewelke we dan kunnen vergelijken met internationale literatuur omtrent dit onderwerp.

Voor de databankanalyse maken we gebruik van een general pratice-based morbidity registration network (Intego). Intego is een registratienetwerk, heden bestaande uit 46 huisartsenpraktijken, dat op een anonieme wijze patiëntgegevens codeert (10). Heden bestaat de database uit 440 140 verschillende patiënten, 4.4 miljoen diagnosen, 16.7 miljoen medicatievoorschriften en 45 miljoen labowaarden (11). De patiëntenpopulatie in de Intego-databank is representatief voor de Vlaamse bevolking qua leeftijd, geslacht en gemiddeld inkomen (10).

Om de data uit de database te halen werd een lijst met zoekvragen opgesteld, dewelke gecodeerd waren volgens ICPC-2 en ATC-codes, deze kunnen teruggevonden worden in bijlage A. Deze zoekvragen werden met leden van de Intego database besproken en getoetst op haalbaarheid. Omwille van tijdsgebrek konden bepaalde analyses niet worden uitgevoerd. Op basis van de selectie van zoekvragen werd een retrospectieve populatiestudie uitgevoerd. De verkregen data zijn uit de periode 2000-2015 met een jaarlijkse onderverdeling alsmede een onderverdeling volgens geslacht. In samenspraak met de promotor werd gekozen voor resultaten van alle opioïden (ATC CODE N02) en de vermoedelijk 2 meest voorgeschreven opioïden, namelijk fentanyl (ATC CODE N02AB) en tramadol (ATC CODE N02AX).

Daarnaast werden ook nog bijkomende zoekvragen opgesteld voor het achterhalen van de indicatiestelling voor opioïden gebruik waarbij een onderscheid gemaakt werd tussen opioïden gebruik voor kanker-gerelateerde pijn en chronische niet-kanker gerelateerde pijn. Spijtig genoeg zijn deze resultaten niet beschikbaar omwille van tijdsgebrek bij de data-extractie en vallen dus buiten het bestek van deze masterthesis.

Om trends in de prevalentie van het voorschrijven van opioïden te berekenen werd gebruik gemaakt van een joint-pointregressie analyse. Dit is een statistische methode die gebruik maakt van jointpointmodellen voor de analyse van trend. Een jointpoint is een statisch significante verandering in de trendcurve doorheen de tijd. Vanuit de voorgaande analyses werden er annual percentage changes berekend door gebruik van SEER*Stat software (12) ( Jointpoint Trend Analysis software from the Surveillance research Program of the National Cancer Institute ( beschikbaar op http://surveillance.cancer.gov/joinpoint))

Daarnaast werd ook literatuur opgezocht in verband met de indicaties voor het gebruik van opioïden, wat hiervan de effectiviteit is en wat met addictie en verslaving. Om relevante artikels terug te vinden werd eerst een PICO-model ( Patient-intervention-comparison-outcome) opgesteld welke werd omgezet in MESH termen en vervolgens ingeven op verschillende zoekmachines van databases. Daarna werd aan de hand van het abstract de relevantie en kwaliteit van het artikel beoordeeld.

## Resultaten

Data extractie

Voor de data extractie includeren we patiënten uit de Intego database over de periode van 2000-2015, die minstens 1 voorschrift voor opioïden hebben voorgeschreven gekregen (ATC CODE: N02). Over deze periode waren er 119 736 patiënten die minstens 1 voorschrift voor opioïden. Daarnaast waren we ook geïnteresseerd in de hoeveelheid voorschriften voor fentanyl ( ATC CODE: N02AB) en Tramadol ( ATC CODE: N02AX), dewelke subcategorieën zijn van opioïden ( ATC CODE: N02).

Het doel van deze dataextractie is de prevalentie van het voorschrijven van deze medicaties te kennen over de onderzochte periode. Daarnaast ook het identificeren van mogelijke trends voor de hele populatie alsmede een onderverdeling tussen man en vrouw.

In figuur 1 zien we de proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep die minstens 1 voorschrift van opioïden (ATC CODE: N02) hebben voorgeschreven gekregen over de onderzochte periode. Als we als voorbeeld het jaar 2005 nemen, toen hebben 128 251 patiënten hun huisarts bezocht. Hiervan hebben 16 982 een voorschrift voor opioïden ( ATC CODE: N02) meegekregen. De prevalentie per 100 kan dus als volgt berekend worden ( 16 982/ 128 251)/*100= 13,24. Met andere woorden 13 patiënten per 100 hebben een voorschrift voor opioïden meegekregen. Via beschrijvende analyse van figuur 1 zien we een stijging in de prevalentie van het voorschrijven van opioïden over de onderzochte periode van 10,7 patiënten per 100 met minstens 1 voorschrift opioïden in 2000 naar 15,1 patiënten per 100 in 2015. Dit is een relatieve stijging van 43%. Als we dit statistisch toetsen via een jointpoint analyse zien we een significante positieve trend over de volledige periode met een AAPC ( Average Annuel Percentage Change) van 1.9 ( cfr. Tabel 1).

In figuur 2 zien we de proportie van mannen en vrouwen uit de jaarlijkse contactgroep die minstens 1 voorschrift van opioïden (ATC CODE: N02) hebben voorgeschreven gekregen over de onderzochte periode. Hier stellen we beschrijvend vast dat vrouwen meer voorschriften voor opioïden voorgeschreven krijgen als mannen. Daarnaast zien we ook een sneller stijging van het aantal voorschriften voor opioïden bij vrouwen. Dit wordt statistisch ook bevestigd door een AAPC van 2.2 bij de vrouwen en 1.4 bij de mannen, dewelke ook statistisch significant zijn ( cfr. Tabel 1). In relatieve aantallen kregen bijna 24% meer vrouwen minstens 1 voorschrift voor opioïden in vergelijking met mannen in het jaar 2015, dit t.o.v. bijna 9% in 2000.

Figuur 3 en 4 tonen de proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep die minstens 1 voorschrift voor Fentanyl (ATC CODE: N02AB) hebben voorgeschreven gekregen over de onderzochte periode alsmede de onderverdeling tussen mannen en vrouwen. Beschrijvend stellen we hier ook een stijging vast in het aantal patiënten met een voorschrift fentanyl over de onderzochte periode. Statistisch gezien is er pas een significante stijgende trend bij Fentanyl sinds 2002 ( cfr. Tabel 1). Ook hier zien we een sneller stijging in het aantal voorschriften voor Fentanyl bij vrouwen in vergelijking met mannen. Statistisch gezien zien we in de periode van 2000-2004 een gelijkaardig Annuel Percentage Change (APC) waardoor de grafieken ongeveer evenwijdig met elkaar blijven lopen. In de periode van 2004-2007 blijft bij de vrouwen het APC veel hoger, 19,1 tov 4,1 waardoor de helling van de grafiek steiler wordt bij de vrouwen

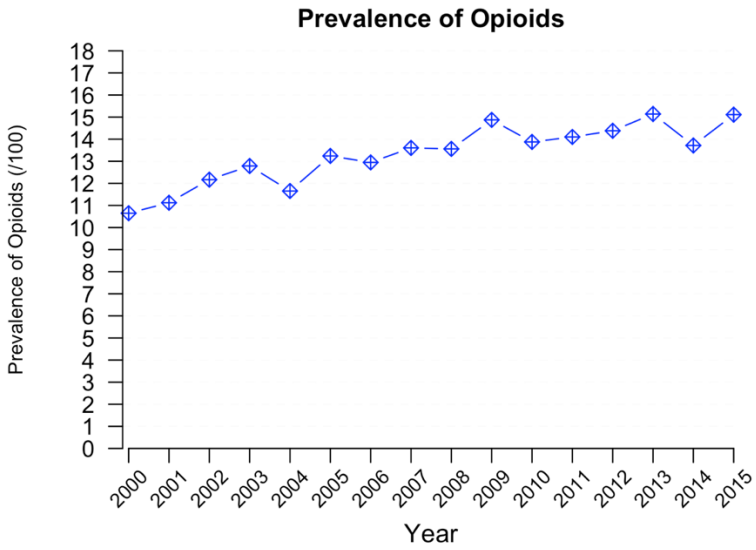
Figuur 5 en 6 tonen de proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep die minstens 1 voorschrift voor Tramadol (ATC CODE: N02AX) hebben voorgeschreven gekregen over de

onderzochte periode alsmede de onderverdeling tussen mannen en vrouwen. Beschrijvend stellen we hier ook een stijging vast in het aantal patiënten met een voorschrift Tramadol over de onderzochte periode. Statistisch gezien zien we hier 2 significant stijgende trends, namelijk een stijgende trend van 2000-2009 met een APC van 5,3 en voor de periode 2009-2015 met een APC van 7,7 ( cfr. Tabel 1). Ook hier meer voorschriften voor vrouwen als voor mannen.

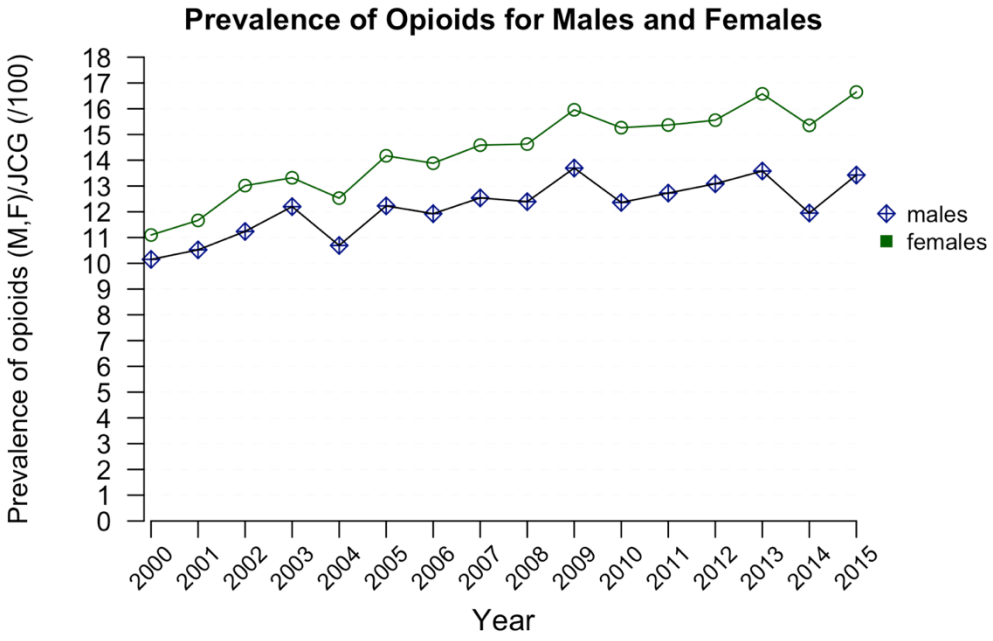
In het jaar 2000 kregen 0.75% van de patiënten met minstens 1 voorschrift voor opioïden Fentanyl voorgeschreven, ~16% kreeg Tramadol voorgeschreven. Voor 2015 waren deze respectievelijk 2.3% en ~28%. Ook hier zien we een relatieve toename van gebruik van Fentanyl en Tramadol bij de opioïden.

Besluit

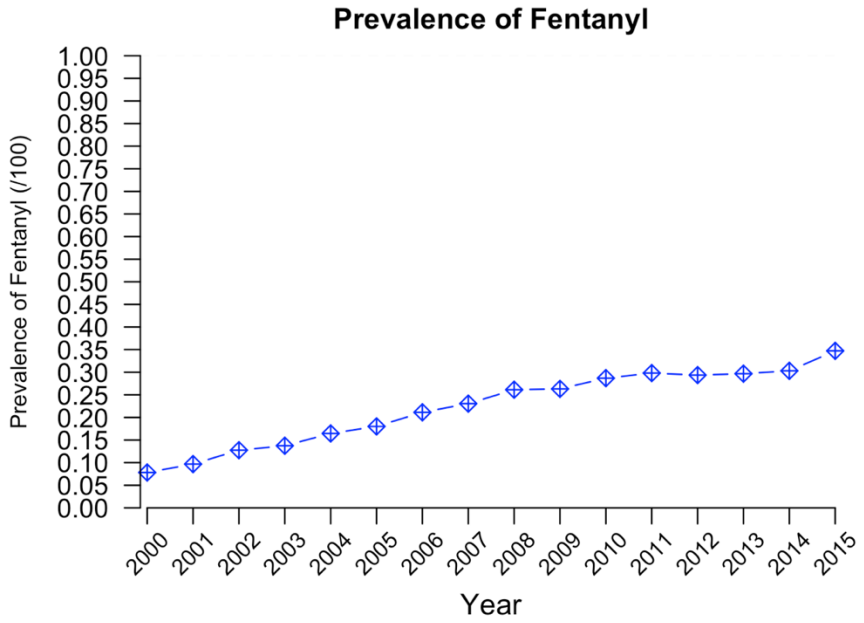
We zien een stijging van de prevalentie van voorschrijven van opioïden in de Vlaamse huisartsenpopulatie over de periode van 2000-2015. Van 10 patiënten per 100 die langskwamen bij de huisarts en minstens 1 voorschrift voor opioïden meekregen in 2000, naar 15 patiënten per 100 in 2015. Deze stijging is statistisch significant en bedraagt relatief 43%. Daarnaast zien we ook dat vrouwen meer opioïden voorgeschreven krijgen als mannen en tijdens de onderzochte periode was er een groter stijging bij de vrouwen in aantal patiënten met minstens 1 voorschrift opioïden als bij de mannen. In relatieve aantallen kregen bijna 24% meer vrouwen minstens 1 voorschrift voor opioïden in vergelijking met mannen in het jaar 2015, dit t.o.v. bijna 9% in 2000. In het jaar 2000 kregen 0.75% van de patiënten met minstens 1 voorschrift voor opioïden Fentanyl voorgeschreven, ~16% kreeg Tramadol voorgeschreven. Voor 2015 waren deze respectievelijk 2.3% en ~28%. Ook hier zien we een relatieve toename van gebruik van Fentanyl en Tramadol bij de opioïden.



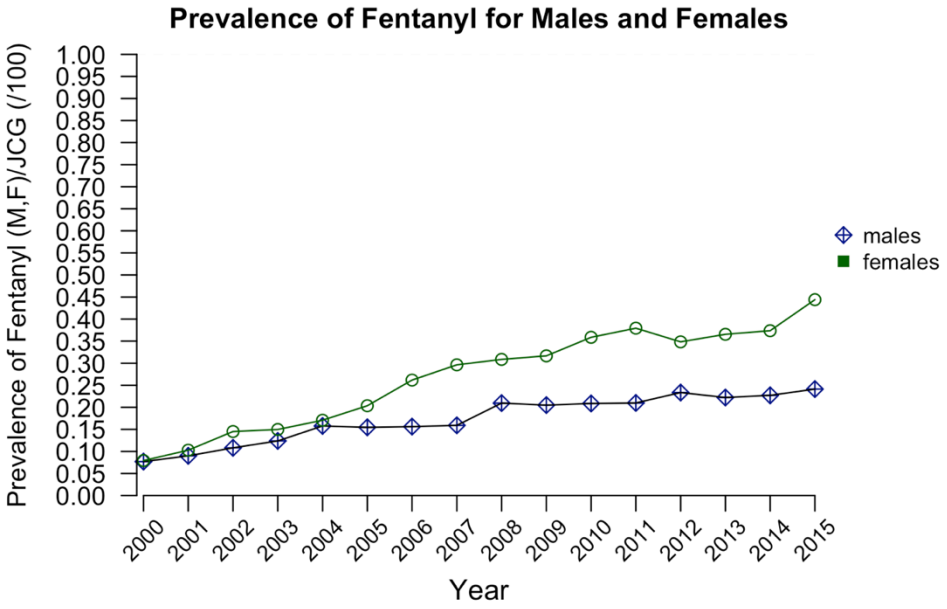

*Figuur1: proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift opioïden (ATC CODE: N02)*



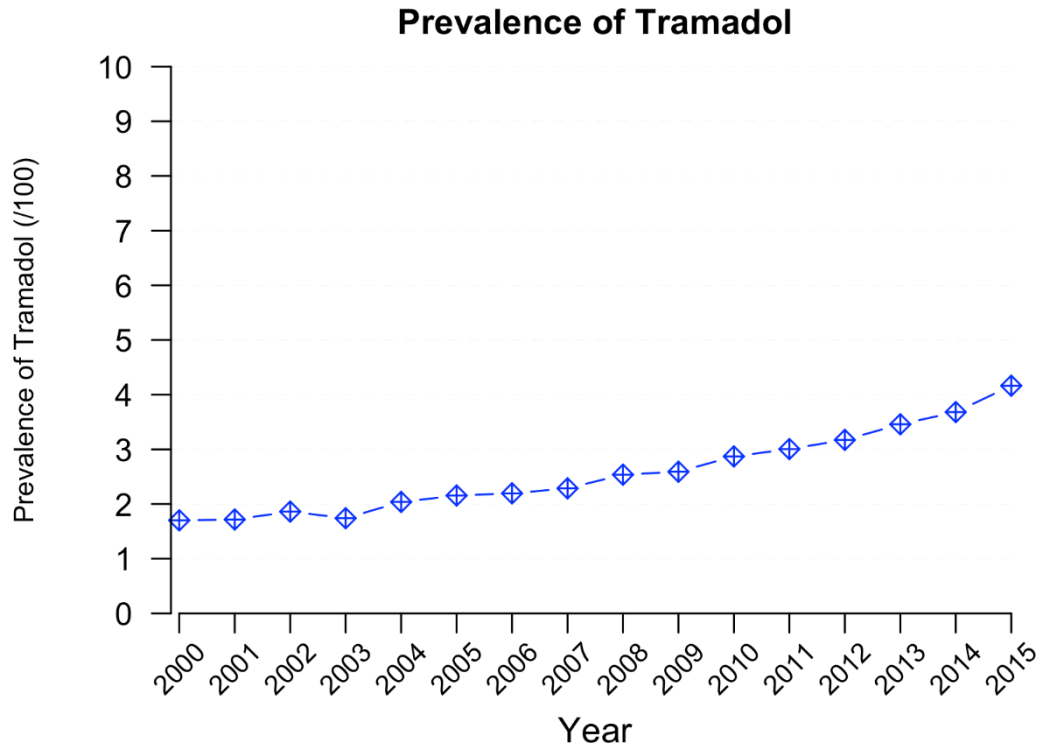

*Figuur 2: proportie van mannen en vrouwen uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift opioïden (ATC CODE: N02)*



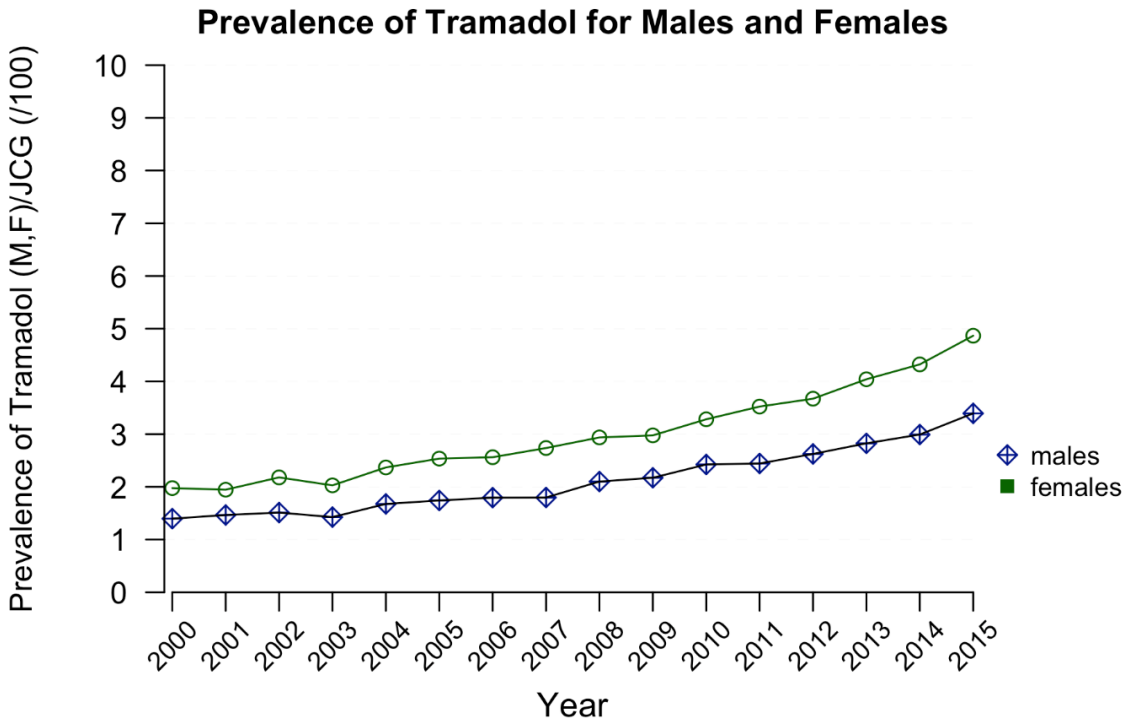

*Figuur 3: proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift Fentanyl (ATC CODE: N02AB)*




*Figuur 4: proportie van mannen en vrouwen uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift Fentanyl (ATC CODE: N02AB)*




*Figuur 5: proportie van unieke patiënten uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift Tramadol (ATC CODE: N02AX)*




*Figuur 6: proportie van mannen en vrouwen uit de jaarlijkse contactgroep over de periode 2000-2015 met minstens 1 voorschrift Tramadol (ATC CODE: N02AX)*

| Groep | Prevalentie 2000 per 100 | Prevalentie 2015 per 100 | Summary | Trend 1 | | Trend 2 | | Trend 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | AAPC | Years | APC | Years | APC | Years | APC |
| **Medicatie** | | | | | | | | | |
| **N02** | 10.7 | 15.1 | 1.9[1.3;2.5] | 2000-2015 | 1.9[1.3;2.5] | | | | |
| **Man** | 10.2 | 13.4 | 1.4[0.7;2.1] | 2000-2015 | 1.4[0.7;2.1] | | | | |
| **Vrouw** | 11.1 | 16.6 | 2.2[1.7;2.8] | 2000-2015 | 2.2[1.7;2.8] | | | | |
| **N02AX** | 1.7 | 4.2 | 6.2[5.4;7.1] | 2000-2009 | 5.3[4.1;6.5] | 2009-2015 | 7.7[6.1;9.3] | | |
| **Man** | 1.4 | 3.4 | 6.3[5.7;6.9] | 2000-2015 | 6.3[5.7;6.9] | | | | |
| **Vrouw** | 2.0 | 4.9 | 6.5[5.6;7.5] | 2000-2012 | 5.7[5.0;6.4] | 2012-2015 | 9.8[5.3;14.4] | | |
| **N02AB** | 0.08 | 0.35 | 10.1[6.5;13.9] | 2000-2002 | 27.7[-2.4;67.1] | 2002-2008 | 13.0[9.0;17.1] | 2008-2015 | 3.3[1.7;5.0] |
| **Man** | 0.08 | 0.24 | 8.3[5.5;11.2] | 2000-2004 | 19.8[8.0;33.0] | 2004-2015 | 4.4[2.9;5.9] | | |
| **Vrouw** | 0.08 | 0.44 | 10.9[8.7;13.0] | 2000-2007 | 19.1[14.3;24.0] | 2007-2015 | 4.1[2.1;6.2] | | |

*Tabel 1: Jointpoint regressie analyse, geel gekleurde blokken zijn statisch significant*

## Discussie

België bekleedt de 4de plaats op de wereld ranking als het aankomt op per capita gebruik van opioïden (13). Enkel de verenigde Staten, Duitsland en Canada moeten we op deze ranking voor ons laten.

Aan de hand van deze database analyse met een representatieve database voor de Vlaamse huisartsen populatie hebben we ook kunnen aantonen dat het relatieve aantal patiënten dat opioïden voorgeschreven kreeg over de periode van 2000-2015 gestegen is met 41%. Dit zijn vergelijkbare resultaten zoals in Duitsland waar er een relatieve toename is van 37% in het aantal patiënten met opioïden (3) en het Verenigd Koninkrijk waar er ook een enorme toename is het voorschrijven van opioïden (4).

Tijdens de hele periode kregen vrouwen steeds relatief meer voorschriften voor opioïden t.o.v. mannen. In relatieve aantallen kregen bijna 24% meer vrouwen minstens 1 voorschrift voor opioïden in vergelijking met mannen in het jaar 2015, dit t.o.v. bijna 9% in 2000. Een mogelijk verklaring waarom vrouwen relatief vaker een voorschrift voor opioïden voorgeschreven krijgen in vergelijking met mannen is dat vrouwen een grote meerderheid uitmaakt van patiënten met chronische pijn en dat zijn misschien gevoeliger zijn voor pijn (14).

In vergelijking met de cijfers van het RIZIV over de periode van 2000-2016 voor 5 opioïden ( Fentanyl, Tramadol, Piritramide, Tilidine en oxycodone) (5) zien we in de Vlaamse huisartsenpopulatie een hoger relatieve stijging van het aantal patiënten, 41% t.o.v. 32%. De onderzochte periode is gelijklopend en kan dus geen mogelijke verklaring bieden voor het verschil. Een mogelijke verklaring voor de hogere relatieve stijging ligt mogelijks in de verklaring dat de cijfers van RIZIV beperkt bleven tot de 5 onderzochte opioïden daar in onze retrospectieve populatiestudie gekeken werd naar alle mogelijke opioïden. Daarnaast dient ook gewezen te worden dat in onze studie gekeken werd naar voorgeschreven voorschriften en cijfers van het RIZIV gebaseerd zijn op afgehaalde voorschriften.

Daarnaast heeft deze retrospectieve populatiestudie een aantal tekortkomingen/nadelen/zwakke punten/beperkingen. Er was een onzekerheid of alle voorschriften voor opioïden in de computer gezet waren aangezien deze tot voor kort enkel met de hand geschreven mochten worden. Heden met het elektronisch voorschrift is dit geen probleem meer, maar dit was nog niet beschikbaar tijdens de onderzochte periode. In samenspraak met Intego team werd gekeken of we voldoende representatieve voorschriften hadden voor analyse, welke het geval was. Of deze voorschriften ook effectieve afgehaald werden in de apotheek is iets in deze masterthesis niet nagekeken kunnen worden. Daarnaast is er geen rekening gehouden met voorschriften afgeleverd in het rusthuis.

Naast het kijken naar de prevalentie van het aantal patiënten die minstens 1 voorschrift voor opioïden voorgeschreven kregen, werd ook specifiek gekeken naar de prevalentie van het aantal patiënten met minstens 1 voorschrift voor Fentanyl en Tramadol aangezien vermoed werd dat deze een grote groep zouden uitmaken van het totaal aantal opioïden. Hier werd een discrepantie gezien tussen aantal patiënten met minstens 1 voorschrift voor Fentanyl en Tramadol en het totaal aantal patiënten met minstens 1 voorschrift opioïden. Verwacht werd dat deze relatief vaak voorgeschreven zouden worden, zeker de cijfers van Fentanyl doen vermoeden dat er eventueel bijkomende factoren spelen zoals eventuele tekortkomingen zoals hierboven vermeld. In het jaar 2000 kregen 0.75% van de patiënten met minstens 1 voorschrift voor opioïden Fentanyl

voorgeschreven, ~16% kreeg Tramadol voorgeschreven. Voor 2015 waren deze respectievelijk 2.3% en ~28%. Ook hier zien we een relatieve toename van gebruik van Fentanyl en Tramadol bij de opioïden.

Daarnaast hebben we voor het doel van deze masterthesis gekeken wat de meest voorkomende indicaties waren voor het gebruik van opioïden. Er werd getoetst of deze effectief waren en de risico's nagekeken. De meest voorkomende indicaties voor het gebruik van opioïden zijn kanker gerelateerde pijn en chronische niet-kanker gerelateerde pijn.

Matige tot ernstig pijn is vaak geassocieerd bij mensen met kanker waarvoor vaak gebruik gemaakt wordt van opioïden als pijnstilling. Een recent Cochrane review van 2017 heeft aangetoond dat alle krachtige opioïden even effectief zijn voor pijncontrole. Over het algemeen zijn de neveneffecten van alle opioïden gelijkaardig, enkel zien we voor Oxycodone minder hallucinaties (15). Het gebruik van opioïden bij kanker gerelateerde pijn is effectief en zeker bij vergevorderde ziekte(8). Bij het gebruik van opioïden moet men steeds een kosten-baten analyse opstellen en moeten de voordelen altijd opwegen t.o.v. de nadelen. Ondanks dat algemeen aangenomen wordt dat het risico op verslaving bij gevorderde ziekte/ palliatieve setting zeer laag of onbestaande is, dient men hierop steeds bedacht te zijn. Zeker bij patiënten behorende tot risicogroepen zoals jonge patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik en overlevers van kanker met chronische pijn. Niet tegengaande voorgaande waarschuwing dient met in palliatieve setting en bij vergevorderde ziekte steeds de pijncontrole van de patiënt op de eerste plaats te zetten en wordt het risico op verslaving minder relevant (16).

In 2010 werden 77% van de voorschriften voor opioïden voorgeschreven voor chronische pijn niet gerelateerd aan kanker, tijdens de onderzochte periode van 2000-2010 steeg hun aandeel ook aanzienlijk (3). Gelijkaardig resultaten werden ook teruggevonden in de Verenigd koninkrijk waar de toename van voorschriften voor opioïden ook voornamelijk voor chronische niet-kanker gerelateerd pijn was (4). Daarnaast was ook in de Verenigde Staten een stijgende trend waar te nemen in het voorschrijven van opioïden voor niet-kanker gerelateerd pijn(17). De meest voorkomende indicaties voor het gebruik van opioïden voor chronische niet-kanker gerelateerd pijn zijn: chronische lage rugpijn, artrose en neuropathische pijn (9). Een recente studie heeft aangetoond dat opioïden niet superieur zijn aan niet opioïde pijnmedicatie voor de behandeling van chronische lage rugpijn en artrose van de heup en knie (18). Een recente systematische review over het gebruik van opioïden voor chronisch niet-kanker gerelateerde pijn toont dat opioïden vaak gestopt worden omwille van de nevenwerkingen. Daarnaast was er in de review zwak bewijs dat indien de behandeling kon worden verdergezet er een significante pijnreductie bereikt kon worden. De kans op het ontwikkelen van opioïde verslaving was zeer zeldzaam in de onderzochte studies(19).

Een richtlijn van de Center for Disease Controle uit 2016 geeft verschillende aanbevelingen in verband met het gebruik van opioïden bij chronische pijn. Ten eerste hebben niet opioïden steeds voorkeur voor de behandeling van chronische niet-kanker gerelateerde pijn. Indien opioïden gestart worden moeten voordelen steeds opwegen tegen nadelen. Behandeling moet steeds in vraag gesteld worden en indien voordelen niet meer opwegen ten opzichte van de nadelen dient de therapie gestaakt te worden. Men gaat bij opioïden steeds op zoek naar de laagste effectieve dosis (20).

Hoe zit het met problematisch gebruik van opioïden? Uit het jaarverslag van de EEDMA van 2012 blijkt dat 4.2 gevallen per 1000 inwoners in de Europese unie problematisch gebruiker zijn van

opioïden (21). Belangrijk in het voorkomen van problematisch gebruik van opioïden zijn een goede indicatiestelling, identificeren van risicogroepen waarvoor verhoogde aandacht nodig is. Daarnaast is het van groot belang goed het verschil te kennen tussen tolerantie, fysieke afhankelijkheid en addictie. Dit is zeker van toepassing voor huisartsen aangezien zij meer als 70% van de opioïden voorschrijven (22).

## Besluit

In lijn met internationale resultaten van studies stellen we ook in de Vlaamse huisartsenpopulatie een relatieve stijging van 43% in het aantal patiënten dat een opioïde voorgeschreven krijgen. Er is een vrouwelijk overwicht bij patiënten die opioïden gebruiken. De meest voorkomende indicatie voor het gebruik van opioïden kunnen onderverdeeld worden in kanker-gerelateerde pijn en niet-kanker gerelateerde pijn. Bij matige tot ernstige kanker-gerelateerde pijn zijn opioïden effectief en dient men steeds symptoomcontrole op de eerste plaats te zetten, ondergeschikt hieraan is het beperkte risico op verslaving. Bij niet kanker-gerelateerde zijn opioïden niet superieur qua pijnstilling in vergelijking met niet opioïde pijnstillers. Deze worden dan ook vaak gestopt omwille van nevenwerkingen en zijn dus niet eerste keus als pijnstilling. Internationaal zien we een stijgende trend in gebruik van opioïden voor niet kanker gerelateerde pijn. Heden hebben we nog geen Vlaamse cijfers hieromtrent. Eventuele bijkomende data analyse uit de Intego database kan hierover misschien enige verheldering brengen maar viel spijtig genoeg buiten het bestek van deze masterthesis. Daarnaast kunnen we besluiten dat in de eerstelijnszorg het belangrijk is opioïden zorgvuldig te gebruiken voor juiste indicaties met voldoende aandacht voor nevenwerkingen en het mogelijks verslavingsrisico.

Dankwoord

Graag zou ik mijn promotor, Prof. Dr. Cathy Mateï willen bedanken voor de ondersteuning en feedback alsmede het volledige Intego team voor de aangename samenwerking voor de databankextractie.

## Referenties


(1) Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Braden JB, Martin BC. Trends in opiods for non-cancer pain conditions 2000-2005 in Commercial an Medicaid Insurance plans: The TROUP study. Pain 2008; 138: 440-449

(2) Gomes T, Mamdani M, Paterson J,Dhalla I, Juurlink D. Trends in high-dose opioid prescribing in Canada. Can Fam Physician 2014; 60: 826-832

(3) Schubert I, Ihle P, Sabatowski. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010. Dtsch Arztbl Int 2013; 110: 45-51

(4) Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. Eur J Pain 2014; 18: 1343-1351

(5) Persstatement van RIZIV. Pijnstillers: Opvallende stijging van het gebruik van 5 opioïden. 22/09/2017. Beschikbaar via: https://www.riziv.fgov.be/nl/pers/Paginas/opioden-opvallende-stijging.aspx#.WuVyHExuKUl. Geraadpleegd op 05/02/2018

(6) Finoulst M, Vankrunkelsven P; Mateï C, Morlion B. Steeds meer patiënten verslaafd aan opioïde pijnstillers. Tijdschr. Voor geneeskunde 2016; 72 nr 19: 1138-1141

(7) Website Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 8.3 Opioïden, beschikbaar via: http://www.bcfi.be/nl/chapters/9?matches=Opio%C3%AFden%7Copio%C3%AFden&frag=6544. Geraadpleegd op 02/03/2018

(8) Bennet M, Paice JA, Wallace M. Pain and opioids in cancer care: Benefits, Risks, and alternatives. Am Soc Oncol Educ Book 2017; 37: 705-713

(9) De Leon-Casasola OA; Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. Am J Med 2013; 1236 suppl 1: s3-s11

(10) Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Akker M, Buntinx F. The Intego database: Background, methods and basic results of a Flemish general pratice based continiuous morbidity registration project. BMC Med Inform Decis Mak. 2014; 14(1): 48.

(11) Website Intego, tabblad Methodiek, beschikbaar via: https://intego.be/nl/Methodiek, geraadpleegd op 02/03/2018

(12) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51 (correction: 2001;20:655).

(13) Rapport van international narcotics control board uit 2014, beschikbaar via: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2014/ND_TR_2014_4_Tables_EFS.pdf. Geraadpleegd op 04/04/2017

(14) Mogil JS, Bailey AL. Sex and gender differences in pain and analgesia. Prog Brain Res 2010; 186: 141-157

(15) Schmidt-Hansen M, Bennet MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer related pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD003870

(16) Pinkerton R, Hardy JR. Opioid addiction and misuse in adult and adolescent patients with cancer. Intern Med J 2017; 47(6): 632-636

(17) Boudreaeu D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, Campbell CI, Merrill JO, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C; Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 1166-1175

(18) Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, Deronne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trail. JAMA 2018; 319: 872-882

(19) Noble M, Treadwell JR, tregaer SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD006605

(20)Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guidline for prescribing opioids for chronic pain united states, 2016. JAMA 2016; 315: 1624-1645

(21) Stand van drugsproblematiek in europa van europees waarnemingscentrum voor drugs drugsverslaving, beschikbaar via: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/973/TDAC12001NLC_.pdf. Geraadpleegd op 15/04/2018

(22)Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain: misconceptions and mitigation strategies. N Engl J med 2016; 374: 1253-1263

## Bijlage A

**1)** Graphic 1: Use of opioids (N02) in Intego Database during period 2000-2015

Y-axis: relative percentage of patients in Intego database with at least 1 presciption of opioids ( ATC N02) during the time period, because of changing Intego population probably better to use relative numbers instead of absolute numbers.

X-axis: Time, subdivision per year ( 1jan-31dec), period 2000-2015

Underneath: Table with average percentage over whole timeperiod and trendanalysis of graph to see if there are significant changes in the graph.

Column 1: Average relative percentage of patients in Intego database with at least 1 presciption of opioids ( ATC N02) during the whole time period.

Column 2: Trendanalysis to see if there are significant changes during the timeperiod.

**2)** Graph 2 gender differences of use of opioids (N02) in Intego database during 2000-2015

Y-axis: relative percentage of female/male patients in Intego database with at least 1 presciption of opioids ( ATC N02) during the time period

X-axis: Time, subdivision per year ( 1jan-31dec), period 2000-2015

Underneath: table with subdivision male/female, with corresponding average percentage over whole timeperiod and trendanalysis.

**3)** Table 1: Age differences of use of opioids (N02) in Intego database during 2000-2015

Column 1: subdivision per age category: 10-20; 20-30;30-40; 40-50; 50-60; 60-70; 70-80; 80-90; +90

Column 2: Average relative percentage of patients in Intego database with at least 1 presciption of opioids ( ATC N02) during the whole time period, corresponding with the age category.

Column 3: Trendanalysis to see if there are significant changes during the timeperiod.

**4)** Table 2: Which Opioids are used in patient population in Intego database during 2000-2015

Column 1: Most prescribed opioids limited to: Fentanyl; Tramadol; Oxycodone

Column 2: Average relative percentage of patients in Intego database with at least 1 presciption of corresponding opioids ( ATC N02) during the whole time period, relative to all opioids ( at least 1 prescription of N02)

Column 3: Trendanalysis to see if there are significant changes during the timeperiod.

**5)** Table 3: Opioids and comorbidity with trendanalysis during period 2000-2015

4 times same table for: Opiods (N02), Fentanyl (N02AB), Tramadol (N02AX), Oxycodon (N02AA05)

Column 1: comorbidities: Cancer; non-Cancer; psychological vulnerability

Column 2: Average relative percentage of patients in Intego database with at least 1 presciption of corresponding opioids ( ATC N02) during the whole time period and :

- In 5 years before the prescription mentioning of Cancer ( agregate of IPCP Codes)
- In 5 years before the prescription NO mentioning of Cancer
- In 5 years before the prescription mentioning of psychological vulnerability ( combination of IPCP codes)

Column 3: Trendanalysis to see if there are significant changes during the timeperiod.

Graph 1, graph 2 and table 1 also for Fentanyl (N02AB), Tramadol (N02AX) and oxycodon (N02AA05)

**Bijlage B**

## *Opioids Statistical Analysis*

### *Data extraction*

We include the patients from 2000-2015. For those patients, we are looking which ones have been prescribed any opioids (ATC CODE: N02). There were 119736 patients over these years. We are also interested for Fentanyl (ATC CODE: N02AB) and Tramadol (ATC CODE: N02AX), which are some of N02 subcategories. There were 3005 and 28327 patients respectively over the years.
Our main goal is to find the prevalence of these medications over the years and identify possible trends for the whole population, males and females.

### *Exploratory analysis*

Figure 1 depicts the proportion of unique patients over the JCG that have been prescribed the N02 medication (All opioids) for the period of 2000-2015. For instance, let us take the year 2005. In 2005, we had 128251 patients that have visited the General Practitioner. Among them, 16982 have been prescribed the N02 medication (All opioids. Thus, the proportion (prevalence per 100 people) of 2005 can be calculated as (16982/ 128251) *100= 13.24122. In other words, 13 out of 100 have been prescribed Opioids for year 2005. Similar interpretation holds for Figures 2-Figure 6.

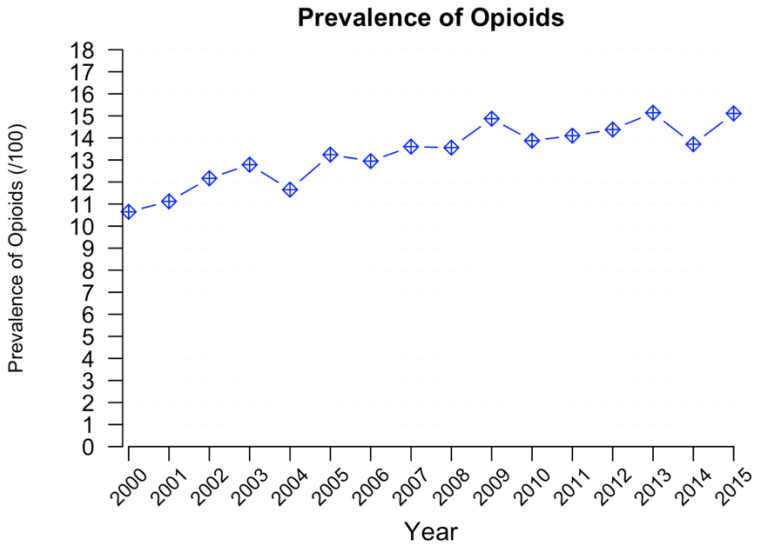



*Figure 1: Proportion of unique patients over the JCG for the period of 1994-2015 for Opioids*

Figure 2 depicts the proportion of males and females over the JCG that have been prescribed the N02 medication (All opioids) for the period of 2000-2015. We observe that the females have been prescribed N02 more frequently than the males.

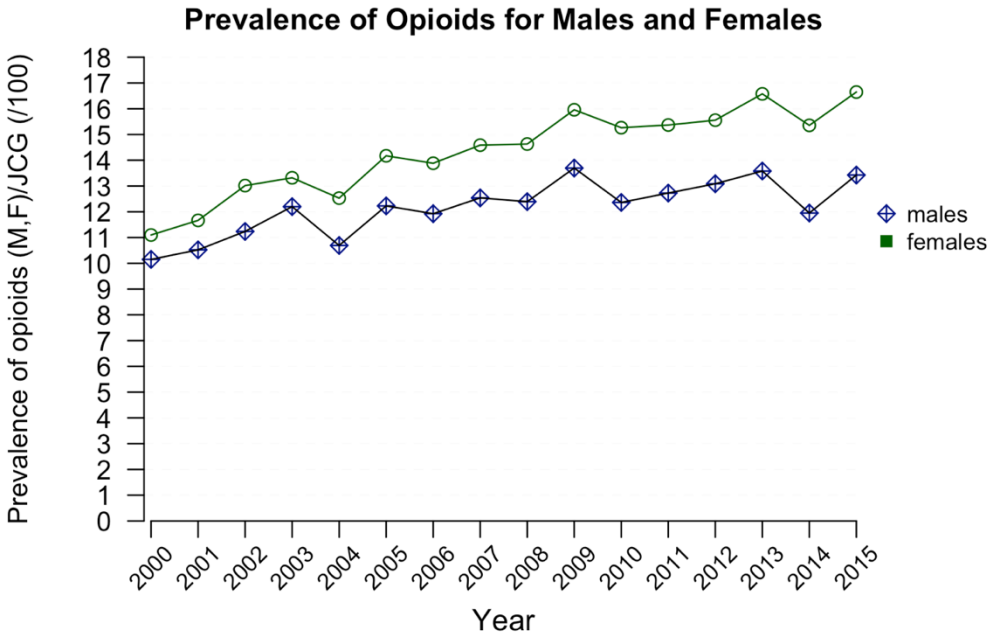



*Figure 2: Proportion of males and females over the JCG for the period of 1994-2015 for Opioids*

Figure 3 depicts the proportion of unique patients over the JCG that have been prescribed the Fentanyl medication for the period of 2000-2015.

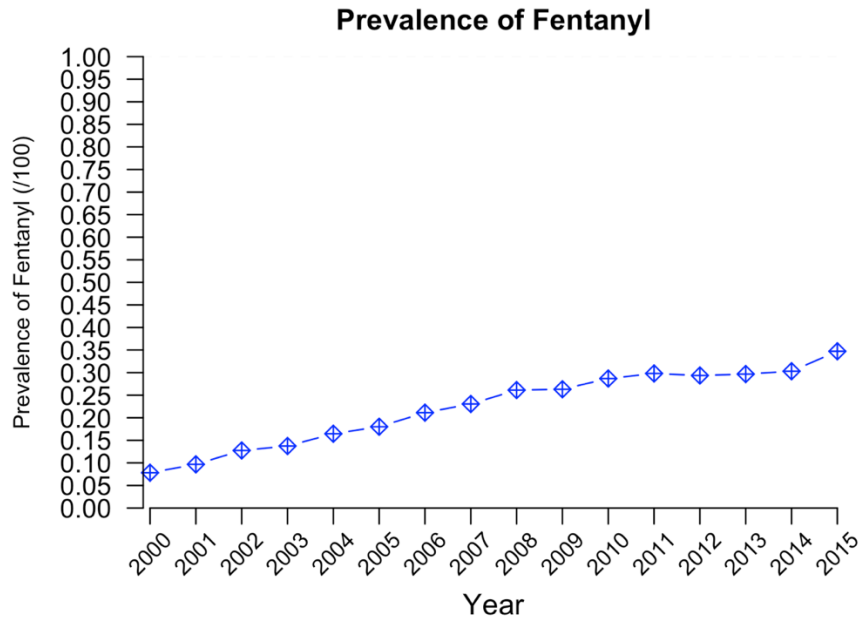



*Figure 3: Proportion of males and females over the JCG for the period of 1994-2015 for Fentanyl*

Figure 4 depicts the proportion of males and females over the JCG that have been prescribed the Fentanyl medication for the period of 2000-2015. We observe that the females have been prescribed Fentanyl more frequently than the males.

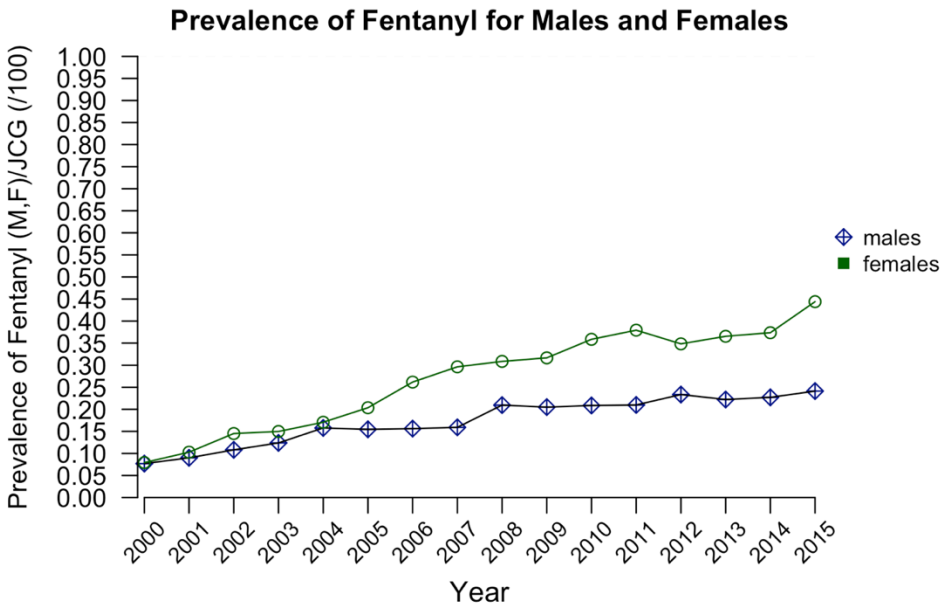



*Figure 4: Proportion of unique patients over the JCG for the period of 1994-2015*

Figure 5 depicts the proportion of unique patients over the JCG that have been prescribed the Tramadol medication for the period of 2000-2015

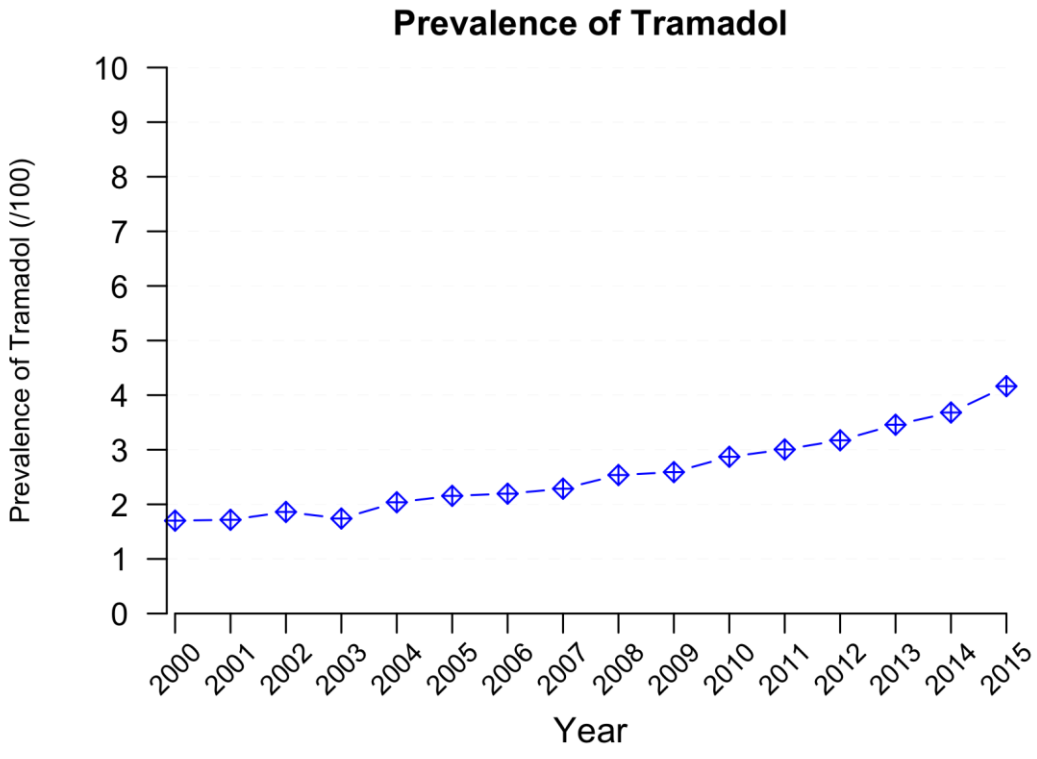


*Figure 5: Proportion of males and females over the JCG for the period of 1994-2015 for Tramadol*

Figure 6 depicts the proportion of males and females over the JCG that have been prescribed the Tramadol medication for the period of 2000-2015. We observe that the females have been prescribed Tramadol more frequently than the males.

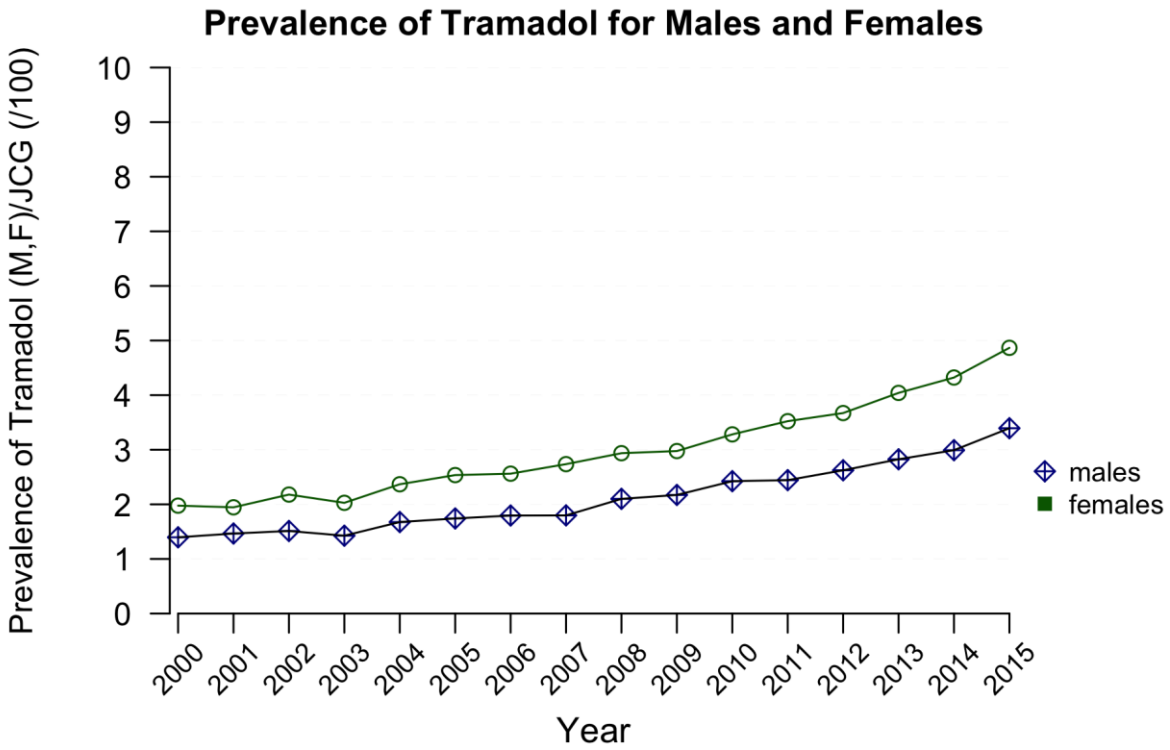



*Figure 6: Proportion of males and females over the JCG for the period of 1994-2015 for Tramadol*

### *Trend analysis*

The goal is to analyse the trend in age-standardised rates between 2000 and 2015. For that purpose, a joinpoint regression analysis was performed. A joinpoint is a point in the trend curve where a statistically significant change in trend over time is observed. A minimum number of 3 observations from a joinpoint to either end of the data, and a minimum number of 4 observations between two joinpoints were required. From the joinpoint regression model, the annual percentage change (APC) and the average annual percentage change (AAPC) were extracted. APC is calculated for each significant trend from a piecewise log-linear model on the logarithm of the age-standardised rate versus the year. AAPC represents the average of APC estimates per significant trend weighted by the corresponding trend length (number of years in the trend). The trend analysis using the joinpoint regression model was performed using the SEER*Stat software (Joinpoint Trend Analysis software from the Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute (available at http://surveillance.cancer.gov/joinpoint)).

| Group | Prevalence for 2000 | Prevalence for 2015 | Summary | Trend 1 | | Trend 2 | | Trend 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | AAPC | Years | APC | Years | APC | Years | APC |
| **Medications** | | | | | | | | | |
| **N02** | 10.7 | 15.1 | 1.9[1.3;2.5] | 2000-2015 | 1.9[1.3;2.5] | | | | |
| Males | 10.2 | 13.4 | 1.4[0.7;2.1] | 2000-2015 | 1.4[0.7;2.1] | | | | |
| Females | 11.1 | 16.6 | 2.2[1.7;2.8] | 2000-2015 | 2.2[1.7;2.8] | | | | |
| **N02AX** | 1.7 | 4.2 | 6.2[5.4;7.1] | 2000-2009 | 5.3[4.1;6.5] | 2009-2015 | 7.7[6.1;9.3] | | |
| Males | 1.4 | 3.4 | 6.3[5.7;6.9] | 2000-2015 | 6.3[5.7;6.9] | | | | |
| Females | 2.0 | 4.9 | 6.5[5.6;7.5] | 2000-2012 | 5.7[5.0;6.4] | 2012-2015 | 9.8[5.3;14.4] | | |
| **N02AB** | 0.08 | 0.35 | 10.1[6.5;13.9] | 2000-2002 | 27.7[-2.4;67.1] | 2002-2008 | 13.0[9.0;17.1] | 2008-2015 | 3.3[1.7;5.0] |
| Males | 0.08 | 0.24 | 8.3[5.5;11.2] | 2000-2004 | 19.8[8.0;33.0] | 2004-2015 | 4.4[2.9;5.9] | | |
| Females | 0.08 | 0.44 | 10.9[8.7;13.0] | 2000-2007 | 19.1[14.3;24.0] | 2007-2015 | 4.1[2.1;6.2] | | |

For example, for the medication N02 for males we observe that the prevalence in 2000 and 2015 was 10.2 and 13.4 respectively. There was one positive significant trend from 2000-2015 for this category.

For example, for the medication N02AB for the whole population we observe that the prevalence in 2000 and 2015 was 0.08 and 0.35 respectively. There were three trends. The first trend was from 2000-2002 (significant), the second from 2002-2008 (not significant, because 0 is included in the Confidence Interval) and a third trend from 2008-2015 (significant). Figure 7 is depicting this example below:

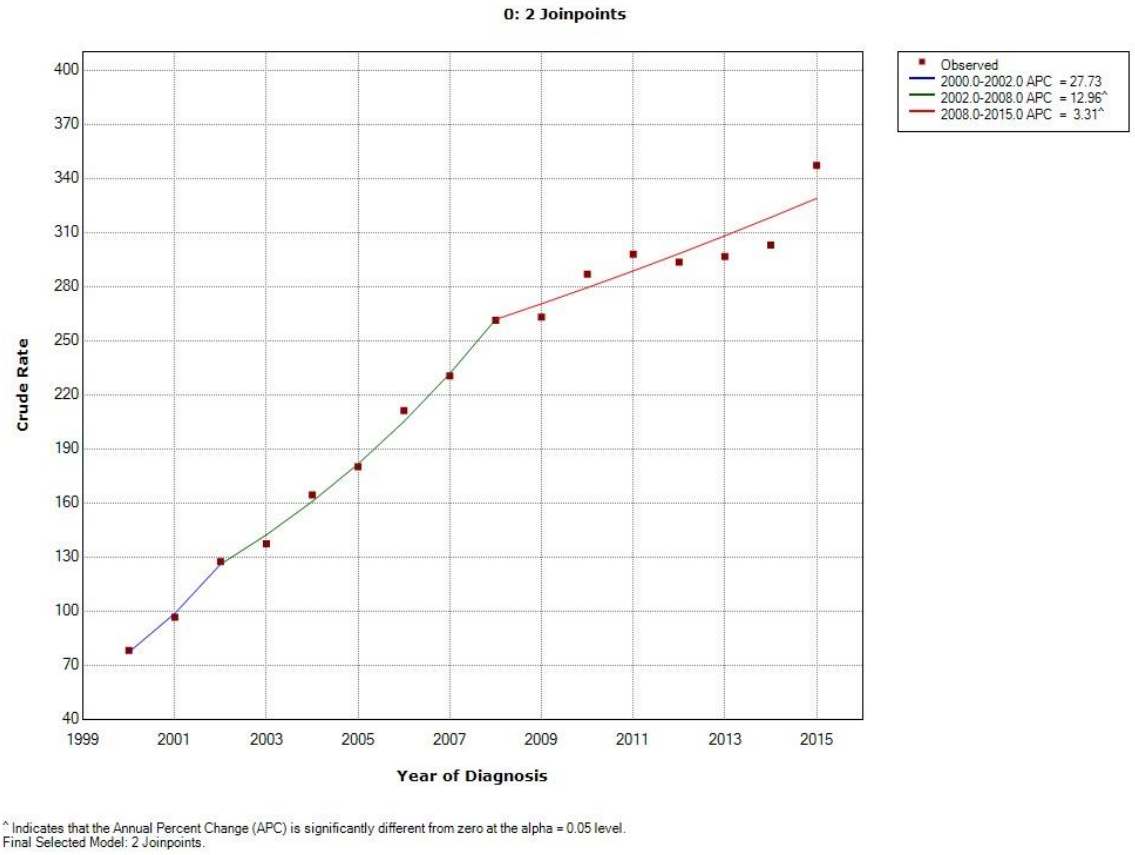



*Figure 7: Trend test for Fentanyl medication (2000-2015) for the whole population*

Deze is de verwerkte data verkregen van de Intego database, op eenvoudig verzoek kunnen de ruwe data opgevraagd wordenbij Intego.

**Bijlage C**

**Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie" (mp19936)**

Gelieve in te loggen op http://gbiomed.kuleuven.be/apps/ec om deze aanvraag te controleren.

Samenvatting aanvraag

**Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie**

Student(en): Mathieu Vandeweege

Faculteit: Geneeskunde

Opleiding: Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is: monocentrisch

De opdrachtgever is: academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is: Overige.

**Bijkomende gegevens:**

Achtergrond:

> Uit cijfers van het RIZIV blijkt dat in de Belgische populatie het gebruik van opioide pijnstillers verdubbelde. Voornamelijk de producten met Fentanyl en tramadol zaten in de lift. Het constateren van deze cijfers brengt natuurlijk een aantal vragen met zich mee zoals: Wat zijn de redenen om deze medicatie voor te schrijven?, Welke indicatie zijn er?, Is het voorschrijven van de medicatie gerechtvaardigd voor de indicatie.

Vraagstelling:

> Hoe zit het met voorschrijf gedrag van de artsen in de Vlaamse bevolking. Voor welke indicatie wordt deze medicatie voorgeschreven? Hoelang wordt deze medicatie voorgeschreven? En welk medicatie wordt er dan voorgeschreven ?

Methodologie:

> Databankanalyse van reeds bestaande databank" Intego "

Referenties:


> Tijdschrift voor geneeskunde, 72,nr 19,2016 M.Filoust et al: " Steeds meer patiënten verslaafd aan opioide pijnstillers"
>
> https://intego.be/en/welcome


Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols: /

Promotor: Cathy Matheï (catharina.mathei@kuleuven.be - u0009104 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Registratienummer: mp19936

**Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel**

***Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie***

Uw aanvraag werd goedgekeurd door uw promotor en doorgestuurd naar de opleidingsspecifieke begeleidingscommissie..

Met vriendelijke groeten

Cathy Matheï

**Bijlage D**

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie" (mp19936)

Martine Goossens <martine.goossens@kuleuven.be>
wo 26/04/2017 15:59
Aan: Cathy Matheï;
CC: Mathieu Vandeweege;

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Het gebruik van opioide pijnstillers in de populatie" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)