Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn in de eerste lijn

Auteurs:

Robbe De Bruyn, Universiteit Gent

Benno de Caluwé, Katholieke Universiteit Leuven

Simon Schelfhout, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Delvaux Nicolas, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2020 – 2023]

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.

Abstract

Inleiding

Chronische niet-kanker pijn is een veelvoorkomende aandoening die een groot deel van de Belgische bevolking treft. Voor chronische pijn worden steeds vaker opioïden gebruikt. Wereldwijd stond België in 2019 op de zesde plaats op vlak van opioïdconsumptie. Tot op heden was er geen Belgische richtlijn die zich specifiek toespitst op het gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn. Het doel van deze masterproef is het bekomen van een richtlijn voor het rationeel gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn, dit door reeds bestaande buitenlandse richtlijnen te adapteren naar de Belgische context.

Onderzoeksvragen

De scope van de richtlijn werd gedefinieerd aan de hand van 5 klinische vragen en bijhorende PIPOH-elementen. Deze klinische vragen zijn: Wat is de eerste stap bij behandeling van CNKP alvorens opioïden op te starten? Wat is de effectiviteit van behandeling met opioïden op pijn, levenskwaliteit, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen? Wat is het effect van het gebruik van hogere dosissen opioïden op pijn, levenskwaliteit, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen hiervan? Wat zijn bij gebruik van opioïden de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van verslaving, overdosering of het optreden van een fataal event? Hoe gebeurt de follow-up bij patiënten met CNKP onder behandeling met opioïden?

Methodologie

Na literatuuronderzoek naar bestaande richtlijnen werden 2 bronrichtlijnen geselecteerd. Van deze bronrichtlijnen werd de kwaliteit geëvalueerd met behulp van de AGREE II-tool (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). De aanbevelingen uit de bronrichtlijnen werden gewaardeerd op samenhang, consistentie en courantheid. Deze aanbevelingen werden waar nodig geadapteerd tot eigen aanbevelingen en er werd een GRADE (Grading of Recommendations Assessment,Development and Evaluation) toegekend. Deze eigen aanbevelingen en hun bijhorende onderbouwing werden vervolgens voorgelegd aan een panel waarbij gepeild werd naar factoren eigen aan de Belgische context. Op basis hiervan werden, na eventuele aanpassingen, de definitieve aanbevelingen geformuleerd en toegelicht.

Resultaten

Uit het literatuuronderzoek werden twee bronrichtlijnen geselecteerd: ‘CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain’ en ‘The 2017 Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain’. Na het doorlopen van de adaptatieprocedure werden twaalf aanbevelingen geformuleerd met een GRADE. De bekomen aanbevelingen zijn de volgende: Optimaliseer eerst niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie (Grade 1C); Overweeg enkel opioïden bij een patiënt indien de verwachte pijnvermindering en functieverbetering belangrijker zijn dan de risico's op ongewenste effecten en gebruik opioïden steeds in combinatie met niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie (Grade 2C); Informeer de patiënt over de verwachte pijnvermindering en functieverbetering, risico's op ongewenste effecten (nevenwerkingen, interacties, afhankelijkheid) en bespreek de verantwoordelijkheid van de arts en patiënt bij de opvolging van de therapie (Grade 1C); Stel een duidelijk behandelplan op inclusief realistische streefdoelen voor pijnvermindering en functieverbetering en spreek criteria af voor afbouwen indien de voordelen niet opwegen tegen de risico's op ongewenste effecten (GPP); Bij patiënten met chronische niet-kankerpijn die ondanks

optimalisatie van therapie zonder opioïden problematische pijn blijven hebben, is een trial met opioïden een optie (GRADE 2B); Wanneer gestart wordt met opioïden, wordt best de laagst mogelijke dosis voorgeschreven. Het is af te raden dosissen op te drijven naar 90 MME (morphine milligram equivalents) per dag of meer (GRADE 1B); Bij continu aanwezige chronische niet-kanker pijn verdienen langwerkende opioïdpreparaten de voorkeur boven “immediate release” preparaten (GRADE 2D); We raden het gebruik van opioïden af bij patiënten met actief middelenmisbruik (GPP); Vermijd indien mogelijk het gebruik van opioïden bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een actieve psychiatrische problematiek (GRADE 2D); Vermijd indien mogelijk het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines en opioïden (GRADE 2C); Evalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten binnen de 1 tot 4 weken na het opstarten van opioïden of het verhogen van de dosis. Herevalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten minstens elke 3 maanden (GPP); Overweeg een urine drugsscreeningtest bij de start van opioïdentherapie voor chronische pijn. Overweeg deze test jaarlijks te herhalen (GRADE 2D).

Conclusie

De Canadese en Amerikaanse aanbevelingen werden geadapteerd naar de Belgische context. Twaalf aanbevelingen werden geformuleerd over het rationeel gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn. Deze aanbevelingen werden getoetst aan een multidisciplinair panel waarna deze definitief werden geformuleerd.

Afkortingen

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CGT: Cognitieve gedragstherapie

CNKP: Chronische niet-kanker pijn

DDD: Defined daily dose

DGEC: Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle

GGP: Good practice point

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

MME: Morphine milligram equivalents

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

PIPOH: Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes en Healthcare settings

QoL: Quality of life

RCT: Randomized controlled trial

SNRI: Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers

TCA: Tricyclisch antidepressivum

Inhoudstabel

1. Inleiding 1
2. Methodologie 2
   2.1. Klinische vragen en PIPOH-elementen 2
   2.2. Systematische literatuurstudie en selectie van bronrichtlijnen 3
   2.3. Waardering bronrichtlijnen 4
   2.4. Selectie aanbevelingen en adaptatiefase 5
   2.5. Implementatiefase 5
3. Resultaten 6
   3.1. Definitieve aanbevelingen 6
   3.2. Klinische vraag 1 8
      3.2.1 Aanbevelingen 1 & 2 8
         3.2.1.1. Aanbeveling 8
         3.2.1.2. Toelichting 8
         3.2.1.3. Basis voor de aanbeveling 9
      3.2.2 Aanbeveling 3 10
         3.2.2.1. Aanbeveling 10
         3.2.2.2. Toelichting 10
         3.2.2.3. Basis voor de aanbeveling 11
      3.2.3 Aanbeveling 4 12
         3.2.3.1. Aanbeveling 12
         3.2.3.2. Toelichting 12
         3.2.3.3. Basis voor de aanbeveling 12
   3.3. Klinische vraag 2 13
      3.3.1 Aanbeveling 5 13
         3.3.1.1. Aanbeveling 13
         3.3.1.2. Toelichting 13
         3.3.1.3. Basis voor de aanbeveling 14
   3.4. Klinische vraag 3 15
      3.4.1 Aanbeveling 6 15
         3.4.1.1. Aanbeveling 15
         3.4.1.2. Toelichting 15
         3.4.1.3. Basis voor de aanbeveling 15
      3.4.2 Aanbeveling 7 17
         3.4.2.1. Aanbeveling 17

3.4.2.2. Toelichting 17
3.4.2.3. Basis voor de aanbeveling 17
3.5. Klinische vraag 4 18
3.5.1 Aanbeveling 8 18
3.5.1.1. Aanbeveling 18
3.5.1.2. Toelichting 18
3.5.1.3. Basis voor de aanbeveling 18
3.5.2 Aanbeveling 9 19
3.5.2.1. Aanbeveling 19
3.5.2.2. Toelichting 19
3.5.2.3. Basis voor de aanbeveling 19
3.5.3 Aanbeveling 10 20
3.5.3.1. Aanbeveling 20
3.5.3.2. Toelichting 20
3.5.3.3. Basis voor de aanbeveling 20
3.6. Klinische vraag 5 21
3.6.1 Aanbeveling 11 21
3.6.1.1. Aanbeveling 21
3.6.1.2. Toelichting 21
3.6.1.3. Basis voor de aanbeveling 21
3.6.2 Aanbeveling 12 22
3.6.2.1. Aanbeveling 22
3.6.2.2. Toelichting 22
3.6.2.3. Basis voor de aanbeveling 22
4. Discussie 24
5. Conclusie 25
6. Referenties 26
7. Bijlagen 30
7.1. Bijlage 1: Abstract CDC-richtlijn 30
7.2. Bijlage 2: Conversietabel frequent voorgeschreven opioïden 31
7.3. Bijlage 3: AGREE-II beoordeling 32
7.4. Bijlage 4: Inclusie- en exclusiecriteria CDC-richtlijn 33
7.5. Bijlage 5: reflectieverslag 34
Reflectieverslag Benno de Caluwé 34

1. Inleiding

Chronische niet-kanker pijn (CNKP) is een veelvoorkomende aandoening die per definitie niet gerelateerd is aan kanker en langer aanhoudt dan drie maanden. Zowel lichamelijk, psychische als sociale factoren spelen een rol bij het ontstaan, onderhouden en toenemen van deze complexe pathofysiologische toestand (biopsychosociaal model). Vaak is er geen aantoonbaar letsel of zenuwschade meer die de pijn kan verklaren. Het zenuwstelsel reageert bij chronische pijn echter overmatig op bepaalde prikkels door een veranderde manier van verwerken van pijn- en sensorische signalen. Dit mechanisme wordt 'centrale sensitisatie' of 'nociplastische pijn' genoemd.

Volgens een studie uitgevoerd in 2003 door Breivik et al. treft chronische pijn ruim 23% van de Belgische bevolking (1). Een recentere gezondheidsenquête uit 2018, gepubliceerd door Sciensano, toonde aan dat maar liefst 28.5% van de bevolking 15 jaar en ouder, pijn ervaren heeft in de afgelopen 4 weken (2). Dat dit een steeds belangrijker probleem vormt voor de volksgezondheid, wordt duidelijk wanneer de cijfers uit een eerdere gezondheidsenquête erbij gehaald worden. Hieruit is een prevalentiestijging van 2% te zien in vergelijking met 2013 (2).

Voor de behandeling van chronische pijn worden steeds vaker opioïden ingeschakeld. Van 2006 tot 2017 steeg het gebruik van vijf opioïden, die 80% van het totale verbruik van alle door de ziekteverzekering vergoedbare opioïden in België vertegenwoordigen, sterk volgens een analyse van de dienst voor geneeskundige evaluatie en controle (DGEC). Het aantal patiënten dat minstens één van deze opioïden gebruikte steeg met 88% tot 1.104.485 verzekerden of 10% van alle Belgen (3). Daarnaast steeg tevens de totaal verbruikte hoeveelheid van deze vijf opioïden met 82% tot 79.467.843 DDD's (defined daily doses: standaarddosis voor een geneesmiddel). 3% van alle patiënten die opioïden gebruikten in 2017 bleken bovendien 'chronische en grote verbruikers' te zijn. Deze groep van patiënten verbruikt meer dan 365 DDD's per jaar en is verantwoordelijk voor $1/3$ van alle afgehaalde DDD's. Op wereldniveau stond België in 2019 overigens op de zesde plaats op vlak van opioïdconsumptie per 1000 inwoners en zelfs op de eerste plaats als het ging over consumptie van Tramadol (4). De opioïdconsumptie lijkt zich de laatste jaren echter te stabiliseren. Zo werd er in 2020 in België aan 1.046.600 unieke patiënten een opioïd voorgeschreven (5).

Voor het behandelen van chronische pijn kunnen zorgverleners in België zich baseren op de 2017 richtlijn 'Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn'(6). Gezien de scope van deze richtlijn echter de aanpak van chronische pijn in zijn geheel is, gaat deze beperkt in op het gebruik van opioïden bij chronische pijn.

Het doel van deze thesis is dus het bekomen van een richtlijn specifiek voor het rationeel gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn. Dit door reeds bestaande buitenlandse richtlijnen te adapteren, recente wetenschappelijke literatuur te reviewen en alles te toetsen aan de zorgcontext binnen de Belgische eerste lijn.

2. Methodologie

Tijdens het maken van deze thesis werden verschillende methodologische stappen doorlopen. Hierbij werd gebruik gemaakt van een voorafbestaande matrix. Allereerst werd de scope van de richtlijn gedefinieerd aan de hand van het opstellen van vijf klinische vragen en bijbehorende PIPOH-elementen. PIPOH vormt hierbij de afkorting voor Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes en Healthcare settings. Vervolgens werd een systematische literatuurstudie verricht, waarna werd overgegaan tot het selecteren van twee bronrichtlijnen. In een volgende stap werd de (methodologische) kwaliteit van de twee bronrichtlijnen geëvalueerd met behulp van de AGREE-II tool. De aanbevelingen uit de bronrichtlijnen die antwoord geven op de klinische vragen werden opgelijst en gewaardeerd op consistentie. Deze aanbevelingen werden waar nodig geadapteerd tot twaalf eigen aanbevelingen voor de vijf klinische vragen.

2.1. Klinische vragen en PIPOH-elementen

Voor deze thesis werden onderstaande vijf klinische vragen en bijbehorende PIPOH-elementen opgesteld:

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Wat is de eerste stap bij behandeling van chronische niet-kanker pijn alvorens opioïden op te starten?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met chronische niet-kankerpijn	
Interventions	Optimalisatie van non-opioïde behandeling (oa NSAID, TCA, fysieke activiteit)	
Professionals	Eerstelijns gezondheidsmedewerker	
Outcomes	Effectiviteit op pijn, QoL, functioneren van de patiënt, bijwerkingen	
Healtcare Setting	Belgische eerstelijnsgezondheidszorg	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Wat is de effectiviteit van behandeling met opioïden op pijn, QoL, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met chronische niet-kankerpijn	
Interventions	Lage dosis opioïden	
Professionals	Eerstelijns gezondheidsmedewerker	
Outcomes	Effectiviteit op pijn, QoL, functioneren van de patiënt, bijwerkingen	
Healtcare Setting	Belgische eerstelijnsgezondheidszorg	

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Wat is het effect van het gebruik van hogere dosissen opioïden op pijn, QoL, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen hiervan?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met chronische niet-kankerpijn	
Interventions	Hoge dosis opioïden	
Professionals	Eerstelijns gezondheidsmedewerker	
Outcomes	Effectiviteit op pijn, QoL, functioneren van de patiënt, bijwerkingen	
Healtcare Setting	Belgische eerstelijnsgezondheidszorg	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wat zijn bij gebruik van opioïden bij pijnbehandeling de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van verslaving, overdosering of het optreden van een fataal event?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met chronische niet-kankerpijn	
Interventions	Aanwezigheid van bepaalde risicofactoren	
Professionals	Eerstelijns gezondheidsmedewerker	
Outcomes	Verslaving, (hospitalisatie owv) overdosering, fataal event	
Healtcare Setting	Belgische eerstelijnsgezondheidszorg	

Geselecteerde klinische vraag 5 voor review: Hoe gebeurt de follow-up bij patiënten met chronische niet-kankerpijn onder behandeling met opioïden?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met chronische niet-kankerpijn onder opioïden	
Interventions	Controleraadpleging bij arts, urinetesting, medicatienazicht,...	
Professionals	Eerstelijns gezondheidsmedewerker	
Outcomes	Verslaving, (hospitalisatie owv) overdosering, fataal event	
Healtcare Setting	Belgische eerstelijnsgezondheidszorg	

2.2. Systematische literatuurstudie en selectie van bronrichtlijnen

In september en oktober 2021 werd een systematische literatuurstudie uitgevoerd. Hierbij werd gezocht in verschillende databases, waaronder G-I-N, Guideline.gov, Evidence.nhs.uk, Trip database en Minerva. Onderstaande tabel geeft de aangewende databanken weer, de gebruikte zoektermen en het aantal zoekresultaten per databank.

Geconsulteer de databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Opioids	14	Niet relevant	14-sep-21
	Chronic pain	17	Primary care management of chronic pain (ebpnet)	14-sep-21
Guideline.gov	"opioid guidelines" "chronic noncancer pain"	88	*Canadian* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain.	19-okt-21
	Opioid guidelines pain	491	Cdc guideline	19-okt-21
Evidence.nhs.uk	Chronic non cancer pain opioid; filter: since 2016, guidance	120	*Canadian* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain (PDF) Published by Canadian Medical Association, 08 May 2017	19-okt-21
Trip Database	Opioids chronic pain; filter 'guidelines' + 'since 2016'	471	Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines (Engels, 2020)	12-okt-21
			Patients on Chronic Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain Safety Guideline (Kaiser permanente guidelines, 2016)	12-okt-21
			opioid prescribing for chronic pain (aafp)=>CDC guideline	19-okt-21
			VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR OPIOID THERAPY FOR CHRONIC PAIN (2016; scope guideline chronische pijn (cancer + non-cancer)	16-okt-21
KCE	Opioïden; chronische pijn	0	Geen richtlijnen	18-okt-21
HGR-CSS	Opioïden; chronische pijn	0	Geen richtlijnen	17-okt-21
Minerva	Opioïden	14	Geen richtlijnen	16-okt-21
	Chronische pijn	9	Geen richtlijnen	16-okt-21
Farmaka		0		
Riziv		0		
Bcfi		0		
FOD Volksgezondheid		0		

Op basis van deze zoektocht werd een preselectie gemaakt van 6 richtlijnen, waaruit 2 richtlijnen geselecteerd werden als bron voor onze thesis, namelijk 'The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain' en 'CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016' (7,8). Van de CDC-richtlijn werd een abstract teruggevonden (zie bijlage 1, van de Canadese richtlijn werd dit niet teruggevonden.

2.3. Waardering bronrichtlijnen

De twee bronrichtlijnen werden onderworpen aan een waardering met behulp van het AGREE-II instrument. Dit is een hulpinstrument voor beoordeling van de methodologie en transparantie van de richtlijnenontwikkeling. Het AGREE-II instrument scoort 23 items uit 6 verschillende domeinen, namelijk 'onderwerp en doel', 'betrokkenheid van belanghebbenden', 'methodologie', 'helderheid en presentatie', 'toepassing' en 'onafhankelijkheid van de opstellers'. Beide bronrichtlijnen werden beoordeeld door telkens twee van de drie auteurs van deze masterproef.

2.4. Selectie aanbevelingen en adaptatiefase

De aanbevelingen uit de bronrichtlijnen die een antwoord geven op onze klinische vragen werden opgelijst in onze matrix, alsook de bijbehorende sterkte van aanbeveling en niveau van bewijskracht (volgens het GRADE gradeersysteem). De samenhang van de aanbevelingen werd beoordeeld. Daarna volgde een waardering van de aanbevelingen op courantheid, waarbij een zoektocht naar nieuwe systematische reviews werd uitgevoerd. Hierbij werd ter update van de evidentie één systematische review geselecteerd, namelijk 'Systematic Review on Opioid Treatments for Chronic Pain: Surveillance Report 2' (9). De aanbevelingen uit de bronrichtlijnen werden al dan niet geadapteerd tot onze eigen aanbevelingen. Tot slot werd een beoordeling gemaakt van de balans tussen de voordelen en de nadelen van de aanbeveling, de waarden een voorkeuren van de doelgroep, de kosteneffectiviteit en de toepasbaarheid in de Belgische (huisartsen)praktijk.

2.5. Implementatiefase

De aanbevelingen en hun bijbehorende wetenschappelijke onderbouwing werden voorgelegd aan een panel bestaande uit drie huisartsen en één pijnspecialist. Dit panelgesprek vond plaats via een virtuele meeting. Er werd vooral gepeild naar bijkomende factoren die in overweging dienen te worden genomen bij implementatie van de opgestelde aanbevelingen in de Belgische context.

3. Resultaten

3.1. Definitieve aanbevelingen

Aanbeveling 1: Optimaliseer eerst niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie (Grade 1C)

Aanbeveling 2: Overweeg enkel opioïden bij een patiënt indien de verwachte pijnvermindering en functieverbetering belangrijker zijn dan de risico's op ongewenste effecten en gebruik opioïden steeds in combinatie met niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie (Grade 2C)

Aanbeveling 3: Informeer de patiënt over de verwachte pijnvermindering en functieverbetering, risico's op ongewenste effecten (nevenwerkingen, interacties, afhankelijkheid) en bespreek de verantwoordelijkheid van de arts en patiënt bij de opvolging van de therapie (Grade 1C)

Aanbeveling 4: Stel een duidelijk behandelplan op inclusief realistische streefdoelen voor pijnvermindering en functieverbetering en spreek criteria af voor afbouwen indien de voordelen niet opwegen tegen de risico's op ongewenste effecten (GPP)

Aanbeveling 5: Bij patiënten met chronische niet-kankerpijn die ondanks optimalisatie van therapie zonder opioïden problematische pijn blijven hebben, is een trial met opioïden een optie (GRADE 2B)

Aanbeveling 6: Wanneer gestart wordt met opioïden, wordt best de laagst mogelijke dosis voorgeschreven. Het is af te raden dosissen op te drijven naar 90 MME (morphine milligram equivalents) per dag of meer (GRADE 1B)

Aanbeveling 7: Bij continu aanwezige chronische niet-kanker pijn verdienen langwerkende opioïdpreparaten de voorkeur boven “immediate release” preparaten (GRADE 2D)

Aanbeveling 8: We raden het gebruik van opioïden af bij patiënten met actief middelenmisbruik (GPP)

Aanbeveling 9: Vermijd indien mogelijk het gebruik van opioïden bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een actieve psychiatrische problematiek (GRADE 2D)

Aanbeveling 10: Vermijd indien mogelijk het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines en opioïden (GRADE 2C)

Aanbeveling 11: Evalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten binnen de 1 tot 4 weken na het opstarten van opioïden of het verhogen van de dosis. Herevalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten minstens elke 3 maanden (GPP)

Aanbeveling 12: Overweeg een urine drugsscreeningtest bij de start van opioïdentherapie voor chronische pijn. Overweeg deze test jaarlijks te herhalen (GRADE 2D)

3.2. Klinische vraag 1

Klinische vraag 1: Wat is de eerste stap bij behandeling van chronische niet-kanker pijn alvorens opioïden op te starten?

3.2.1 Aanbevelingen 1 & 2

3.2.1.1. Aanbeveling

1. **Optimaliseer** eerst niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: laag
- ⇨ **Grade 1 C**

2. **Overweeg** enkel opioïden bij een patiënt indien de verwachte pijnvermindering en functieverbetering belangrijker zijn dan de risico's op ongewenste effecten en gebruik opioïden steeds in combinatie met niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: laag
- ⇨ **Grade 2 C**

3.2.1.2. Toelichting

Alvorens opioïden op te starten bij patiënten met chronische niet-kanker pijn dienen eerst niet-opioïde therapieën opgestart en/of geoptimaliseerd te worden. Dit berust in beide bronrichtlijnen op de kerngedachte dat opioïden kleine tot matige voordelen op korte termijn, onzekere voordelen op lange termijn en potentieel ernstige gezondheidsrisico's inhouden.

De keuze om een bepaalde niet-opioïde therapie op te starten of te optimaliseren hangt af van de onderliggende aandoening. Bijgevolg is het belangrijk om eerst tot een goede diagnose te komen aan de hand van anamnese, klinisch onderzoek en zo nodig aanvullende onderzoeken. Bij complexe pijnsyndromen kan beroep gedaan worden op de tweede- en derdelijnszorg (bv. pijnkliniek) voor ondersteuning bij diagnose en behandeling.

Zo kan er indien mogelijk oorzakelijk ingegrepen worden bij de pathogenese van de onderliggende aandoening zoals: betere glycemiecontrole om uitbreiding van diabetische neuropathie te voorkomen; immuunmodulerende medicatie bij reumatoïde artritis; fysio- of ergotherapie gericht op houding, spierzwakte of repetitieve werkgerelateerde bewegingen bij musculoskeletale pijn et cetera.

Indien een oorzakelijke behandeling niet mogelijk of onvoldoende is, kunnen verschillende niet-farmacologische therapieën ingeschakeld worden voor de behandeling van CNKP. Enkele voorbeelden hiervan zijn: fysiotherapie of gewichtsverlies bij knie- of heupartrose, psychologische therapieën zoals cognitieve gedragstherapie (CGT), interventionele technieken zoals epidurale infiltratie bij ischialgie etc. Een multidisciplinaire aanpak (bv. bewegingstherapie en CGT) combineert bovenstaande therapieën om een nog groter effect op pijnstilling en functieverbetering te bekomen. In België zijn de verwijscriteria voor dergelijke multidisciplinaire programma's echter niet duidelijk en vooral een aangelegenheid van de tweede- en derdelijnszorg (6).

Daarnaast beschikken we in de eerstelijn ook over multipele niet-opioïde farmacologische therapieën zoals paracetamol, NSAID's, TCA, SNRI en anti-epileptica. Ook hier blijft de onderliggende pathogenese

van belang. Zo zijn paracetamol en NSAID's effectief voor de behandeling van nociceptieve pijn (bv. artrose of lagerugpijn) en kunnen amitriptyline, duloxetine en anti-epileptica zoals pregabaline en gabapentine ingezet worden voor neuropathische pijn (bv. diabetische neuropathie of post-herpetische neuralgie)

Gezien een uitgebreide bespreking van alle niet-opioïde behandelingsopties buiten de scope van deze richtlijn valt, wordt voor de verdere invulling hiervan verwezen naar de Belgische richtlijn 'Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn' en de NHG-richtlijn 'Pijn' (6,10).

3.2.1.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 1: Nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain. Clinicians should consider opioid therapy only if expected benefits for both pain and function are anticipated to outweigh risks to the patient. If opioids are used, they should be combined with nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy, as appropriate. (R*ecommendation category: A, evidence type: 3*)	Recommendation 1: We recommend optimization of non-opioid pharmacotherapy and non-pharmacological therapy, rather than a trial of opioids. (*Strong recommendation, low quality of evidence*)

De eerste twee aanbevelingen zijn gebaseerd op de eerste aanbeveling van zowel de CDC-richtlijn als de Canadese richtlijn. Beide richtlijnen bevelen sterk aan dat niet-opioïde therapie te verkiezen is boven een proeftherapie met opioïden. De Canadese richtlijn raadt bovendien aan deze therapievormen eerst te optimaliseren alvorens een proeftherapie met opioïden te starten (8). De CDC-richtlijn vult hun eerste aanbeveling verder aan met enerzijds het advies opioïden enkel te overwegen bij patiënten waarbij de verwachte verbetering op vlak van pijn en functie belangrijker is dan de verwachte risico's voor de patiënt en anderzijds opioïden steeds te combineren met niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie (7).

Hoewel beide richtlijnen gelijkaardige aanbevelingen formuleren, baseren ze deze op verschillende bronnen. De CDC-richtlijn spitst zich enerzijds toe op systematische reviews en klinische richtlijnen om de effectiviteit van niet-opioïde therapie te analyseren en anderzijds op individuele studies om de voor- en nadelen van opioïde therapie te onderzoeken (11). Over het algemeen vindt de CDC een matige kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van niet-opioïde therapieën voor CNKP. Er werden daarentegen geen studies gevonden die opioïden onderzochten op langetermijnvoordelen (> 1 jaar), doch konden de gezondheidsrisico's van opioïden duidelijk aangetoond worden (11). Zo toonde onder meer een studie van Jones et al. aan dat in 2010 in de Verenigde Staten opioïden verantwoordelijk waren voor 16.651 fatale overdosissen in vergelijking met 881 fatale overdosissen door paracetamol en 228 door NSAID's (12). De CDC verkiest niet-opioïde therapie boven een proeftherapie met opioïden en besluit dat opioïden geen eerstekeusbehandeling zijn voor CNKP gezien de beperkt tot matige kortetermijnvoordelen, de onzekere voordelen op lange termijn en de potentieel ernstige nevenwerkingen (verslaving, fatale en niet-fatale overdosissen…). De doorslaggevende factor hierbij is dat, ondanks niet-opioïde therapie eveneens beperkte evidentie heeft voor langetermijnvoordelen, de gezondheidsrisico's veel lager liggen dan bij het gebruik van opioïden.

De Canadese richtlijn komt tot een gelijkaardige conclusie doch baseert zich voornamelijk op individuele studies die opioïden rechtstreeks vergelijken met een bepaalde farmacologische niet-

opioïde therapie. De graad van evidentie varieert van laag tot matig op vlak van verbetering van pijn, functioneren en gastro-intestinale nevenwerkingen bij opioïden in vergelijking met NSAID's, anti-epileptica en antidepressiva (8). De betrouwbaarheidsintervallen waren breed en liepen van een belangrijk tot klinisch niet significant effect voor opioïden ten aanzien van niet-opioïde therapie. Bovendien is de opvolging in alle studies beperkt. De studies waarbij opioïden vergeleken werden met NSAID's hadden de langste opvolging met 6 maand. Echter net zoals bij de CDC-richtlijn, werd er een matig tot hoge graad van evidentie gevonden voor potentieel ernstige nevenwerkingen zoals verslaving, (niet-)fatale overdosis en opioïdmisbruik .

Alhoewel beide richtlijnen hun aanbeveling als 'sterk' benoemen, zijn ze gebaseerd op voornamelijk lage kwaliteit van bewijs wat doorgaans slechts tot een 'zwakke' aanbeveling leidt. Echter GRADE laat toe om bij een lage kwaliteit van bewijs voor gelijkwaardigheid tussen twee opties, een sterke aanbeveling te formuleren indien er hoge kwaliteit van bewijs bestaat voor belangrijke gezondheidsrisico's ten gevolge van één van de opties. Zoals eerder aangegeven bestaat er een lage kwaliteit van bewijs dat opioïden mogelijks gelijkwaardige gezondheidsvoordelen hebben als niet-opioïde therapie, doch is er hoge kwaliteit van bewijs dat opioïden belangrijke schadelijke gevolgen kunnen hebben.

Aanbeveling twee is een zwakke aanbeveling en is dus niet van toepassing op elke patiënt gezien we niet bij elke patiënt met CNKP waarbij we opioïden overwegen, daadwerkelijk ook een proeftherapie met opioïden zullen opstarten.

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbevelingen en hun GRADE.

3.2.2 Aanbeveling 3

3.2.2.1. Aanbeveling

3. **Informeer** de patiënt over de verwachte pijnvermindering en functieverbetering, risico's op ongewenste effecten (nevenwerkingen, interacties, afhankelijkheid) en bespreek de verantwoordelijkheid van de arts en patiënt bij de opvolging van de therapie.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: laag
- ⇨ **Grade 1 C**

3.2.2.2. Toelichting

Elke patiënt waarbij een opioïd opgestart wordt, moet eerst geïnformeerd worden over de verwachte voordelen, potentiële gezondheidsrisico's en verantwoordelijkheden van beide partijen (arts en patiënt) om deze risico's te beperken. Dit heeft enerzijds als doel om de patiënt te informeren over de vele facetten van opioïden en anderzijds om de voorkeuren en waarden van de patiënt te includeren bij de keuze tot opstarten. Dit wordt bovendien best op regelmatige basis herhaald bij de verdere opvolging.

Te bespreken topics:

- Benoem dat ondanks een pijnstillend effect op korte termijn, er geen bewijs is voor langetermijnvoordelen op vlak van pijnstilling en functieverbetering en het bovendien onwaarschijnlijk is dat de pijn hiermee volledig zal verdwijnen.

- Leg de nadruk op functieverbetering als primair einddoel en dat dit kan verbeteren ondanks de blijvende aanwezigheid van pijn.
- Bespreek de potentiële nevenwerkingen gaande van nausea, braken, obstipatie tot hyperalgesie, sedatie en ademhalingsdepressie. Belangrijk hierbij is om zeker de ernstige nevenwerkingen te bespreken zoals potentieel fatale ademhalingsdepressie en levenslange invaliderende opioïdverslaving. Voor een meer uitgebreide lijst van nevenwerkingen verwijzen we naar de website van het BCFI (13).
- Adviseer om voldoende vocht en vezels in te nemen ter preventie van obstipatie en voeg zo nodig laxativa toe.
- Bespreek de invloed op het rijvermogen door het sederend effect dat kan optreden bij opstarten, dosisverhoging en concomitant gebruik van andere sedativa zoals alcohol en benzodiazepines.
- Bespreek de noodzaak tot regelmatige herevaluatie om de doeltreffendheid van de opioïde therapie na te gaan (zie aanbeveling 11). Op basis hiervan kan ingeschat worden of de therapie gecontinueerd wordt indien de voordelen nog steeds doorwegen ten opzichte van de nadelen of daarentegen een afbouw wenselijk is. Gebruik eveneens deze herevaluatiemomenten om niet-opioïde therapie te optimaliseren indien mogelijk.

De patiënt kan bovendien deze informatie en meer nog eens nalezen op betrouwbare websites zoals 'thuisarts.nl' en 'gezondheidenwetenschap.be' (14,15).

3.2.2.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 3: Before starting and periodically during opioid therapy, clinicians should discuss with patients known risks and realistic benefits of opioid therapy and patient and clinician responsibilities for managing therapy. (R*ecommendation category: A, evidence type: 3*)	/

Deze aanbeveling is gebaseerd op de CDC-richtlijn (7). Er werden geen studies gevonden die konden aantonen dat het onderwijzen van patiënten over opioïden enig effect heeft op het vermijden van de gekende gezondheidsrisico's. Desalniettemin kon er wel bewijs geleverd worden dat veel patiënten onvoldoende kennis over opioïden bezitten. De specifieke onderwerpen die best besproken worden met de patiënt, werden vastgelegd op basis van expertopinie en dienen om de patiënt zoveel als mogelijk te betrekken bij de beslissing tot opstarten van opioïde therapie. De kerngedachte die hierachter schuilt is dezelfde als bij de eerste twee aanbevelingen namelijk dat opioïden slechts beperkte kortetermijnvoordelen, onzekere langetermijnvoordelen en potentieel ernstige gezondheidsrisico's inhouden.

Tijdens het panelgesprek werd de meerwaarde van websites (zie 'toelichting') door de panelleden naar voor gedragen als informatiebron voor patiënten. De betrouwbaarheid van deze websites wordt ondersteund doordat deze gebaseerd zijn op informatie van NHG (Nederlandse Huisartsen Genootschap) wat betreft 'www.thuisarts.nl' en CEBAM (Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine) wat betreft 'www.gezondheidenwetenschap.be' (14,15).

Het expertpanel hechtte daarnaast een belangrijke aandacht aan de patiënt informeren over het optreden van hyperalgesie bij langdurig gebruik van opioïden en het sedatieve effect van opioïden op rijvaardigheid. Dit effect is belangrijk doch wordt vaak vergeten volgens de experten. De Belgische wetgeving stelt bovendien dat een patiënt niet rijgeschikt is wanneer hij regelmatig psychotrope

stoffen inneemt met een negatieve invloed op de rijvaardigheid of wanneer zijn rijgedrag op negatieve wijze wordt beïnvloed door inname van de betreffende stof (16). Het is de taak van de arts om de patiënt hiervan op de hoogte te stellen.

3.2.3 Aanbeveling 4

3.2.3.1. Aanbeveling

4. Stel een duidelijk **behandelplan** op inclusief realistische streefdoelen voor pijnvermindering en functieverbetering en spreek criteria af voor afbouwen indien de voordelen niet opwegen tegen de risico's op ongewenste effecten.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: zeer laag
- ⇨ **Grade 1 D = GPP**

3.2.3.2. Toelichting

Na het informeren van de patiënt over de verschillende aspecten en overwegingen die komen bij het opstarten van een opioïde therapie, raden we sterk aan een behandelplan op te stellen. Dergelijk behandelplan bevat minstens realistische streefdoelen voor pijnvermindering en functieverbetering EN een exitstrategie indien de opioïdtherapie onsuccesvol blijkt. Het doel van realistische streefdoelen is om te kunnen nagaan of de opioïdtherapie succesvol is en gecontinueerd kan worden of beter afgebouwd en gestopt wordt.

Idealiter bevat een behandelplan de volgende elementen (17):

- Realistische streefdoelen voor pijnvermindering en functieverbetering
- Criteria voor afbouwen/stoppen
- Stopdatum
- Afspraken over opvolging met inbegrip van evaluatiemomenten en herhaalvoorschriften

De orde der artsen voorziet onder de vorm van een zorgovereenkomst een voorbeeld van hoe deze afspraken schriftelijk kunnen worden samengevat (18).

3.2.3.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 2: Before starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should establish treatment goals with all patients, including realistic goals for pain and function, and should consider how opioid therapy will be discontinued if benefits do not outweigh risks. Clinicians should continue opioid therapy only if there is clinically meaningful improvement in pain and function that outweighs risks to patient safety. (R*ecommendation category: A, evidence type: 4*).	/

Deze aanbeveling is geïnspireerd op de CDC-richtlijn en BCFI e-learning ‘Opioïdgebruik en chronische pijn’ (7,17). De CDC baseert hun aanbeveling op expertopinie geleid door enerzijds een beperkt aantal

studies over risicobeoordelingsinstrumenten dewelke inconsistente resultaten hadden, en anderzijds de beperkte evidentie voor de effectiviteit van opioïden op lange termijn. Hieruit werd geconcludeerd dat het moeilijk is voor artsen om te voorspellen of de langetermijnvoordelen zullen opwegen tegen de potentiële gezondheidsrisico's. Bijgevolg raden ze sterk aan dat er voor het starten van de therapie reeds wordt nagedacht over hoe er best wordt afgebouwd indien de therapie niet succesvol blijkt.

Daarnaast besloot de CDC, eveneens op basis van expertopinie, dat de effectiviteit van opioïden voor CNKP best beoordeeld wordt aan de hand van vooraf besproken streefdoelen (7). Deze streefdoelen richten zich idealiter op pijnvermindering en functieverbetering en kunnen worden gebruikt om na te gaan of een therapie succesvol is.

De BCFI e-learning baseert zich voornamelijk op een consensusvergadering van het RIZIV uit 2018 over het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn (17,19). Hierbij werd door een jury bestaande uit vertegenwoordigers van meerdere belangengroepen (huisartsen, specialisten, apothekers, patiënten etc.) verschillende topics besproken en aanbevelingen gemaakt op basis van consensus. Deze berusten op enerzijds richtlijnen zoals de CDC-richtlijn uit 2016 en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen.

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbeveling en haar GRADE.

3.3. Klinische vraag 2

Klinische vraag 2: Wat is de effectiviteit van behandeling met opioïden op pijn, levenskwaliteit, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen?

3.3.1 Aanbeveling 5

3.3.1.1. Aanbeveling

Aanbeveling 5: Bij patiënten met chronische niet-kankerpijn die ondanks optimalisatie van therapie zonder opioïden problematische pijn blijven hebben, is een trial met opioïden een optie.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: matig tot hoog
- ⇨ **Grade 2 B**

3.3.1.2. Toelichting

Een trial met opioïden houdt initiatie, titratie en monitoring van de respons in waarbij de trial stopgezet wordt indien er geen belangrijke verbetering in pijn of functioneren bereikt wordt. Het effect van een trial wordt best beoordeeld na 3 à 6 maanden. Opioïden zorgen na 3 maand voor minder pijnverlichting ten opzichte van de eerste weken na start en soms kan het zijn dat patiënten hun behandeling enkel verderzetten om het optreden van ontrekkingsverschijnselen te beperken. Bovendien gaat het opstarten van opioïden frequent gepaard met bijwerkingen, zoals constipatie, nausea of braken, sedatie, verslaving en overdosering.

Voor initiatie van therapie met opioïden zijn in België volgende preparaten beschikbaar: buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, morfine, oxycodon, sufentanil, tapentadol en tramadol. Het preparaat piritramide (Dipidolor) is enkel beschikbaar voor injectie of infuus en wordt aldus vooral in de ziekenhuissetting gebruikt.

Bij het opstarten van opioïden moet rekening gehouden worden met bepaalde populaties die een verhoogde kans hebben op schadelijke effecten. Deze populaties zijn de volgende: patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie, zwangere vrouwen, oudere patiënten, patiënten met slaapapneu, ouderen, patiënten met depressie of andere geestelijke gezondheidsproblematiek en patiënten met alcohol of andere middelenmisbruik.

3.3.1.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	/	Recommendation 2: For patients with chronic noncancer pain, without current or past substance use disorder and without other active psychiatric disorders, who have persistent problematic pain despite optimized nonopioid therapy we suggest adding a trial of opioids rather than continued therapy without opioids. (*Weak recommendation, moderate quality of evidence*)

Adaptatie: de oorspronkelijke aanbeveling werd wat ingekort, gezien de info over middelenmisbruik en actieve psychiatrische problematiek terugkomt in aanbeveling 9 en 10.

Er is een hoge graad van evidentie dat een trial met opioïden zorgt voor een reductie in pijn van minimum 1 punt op de VAS schaal ten opzichte van placebo bij een klein maar belangrijk deel van de patiënten. Deze evidentie is afkomstig uit data van 13.876 patiënten uit 27 RCT's (560/1000 pijnreductie bij trial opioïden t.o.v. 448/1000 bij placebo) (8). Er bestaat ook een hoge graad van evidentie dat een trial met opioïden zorgt voor een kleine maar belangrijke verbetering in functioneren t.o.v. placebo, gedefinieerd als een toename van minimum 5 punten op de SF-36 physical component summary scale. Deze evidentie is afkomstig uit data van 12.058 patiënten uit 33 RCT's (526/1000 verbetering in functioneren bij trial opioïden t.o.v. 424/1000 bij placebo) (8).

Op basis van data van 14.449 patiënten uit 36 RCT's is er eveneens een hoge graad van evidentie dat een trial met opioïden zorgt voor een toename van gastro-intestinale klachten t.o.v. placebo (8). Er is een matige graad van evidentie voor een belangrijk risico op verslaving, op basis van data van 22.278 patiënten uit 9 studies (8). Het gepoold risico op verslaving van deze studies bedraagt 5,5%.

Er bestaat een matige graad van evidentie dat een trial met opioïden zorgt voor een klein maar belangrijk risico op niet-fatale overdosis, gebaseerd op data van 9.940 patiënten uit 1 studie (8). Het risico op niet-fatale overdosis bedroeg in deze studie 0.2%. Er is een hoge graad van evidentie voor een zeldzaam maar belangrijk risico op fatale overdosis, gebaseerd op data van 285.520 patiënten uit 1 studie (8). Het jaarlijks risico op een fatale overdosis bedroeg in deze studie 0.1 tot 0.23% afhankelijk van de gebruikte dosis.

De kwaliteit van evidentie is dus matig tot hoog (GRADE B) (8). De combinatie van hoge evidentie voor positieve effecten met matig tot hoge evidentie voor belangrijke neveneffecten leidt hier dus tot een zwakke aanbeveling.

Het expertenpanel had volgende opmerking bij deze aanbeveling: het is nuttig meteen een voorschrift voor een laxativum mee te geven bij opstart van opioïden, gezien obstipatie een zeer frequente bijwerking is en er bij patiënten vaak een zekere schaamte bestaat om dit zelf aan hun arts te vertellen.

3.4. Klinische vraag 3

Klinische vraag 3: Wat is het effect van het gebruik van hogere dosissen opioïden op pijn, levenskwaliteit, functioneren van de patiënt en wat zijn de mogelijke nevenwerkingen hiervan?

3.4.1 Aanbeveling 6

3.4.1.1. Aanbeveling

Aanbeveling 6: Wanneer gestart wordt met opioïden, wordt best de laagst mogelijke dosis voorgeschreven. Het is af te raden dosissen op te drijven naar 90 MME (morphine miligram equivalents) per dag of meer.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: matig
- ⇨ **Grade 1 B**

3.4.1.2. Toelichting

Het uitdrukken van dosissen in morphine miligram equivalents (MME) laat toe dosissen te vergelijken tussen verschillende opioïden met verschillende sterktes. Om deze waarde te berekenen dient de aangewende dosis te worden vermenigvuldigd met een conversiefactor (zie bijlage 2). De startdosis wordt best zo laag mogelijk gehouden, er wordt best ook voldoende lang gewacht alvorens een eventuele dosisverhoging door te voeren. Experten raden hier een minimale wachttijd van 5 keer de halfwaardetijd van het aangewende opioïd aan. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, gezien verminderde klaring van het preparaat bij deze patiënten kan leiden tot accumulatie tot toxische niveaus.

3.4.1.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 5: When opioids are started, clinicians should prescribe the lowest effective dosage. Clinicians should use caution when prescribing opioids at any dosage, should carefully reassess evidence of individual benefits and risks when considering increasing dosage to ≥50 morphine milligram equivalents (MME)/day, and should avoid increasing dosage to ≥90 MME/day or carefully justify a decision to titrate dosage to ≥90 MME/day. (*recommendation category: A, evidence type: 3*)	Recommendation 6: For patients with chronic noncancer pain who are beginning long term opioid therapy we recommend restricting the prescribed dose to less 90mg morphine equivalents daily rather than no upper limit or a higher limit on dosing. (*Strong recommendation, moderate quality of evidence*)

Adaptatie: de oorspronkelijke aanbevelingen werden ingekort.

Voor deze aanbeveling vermeldt de Canadese richtlijn een hoge graad van evidentie voor geen tot weinig verschil in effect op pijn tussen lagere en hogere aangewende dosissen van opioïden (8). Deze evidentie is afkomstig uit data van 3.519 patiënten uit 6 studies. Er is volgens de Canadese richtlijn eveneens een hoge mate van bewijs dat er geen tot weinig verschil is in invloed op functioneren van de patiënt tussen beide doseringsstrategieën. Deze evidentie stamt uit data van 3.172 patiënten uit 4

studies. De CDC-richtlijn vermeldt hierbij slechts 1 RCT (met belangrijke beperkingen) uitgevoerd bij 140 patiënten (20). In deze RCT was er geen verschil in effectiviteit op pijn en functioneren tussen opdrijven van de dosis opioïden en het behouden van dezelfde dosis. Er dient echter opgemerkt te worden dat er op het einde van de studie geen groot verschil was tussen de dosissen van beide groepen (52 vs. 40 MME/dag).

Wat het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen betreft, beschrijft de Canadese richtlijn dat er geen tot weinig verschil is tussen lage en hoge doseringen (8). De richtlijn vermeldt hierbij een hoge graad van evidentie, afkomstig uit data van 3.519 patiënten uit 6 studies.

Er is volgens de Canadese richtlijn een matige graad van evidentie dat er geen tot weinig verschil is in het risico op verslaving tussen beide doseringsstrategieën (8). De evidentie is afkomstig uit data van 22.278 patiënten uit 9 studies. Wat het risico op niet-fatale overdosis betreft, wordt een matige graad van evidentie vermeld voor een afname van het risico bij limiteren van de dosis (8). Deze evidentie stamt uit data van 9.940 patiënten uit 1 studie. Er is volgens de Canadese richtlijn een hoge mate van evidentie voor een afname van het risico op fatale overdosis bij limiteren van de dosis (8). Deze evidentie is afkomstig uit data van 285.520 patiënten uit 1 studie.

De CDC-richtlijn vermeldt bij gebruik van hogere dosissen t.o.v. lagere dosissen een hoger risico op misbruik/verslaving (1 retrospectieve cohortstudie bij 568.640 patiënten) (21), overdosering (1 cohortestudie en 1 case-controle studie bij respectievelijk 9.940 en 593 patiënten) (22), fracturen (1 cohortestudie bij 2.341 patiënten) (23), myocardinfarct (1 cohortestudie bij 426.124 patiënten) (24) en endocrinologische nevenwerkingen (1 cross-sectionele studie bij 11.327 patiënten) (25). Alle bovenvermelde studies vertoonden belangrijke beperkingen.

Zowel de CDC-richtlijn als de Canadese richtlijn gebruiken 90 MME/dag als niet te overschrijden bovengrens bij het gebruik van opioïden bij CNKP (7,8). Er werden geen studies gevonden die de vergelijking maakten tussen dosissen lager en hoger dan 90 MME/dag, deze afkapwaarde is dus eerder arbitrair. In sommige studies werd wel de vergelijking gemaakt tussen dosissen <20 MME, 20-50 MME, 50-100 MME en >100 MME. De Canadese richtlijn vermeldt dat ze deze waarde overnemen van de CDC-richtlijn om de geschiktheid van de waarde te vergroten.

Het verschil in aantal geselecteerde studies tussen beide richtlijnen valt te verklaren door de striktere inclusie- en exclusiecriteria van de CDC-richtlijn (zie bijlage 4). Door het groter aantal geselecteerde studies wordt de kwaliteit van bewijs in de Canadese richtlijn als matig bestempeld (GRADE B), terwijl deze in de CDC-richtlijn als laag wordt aanschouwd (GRADE C) (7,8).

Samengevat kan worden gesteld dat hogere dosissen niet leiden tot een verbetering op vlak van pijn of functioneren, maar wel tot een hoger risico op (mogelijk ernstige) ongewenste neveneffecten. Hieruit volgt dus de aanbeveling om steeds de laagst mogelijke dosis voor te schrijven.

Het expertenpanel merkte op dat wanneer bij patiënten met langdurig gebruik van vaak hogere dosissen een afbouw of ‘detox’ wordt gedaan, dit vaak aanleiding geeft tot pijnvermindering. Het is echter vaak moeilijk de patiënt hiertoe te overtuigen, gezien er vaak angst heerst voor toename van de pijn.

3.4.2 Aanbeveling 7

3.4.2.1. Aanbeveling

Aanbeveling 7: Bij continu aanwezige chronische niet-kanker pijn verdienen langwerkende opioïdpreparaten de voorkeur boven “immediate release” preparaten.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: zeer laag
- ⇨ **Grade 2 D**

3.4.2.2. Toelichting

Wanneer de pijn overwegend bij beweging optreedt, kan geopteerd worden voor het starten met ‘immediate release’ preparaten. Wanneer de pijn echter ook in rust optreedt en continu aanwezig is, wordt best voor langwerkende preparaten gekozen.

3.4.2.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 4: When starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should prescribe immediate-release opioids instead of extended-release/long-acting (ER/LA) opioids. (R*ecommendation category: A, evidence type: 4*)	Guidance statement 2: In patients with continuous pain including pain at rest, clinicians can prescribe controlled release opioids both for comfort and simplicity of treatment. Activity related pain may not require sustained release treatment and opioid therapy may be initiated with immediate release alone.

De Canadese richtlijn heeft hierover geen aanbeveling, doch wel een ‘guidance statement’ (8). Dit statement luidt als volgt: “In patients with continuous pain including pain at rest, clinicians can prescribe controlled release opioids both for comfort and simplicity of treatment. Activity related pain may not require sustained release treatment and opioid therapy may be initiated with immediate release alone.” De CDC stelt daarentegen dat er best wordt gestart met ‘immediate release’ preparaten (7). De richtlijn oppert dat het gebruik van langwerkende preparaten moet worden voorbehouden voor patiënten met continue, ernstige pijn die minstens 1 week een ‘immediate release’ preparaat kregen toegediend. Wanneer beslist wordt een langwerkend preparaat op te starten, raadt de CDC aan preparaten met een onvoorspelbare farmacokinetiek/farmacodynamiek (in België meer bepaald fentanyl) te vermijden. De aanbeveling van de CDC en het statement van de Canadese richtlijn spreken mekaar dus tegen.

Voor deze aanbeveling selecteert de CDC-richtlijn 2 cross-sectionele studies (met belangrijke beperkingen). De eerste studie bij 1.585 patiënten toont een hoger risico op androgeendeficiëntie bij gebruik van langwerkende preparaten (26). De tweede studie bij 840.606 patiënten toont een hoger risico op overdosering bij initiatie van therapie met een ER/LA preparaat ten opzichte van initiatie met een ‘immediate release’ preparaat (27). Er is geen evidentie met betrekking tot de effectiviteit op pijn, functioneren of levenskwaliteit. Dit komt dus overeen met een zeer lage graad van evidentie (GRADE D) (7).

Voor deze aanbeveling was het expertpanel van mening dat starten met ‘immediate release’ preparaten absoluut niet vereist is bij patiënten bij chronische niet-kanker pijn. Tenzij heel snelle pijndemping vereist is – wat vaak minder belangrijk is bij chronische pijn –, is dit volgens het panel niet

nodig. Bovendien kan het gebruik van 'immediate release' preparaten zonder langwerkende preparaten zorgen voor sterke pieken en dalen in het pijndempend effect, dewelke niet optimaal is. Het panel volgde hier dus het statement van de Canadese richtlijn. 'Immediate release' preparaten kunnen worden toegevoegd bovenop langwerkende preparaten in geval van toename van pijn bij activiteiten. Ook het BCFI stelt dat langwerkende preparaten te verkiezen zijn bij chronische pijn (13). Gezien de aanbeveling in de CDC slechts onderbouwd wordt door expertopinie en zowel ons panel als het BCFI de Canadese richtlijn volgt, besloten wij ook het Canadees statement te adapteren.

3.5. Klinische vraag 4

Klinische vraag 4: Wat zijn bij gebruik van opioïden bij pijnbehandeling de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van verslaving, overdosering of het optreden van een fataal event?

3.5.1 Aanbeveling 8

3.5.1.1. Aanbeveling

Aanbeveling 8: We raden het gebruik van opioïden af bij patiënten met actief middelenmisbruik.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: zeer laag
- ⇨ **Grade 1 D = GPP**

3.5.1.2. Toelichting

We ontraden het gebruik van opioïden bij patiënten met actief middelenmisbruik en raden clinici aan het middelenmisbruik te behandelen. Sommige richtlijnen raden aan te screenen naar patiënten met verhoogd risico op actief misbruik, echter blijkt uit de clinical review van de CDC dat de huidige tools hier niet accuraat voor zijn.

3.5.1.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	/	Recommendation 3: For patients with chronic noncancer pain with an active substance use disorder we recommend against the use of opioids. (*Strong recommendation, low quality of evidence*)

De aanbeveling uit de Canadese richtlijn kent een lage graad van evidentie (8). Bij de vergelijking van het gebruik van opioïden bij patiënten met en zonder middelenmisbruik meldt men bij middelenmisbruik een verhoogd risico op verslaving (5,5% naar 8,9%, gebaseerd op data afkomstig van 171 patiënten uit 1 studie), een niet-fatale overdosis (0,2% naar 0,9%, gebaseerd op data van 18 112 patiënten uit 3 studies) en fatale overdosis (0,1% naar 0,5%, gebaseerd op data van 18 112 patiënten uit 3 studies). De kwaliteit van evidentie wordt als zeer laag gewaardeerd omwille van uitgesproken indirectheid van de data.

De CDC heeft hier geen aparte aanbeveling over (7). Echter beschrijven ze enkele studies hieromtrent. Zo vond men drie studies die beschrijven dat middelenmisbruik meer prevalent is bij patiënten die overdoseren op opioïden in vergelijking met patiënten die niet overdoseren (12% i.v.m. 6%, 40% i.v.m. 10%, 26 i.v.m. 9% (22,28,29).

Bij de adaptatie van de richtlijn hebben we besloten dit een sterke aanbeveling te maken. GRADE laat toe om bij een lage kwaliteit van bewijs voor gelijkwaardigheid tussen twee opties, een sterke

aanbeveling te formuleren indien er hoge kwaliteit van bewijs bestaat voor belangrijke gezondheidsrisico's ten gevolge van één van de opties.

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbeveling en de toegekende GRADE.

3.5.2 Aanbeveling 9

3.5.2.1. Aanbeveling

Aanbeveling 9: Vermijd indien mogelijk het gebruik van opioïden bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een actieve psychiatrische problematiek.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: zeer laag
- ⇨ **Grade 2 D**

3.5.2.2. Toelichting

We ontraden het gebruik van opioïden bij patiënten met een actieve psychiatrische problematiek en bevelen aan de onderliggende problematiek eerst te behandelen. Men raadt aan mensen met chronische pijn hierop te screenen omwille van de hoge comorbiditeit bij chronische pijn patiënten. Alsook ontraden we het gebruik van opioïden bij patiënten met CNKP en een voorgeschiedenis van middelenmisbruik en bevelen we aan de niet-opioïde therapie verder te zetten eerder dan een behandeling met opioïden.

3.5.2.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	/	Recommendation 4: For patients with chronic noncancer pain with an active psychiatric disorder whose nonopioid therapy has been optimized, and who have persistent problematic pain. We suggest stabilizing the psychiatric disorder before a trial of opioids is considered. (W*eak recommendation, low quality of evidence*) Recommendation 5: For patients with chronic noncancer pain with a history of substance use disorder whose nonopioid therapy has been optimized, and who have persistent problematic pain. We suggest continuing nonopioid therapy rather than a trial of opioids. (W*eak recommendation, low quality of evidence*)

De Canadese richtlijn onderbouwt hun aanbeveling op basis van evidentie met een lage kwaliteit (8). Bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik die men behandelt met opioïden voor CNKP, rapporteert men een verhoogd risico op een niet-fatale overdosis (0,2% naar 0,8%) en fatale overdosis (0,1% naar 0,4%). Dit is gebaseerd op data van 620 patiënten uit 3 studies (8). Bij patiënten met een actieve psychiatrische aandoeningen die men behandelt met opioïden voor CNKP, rapporteert men een verhoogd risico op verslaving (Van 5,5% naar 8,0%), een non-fatale overdosis (0,2% naar 0,3%) en een fatale overdosis (0,1% naar 0,15%) op basis van data van 35969 patiënten uit 9 studies (8).

De CDC heeft hieromtrent geen aanbeveling. Uit de 'contextual review' die ze uitvoerden kunnen we wel enkele studies selecteren hieromtrent (11). Zo rapporteert men dat patiënten met mentale gezondheidsproblemen en patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik een verhoogde risico hebben op opioïdenmisbruik (30–32). Alsook vindt men dat mensen die leiden aan depressie een verhoogde kans hebben op overdosering (33).

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbeveling en de toegekende GRADE.

3.5.3 Aanbeveling 10

3.5.3.1. Aanbeveling

Aanbeveling 10: Vermijd indien mogelijk het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines en opioïden.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: laag
- ⇨ **Grade 2 C**

3.5.3.2. Toelichting

Benzodiazepines en opioïden versterken elkaar in hun onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel. Wat de balans tussen voordelen en nadelen verslechtert en een verhoogd risico geeft op cognitieve effecten, vallen, auto-ongevallen, druggerelateerd overlijden.

3.5.3.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 11: Clinicians should avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible. (R*ecommendation category: B; evidence type: 4*)	Guidance statement 3: Opioids and benzodiazepines should very rarely be prescribed together.

De Canadese richtlijn vermeldt geen aparte aanbeveling in verband met dit onderwerp, doch lichten ze dit toe in het deel 'expert guidance' van de richtlijn (8). In 'guidance statement 3' wordt geconcludeerd dat benzodiazepines en opioïden zelden samen voorgeschreven zouden moeten worden. Dit statement werd onderbouwd door vijf studies. Echter zijn de resultaten van deze studies soms tegenstrijdig. In drie van deze studies vindt men een significante toename van de schadelijke effecten (34–36), twee studies vinden dit niet (37,38).

De CDC-aanbeveling wordt onderbouwd door drie epidemiologische studies en één case-cohorte studie (7). Uit de epidemiologische studies blijkt dat bij 31-61% van de overlijdens door overdosis van opioïden gelijktijdig benzodiazepines voorgeschreven waren (29,37,39). De case-cohorte studie besluit dat het risico op overdosis bij gelijktijdig voorschrijven verviervoudigde (gebaseerd op data van 420 386 veteranen die behandeld werden met opioïden) (40). Naast deze studies is de aanbeveling onderbouwt door expertopinie. Zo verklaart men dat onder bepaalde omstandigheden het combineren van beide medicatiegroepen gepast kan zijn (bijvoorbeeld bij patiënten die reeds lang een stabiele lage dosis benzodiazepines nemen).

Aanvullend vonden we uit de update van het AHRQ (Agency of Healthcare Research and Quality, VS) nog drie extra studies over het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines en opioïden (9). Uit deze studies kan men afleiden dat er lage evidentie is voor een verhoogd risico op overdosering gebaseerd

op drie retrospectieve cohorte studies met respectievelijk 9940, 71.428 en 58.814 patiënten (22,41,42). Er is evidentie dat het verhoogd risico op overdosering niet gerelateerd is aan de duur van het gelijktijdig voorschrijven van opioïden en benzodiazepines. Eén retrospectieve cohorte studie (9940 patiënten) zag geen verhoging van het risico op overdosering wanneer de duur van gelijktijdige inname toenam (22). Eén andere retrospectieve cohorte studie (71.428 patiënten) zag het risico op overdosering zelfs afnemen naarmate de duur van gelijktijdige inname toenam (42).

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbeveling en de toegekende GRADE.

3.6. Klinische vraag 5

Klinische vraag 5: Hoe gebeurt de follow-up bij patiënten met chronische niet-kankerpijn onder behandeling met opioïden?

3.6.1 Aanbeveling 11

3.6.1.1. Aanbeveling

Aanbeveling 11: Evalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten binnen de 1 tot 4 weken na het opstarten van opioïden of het verhogen van de dosis. Herevalueer de voordelen en mogelijke schadelijke effecten minstens elke 3 maanden.

- Sterkte van aanbeveling: sterk
- Kwaliteit van bewijs: laag

⇨ **Grade 1 D = GPP**

3.6.1.2. Toelichting

Omwille van de hierboven reeds besproken balans tussen voordelen en mogelijke schadelijke effecten lijkt het opportuun deze te herevalueren in de tijd (zie aanbeveling 3).

3.6.1.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 7: Clinicians should evaluate benefits and harms with patients within 1 to 4 weeks of starting opioid therapy for chronic pain or of dose escalation. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued therapy with patients every 3 months or more frequently. If benefits do not outweigh harms of continued opioid therapy, clinicians should optimize other therapies and work with patients to taper opioids to lower dosages or to taper and discontinue opioids. (R*ecommendation category: A, evidence type: 4*)	/

Er werden geen studies gevonden over de effectiviteit van verschillende opvolgingsmethoden. De aanbeveling van de CDC wordt vooral onderbouwd door expertopinie en afgeleide informatie (7). Zo vond men dat het risico op misbruik toenam bij opioïde therapie die langer dan drie maand aanhield. Alsook vond met dat het risico op overdosering het hoogst is de eerste weken na het starten van de therapie. Uit de contextual review van de CDC wordt ook gesuggereerd dat wie geen effect heeft na één maand weinig kans heeft op pijnvermindering na zes maanden behandeling met opioïden (11).

Bij de adaptatie van de richtlijn hebben we besloten dit een sterke aanbeveling te maken. GRADE laat toe om bij een lage kwaliteit van bewijs voor gelijkwaardigheid tussen twee opties, een sterke aanbeveling te formuleren indien er belangrijke gezondheidsrisico's ten gevolge van één van de opties.

De experten van het panelgesprek hadden geen opmerkingen of toevoegingen bij de aanbeveling en de toegekende GRADE.

3.6.2 Aanbeveling 12

3.6.2.1. Aanbeveling

Aanbeveling 12: Overweeg een drugsscreening op urine bij de start van opioïden therapie voor chronische pijn. Overweeg deze test jaarlijks te herhalen.

- Sterkte van aanbeveling: zwak
- Kwaliteit van bewijs: laag
- ⇨ **Grade 2 D**

3.6.2.2. Toelichting

Gelijktijdig gebruik van opioïden met andere opioïde medicatie, benzodiazepines of heroïne verhogen de kans op overdosering. Het gebruik van urine drugscreening kan nuttige informatie geven over druggebruik dat door de patiënt zelf niet wordt meegedeeld. Ook geeft dit informatie aan artsen of patiënten over het gebruik van de voorgeschreven opioïden. Urine drugscreening heeft echter enkele beperkingen. Het geeft geen accurate informatie over de hoeveelheid of dosis die gebruikt wordt. De resultaten kunnen foutief geïnterpreteerd worden en er is kans op beschadigen van de artsen-patiënten relatie (stigmatisatie, ongepast stopzetten van de behandelrelatie). Bovendien is er een kost voor de maatschappij en voor de patiënt zelf voor het afnemen, uitvoeren, interpreteren van de test en het communiceren van de resultaten.

3.6.2.3. Basis voor de aanbeveling

Bronrichtlijn	CDC-richtlijn (7)	Canadese richtlijn (8)
	Recommendation 10: When prescribing opioids for chronic pain, clinicians should use urine drug testing before starting opioid therapy and consider urine drug testing at least annually to assess for prescribed medications as well as other controlled prescription drugs and illicit drugs. (R*ecommendation category: B, evidence type: 4*)	Guidance statement 6: A baseline urine drug screen may be useful for patients currently receiving or being considered for a trial of opioids. Clinicians may repeat urine drug screening on an annual basis and more frequently if the patient is at elevated risk or in the presence of any aberrant drug- related behaviours.

De CDC baseert deze aanbeveling op expertopinie (7). In hun 'clinical evidence review' werden geen studies gevonden met betrekking tot de effectiviteit van urinedrugscreening bij het voorschrijven van opioïden. In de 'contextual evidence review' beschrijft men enkel dat 'het uitvoeren van deze test nuttige informatie kan verschaffen over niet gerapporteerd druggebruik' (11).

De Canadese richtlijn vermeldt geen aparte aanbeveling in verband met dit onderwerp, doch lichten ze dit toe in het onderdeel 'expert guidance' van de richtlijn (8). In 'guidance statement 6' vermelden ze dat het nuttig lijkt om een 'baseline' urine drugscreening uit te voeren bij patiënten die een proeftherapie met opioïden (zullen) krijgen. Ook zij vermelden dat het jaarlijks of meer frequent screenen nuttig kan zijn bij patiënten met een verhoogd risico op afwijkend drugsgebruik. De Canadese richtlijn gebruikt als onderbouwing bijkomend één 'abstract report' van een grote retrospectieve cohorte studie (gebaseerd op data van 179,385 patiënten) (43). Uit dit abstract blijkt dat er geen verschil is op het aantal overdosissen tussen de groep die wel een 'baseline' urine drugscreening kregen en degene die dit niet kregen.

De experten van het expertenpanel zagen dit echter als praktisch moeilijk haalbaar en haalden ook aan dat de arts-patiënt relatie hierdoor mogelijks geschaad wordt. Men was van mening dat men vertrekt vanuit een vertrouwensrelatie met de patiënt. Men achtte dat dit bovendien zeer lastig te implementeren is. Ook de expert vanuit de tweede lijn (pijncentrum) melde dat dit in de praktijk in België bijna niet gedaan wordt. Men gaat ervan uit dat het mogelijke middelenmisbruik ook via de multidisciplinaire aanpak besproken zal kunnen worden. Echter besloot men wel dat screening een optie kan zijn, na overleg met de patiënt.

4. Discussie

Kernboodschappen

CNKP is een veelvoorkomende aandoening in België waarvoor regelmatig opioïden worden opgestart, doch bestaat er tot op heden geen richtlijn waarop artsen in de eerstelijn zich kunnen baseren (2–4,44). Het is in de aanpak van CNKP belangrijk om tot een duidelijke diagnose te komen en zo mogelijk hiervoor een oorzakelijke behandeling in te stellen. Pas indien dit niet mogelijk is of te weinig pijnverlichting geeft, dient verdere pijnstillende therapie te worden toegevoegd. Samengevat kan gesteld worden dat opioïden niet duidelijk effectiever zijn dan niet-opioïde therapie voor de behandeling van CNKP, maar wel duidelijk met meer (mogelijks ernstige) neveneffecten gepaard gaan. Bij de behandeling van CNKP is niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische therapie daarom te verkiezen boven opioïde therapie en dienen deze eerst geoptimaliseerd te worden alvorens een trial met opioïden te overwegen (7,8).

Wanneer niet-farmacologische en niet-opioïde therapie geoptimaliseerd zijn en de patiënt desondanks onvoldoende pijnverlichting ervaart, is een trial met opioïden een optie (7,8). Behandeling met opioïden zorgt in dit geval voor meer pijnverlichting t.o.v. placebo bij een klein maar belangrijk deel van de patiënten. Dit effect is echter bewezen voor de korte termijn, de effectiviteit op lange termijn (>1 jaar) is niet gekend. De voor- en nadelen van opioïde therapie moeten bij elke patiënt individueel vergeleken worden en enkel wanneer deze balans positief is, is het nuttig een proefbehandeling met opioïden te starten. Het is belangrijk de patiënt voor start van de trial te informeren over alle te overwegen aspecten van opioïde therapie. Hierbij wordt best een individueel behandelplan opgesteld waarbij duidelijk te toetsen realistische streefdoelen op vlak van pijn- en functieverbetering geformuleerd worden (7,17). De patiënt moet ook geïnformeerd worden over de mogelijke bijwerkingen en gevaren van een behandeling met opioïden. Dergelijk behandelplan bevat ook een vooraf afgesproken exitstrategie om de opioïden af te bouwen en te stoppen indien de therapie onsuccesvol is. Best wordt de laagste effectieve dosis voorgeschreven en wordt het opdrijven van de dosis vermeden. Hogere dosissen gaan namelijk niet gepaard met meer pijnverlichting, maar wel met meer neveneffecten. Er bestaat op heden zeer weinig evidentie over de voor- en nadelen van immediate-release preparaten t.o.v. langwerkende preparaten.

Het wordt afgeraden opioïden te gebruiken bij patiënten met actief middelenmisbruik en indien mogelijk ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een actieve psychiatrische problematiek (8). Indien mogelijk wordt het gelijktijdig voorschrijven van opioïden en benzodiazepines vermeden, gezien het mogelijks verhoogde risico op overdosering (7,8). Bij start van de behandeling kan een urine drugsscreening overwogen worden als de patiënt hiermee akkoord gaat. De artsen van het expertenpanel zagen dit echter als praktisch moeilijk haalbaar en haalden ook aan dat de arts-patiënt relatie hierdoor mogelijk geschaad wordt. Bij gebruik van opioïden bij CNKP dienen de voordelen en mogelijke nadelen van de behandeling periodiek te worden geherevalueerd om te kijken of de opgestelde streefdoelen nog steeds worden bereikt. Wanneer de voordelen niet meer doorwegen t.o.v. de nadelen wordt best een poging gedaan tot afbouw van de dosis volgens de afgesproken exitstrategie.

Sterktes en beperkingen

Een belangrijke sterkte van deze richtlijn is dat het de eerste Belgische richtlijn is specifiek voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn. Een tweede belangrijke sterkte is de duidelijke methodiek in de totstandkoming van deze richtlijn. De richtlijn werd opgesteld volgens de ADAPTE-procedure, met onder andere kwaliteitsbeoordeling van de bronrichtlijnen met het AGREE-II instrument, gebruik van het GRADE systeem om de sterkte van aanbeveling en kwaliteit van bewijs weer te geven en toetsing van de aanbevelingen aan de Belgische context d.m.v. een panelgesprek. De AGREE-II beoordeling van elke bronrichtlijn werd telkens onafhankelijk door 2 auteurs van deze masterthesis uitgevoerd.

Onze masterproef kent ook enkele beperkingen. In november 2022 kwam een nieuwe versie uit van de CDC-richtlijn (45). Op dat moment was onze systematische literatuurstudie reeds afgerond, er werd in deze richtlijn aldus geen rekening gehouden met de nieuwe evidentie in de nieuwe CDC-richtlijn. Bij een groot deel van onze aanbevelingen is er veel gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing en is er dus sprake van expertopinie. Dit geeft doorgaans aanleiding tot zwakke aanbevelingen. Voor deze aanbevelingen is verder onderzoek aangewezen. Een verdere beperking is dat beide bronrichtlijnen verschillende inclusie- en exclusiecriteria hanteren. Zo includeerde de CDC-richtlijn voor beoordeling van effectiviteit enkel studies met minstens 1 jaar follow-up. De Canadese richtlijn includeerde studies van veel kortere duur, waardoor veel meer studies geïncludeerd werden. Ook excludeerde de CDC-richtlijn alle studies met tramadol, wat in België het meest gebruikte opioïd is. Een laatste beperking is de samenstelling van ons expertenpanel. Door wegvallen van één specialist in de anesthesie zetelde er slechts één specialist in het panel. De verhouding van huisartsen t.o.v. specialisten binnen het panel was hierdoor niet optimaal.

5. Conclusie

In deze masterproef werden op basis van vijf klinische vragen twaalf aanbevelingen geformuleerd over het rationeel gebruik van opioïden bij de behandeling van CNKP. De aanbevelingen uit de CDC-richtlijn en de Canadese richtlijn werden geadapteerd naar de Belgische context. Beide richtlijnen werden beoordeeld met behulp van de AGREE II-tool. Na adaptatie werden de eigen aanbeveling, hun GRADE en hun onderliggende evidentie voorgelegd voor een expertenpanel. Er wordt aanbevolen eerst de niet-farmacologische en niet-opioïde therapie te optimaliseren. Bij patiënten die ondanks optimalisatie van andere therapie nog problematische pijn ervaren, kan een trial van opioïden overwogen worden. Opioïden dienen enkel overwogen te worden als de verwachte voordelen de nadelen overtreffen. De patiënt dient ook steeds geïnformeerd te worden omtrent de mogelijke voor- en nadelen, alsook dient er een duidelijk behandelingsplan te worden opgesteld. Bij de start van opioïdetherapie dient een zo laag mogelijke dosis voorgeschreven te worden en wordt het afgeraden deze dosis op te drijven boven 90 MME. Het gebruik van opioïden wordt afgeraden bij patiënten met een actief middelmisbruik en wordt indien mogelijk vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van middelmisbruik, een actieve psychiatrische problematiek en patiënten die gelijktijdig benzodiazepines nemen. Na de start raden we aan de voordelen en mogelijke schadelijke effecten te evalueren binnen de één tot vier weken en nadien minstens elke drie maanden. Voor de start van opioïdentherapie kan men overwegen een drugscreening op urine te doen, en dit eventueel jaarlijks te herhalen.

6. Referenties

1. H. B, B. C, V. V, R. C, D. G. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain. 2006;10(4).
2. Drieskens S, Charafeddine R. Lichamelijke pijn. Brussel, België; 2018.
3. DGEC: Analyse van het gebruik van 5 opioïden buiten het ziekenhuis - RIZIV [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/jv2017/themas/paginas/opioiden.aspx
4. Jayawardana S, Forman R, Johnston-Webber C, Campbell A, Berterame S, de Joncheere C, et al. Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: a country-level observational study. EClinicalMedicine. 2021;42.
5. RIZIV, Morse rapport -Gegevens tot 2020.
6. Gilles H, Sam C, Alain C, Thomas K, Sarah M, Michel V. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn herziening 2017.
7. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016;315(15).
8. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Li W, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 2017;189(18).
9. Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review No. 229 (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.). AHRQ Publication No. 20-EHC011. 2020.
10. Pijn | NHG-Richtlijnen [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pijn
11. CDC National Center for Injury Prevention H, of Unintentional Injury Prevention D. Contextual evidence review for the CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016 [Internet]. Vol. 65. 2016 [cited 2023 Apr 10]. Available from: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38027
12. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical Overdose Deaths, United States, 2010. JAMA [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2023 Apr 10];309(7):657–9. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1653518
13. BCFI | Opioïden [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?matches=opio%C3%AFde%7COpio%C3%AFden%7Copio%C3%AFdreceptoren%7Copio%C3%AFd%7Copio%C3%AFden&frag=6544
14. Chronische pijn · Gezondheid en wetenschap [Internet]. [cited 2023 Apr 10]. Available from: https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/behandeling-van-chronische-pijn-buiten-het-ziekenhuis
15. Ik krijg sterke pijnstillers | Thuisarts.nl [Internet]. [cited 2023 Apr 10]. Available from: https://www.thuisarts.nl/pijn-en-pijnstillers/ik-krijg-sterke-pijnstillers
16. Verkeersveiligheid T. Drugs en geneesmiddelen.

17. E-learning opioïdgebruik en chronische pijn - BCFI [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: https://auditorium.flowsparks.com/

18. Ordomedic | Zorgovereenkomst tussen arts-patiënt over het gebruik van opioïden bij chronische pijn [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: https://ordomedic.be/nl/adviezen/farmacologie/geneesmiddelen/zorgovereenkomst-tussen-arts-pati%C3%ABnt-over-het-gebruik-van-opio%C3%AFden-bij-chronische-pijn

19. RIZIV, Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering. Juryrapport Volledige (lange) tekst. [Internet]. Consensusvergadering. Juryrapport Volledige (lange) tekst. 2018 Dec [cited 2023 Apr 8]. Available from: www.riziv.fgov.be:

20. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, et al. A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic nonmalignant pain. Journal of Pain. 2011;12(2).

21. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: The role of opioid prescription. Clinical Journal of Pain. 2014;30(7).

22. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study. Ann Intern Med. 2010;152(2).

23. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, Sullivan M, Weisner C, Braden JB, et al. Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. J Gen Intern Med. 2010;25(4).

24. Carman WJ, Su S, Cook SF, Wurzelmann JI, Mcafee A. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(7).

25. Deyo RA, Smith DHM, Johnson ES, Tillotson CJ, Donovan M, Yang X, et al. Prescription opioids for back pain and use of medications for erectile dysfunction. Spine (Phila Pa 1976). 2013;38(11).

26. Rubinstein A, Carpenter DM. Elucidating risk factors for androgen deficiency associated with daily opioid use. American Journal of Medicine. 2014;127(12).

27. Miller M, Barber CW, Leatherman S, Fonda J, Hermos JA, Cho K, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. JAMA Intern Med. 2015;175(4).

28. Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. JAMA. 2011;305(13).

29. Zedler B, Xie L, Wang L, Joyce A, Vick C, Kariburyo F, et al. Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among veterans health administration patients. Pain Medicine (United States). 2014;15(11).

30. Howe CQ, Sullivan MD. The missing “P” in pain management: How the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. Gen Hosp Psychiatry. 2014;36(1).

31. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. Pain. 2007;129(3).

32. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MAB, Kerns RD, Rogers EL, O'connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. J Gen Intern Med. 2002;17(3).

33. Turner BJ, Liang Y. Drug Overdose in a Retrospective Cohort with Non-Cancer Pain Treated with Opioids, Antidepressants, and/or Sedative-Hypnotics: Interactions with Mental Health Disorders. J Gen Intern Med. 2015;30(8).

34. Park TW, Saitz R, Nelson KP, Xuan Z, Liebschutz JM, Lasser KE. The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. Subst Abus. 2016;37(4).

35. Liang Y, Goros MW, Turner BJ. Drug overdose: Differing risk models for women and men among opioid users with non-cancer pain. Pain Medicine (United States). 2016;17(12).

36. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: A population-based cohort study. PLoS One. 2015;10(8).

37. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Michael Paterson J, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. Arch Intern Med. 2011;171(7).

38. Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA. Opioid use behaviors, mental health and pain-Development of a typology of chronic pain patients. Drug Alcohol Depend. 2009;104(1–2).

39. Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality. Pain Medicine (United States). 2016;17(1).

40. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert ASB. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: Case-cohort study. BMJ (Online). 2015;350.

41. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, MacKey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: Retrospective analysis. BMJ (Online). 2017;356.

42. Hernandez I, He M, Brooks MM, Zhang Y. Exposure-Response Association Between Concurrent Opioid and Benzodiazepine Use and Risk of Opioid-Related Overdose in Medicare Part D Beneficiaries. JAMA Netw Open. 2018;1(2).

43. Larochelle M, Liebschutz JM, Wharam JF, Zhang F, Ross-Degnan D. Association of urine drug test screening during initiation of chronic opioid therapy with risk of opioid overdose. J Gen Intern Med. 2016;31(2).

44. Johnson MI, Elzahaf RA, Tashani OA. The prevalence of chronic pain in developing countries. Pain Manag. 2013;3(2).

45. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. MMWR Recomm Rep. 2022;71(3).

7. Bijlagen

7.1. Bijlage 1: Abstract CDC-richtlijn

Importance: Primary care clinicians find managing chronic pain challenging. Evidence of long-term efficacy of opioids for chronic pain is limited. Opioid use is associated with serious risks, including opioid use disorder and overdose.

Objective: To provide recommendations about opioid prescribing for primary care clinicians treating adult patients with chronic pain outside of active cancer treatment, palliative care, and end-of-life care.

Process: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) updated a 2014 systematic review on effectiveness and risks of opioids and conducted a supplemental review on benefits and harms, values and preferences, and costs. CDC used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework to assess evidence type and determine the recommendation category.

Evidence Synthesis: Evidence consisted of observational studies or randomized clinical trials with notable limitations, characterized as low quality using GRADE methodology. Meta-analysis was not attempted due to the limited number of studies, variability in study designs and clinical heterogeneity, and methodological shortcomings of studies. No study evaluated long-term (≥1 year) benefit of opioids for chronic pain. Opioids were associated with increased risks, including opioid use disorder, overdose, and death, with dose-dependent effects.

Recommendations: There are 12 recommendations. Of primary importance, nonopioid therapy is preferred for treatment of chronic pain. Opioids should be used only when benefits for pain and function are expected to outweigh risks. Before starting opioids, clinicians should establish treatment goals with patients and consider how opioids will be discontinued if benefits do not outweigh risks. When opioids are used, clinicians should prescribe the lowest effective dosage, carefully reassess benefits and risks when considering increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents or more per day, and avoid concurrent opioids and benzodiazepines whenever possible. Clinicians should evaluate benefits and harms of continued opioid therapy with patients every 3 months or more frequently and review prescription drug monitoring program data, when available, for high-risk combinations or dosages. For patients with opioid use disorder, clinicians should offer or arrange evidence-based treatment, such as medication-assisted treatment with buprenorphine or methadone.

Conclusions and Relevance: The guideline is intended to improve communication about benefits and risks of opioids for chronic pain, improve safety and effectiveness of pain treatment, and reduce risks associated with long-term opioid therapy.

7.2. Bijlage 2: Conversietabel frequent voorgeschreven opioïden

Opioid	Conversion factor*
Codeine	0.15
Fentanyl transdermal (in mcg/hr)	2.4
Hydrocodone	1
Hydromorphone	4
Methadone	
1–20 mg/day	4
21–40 mg/day	8
41–60 mg/day	10
≥61–80 mg/day	12
Morphine	1
Oxycodone	1.5
Oxymorphone	3
Tapentadol†	0.4

Source: Adapted from Von Korff M, Saunders K, Ray GT, et al. Clin J Pain 2008;24:521–7 and Washington State Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain (http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpioidGuideline.pdf).

* Multiply the dose for each opioid by the conversion factor to determine the dose in MMEs. For example, tablets containing hydrocodone 5 mg and acetaminophen 300 mg taken four times a day would contain a total of 20 mg of hydrocodone daily, equivalent to 20 MME daily; extended-release tablets containing oxycodone 10mg and taken twice a day would contain a total of 20mg of oxycodone daily, equivalent to 30 MME daily. The following cautions should be noted: 1) All doses are in mg/day except for fentanyl, which is mcg/hr. 2) Equianalgesic dose conversions are only estimates and cannot account for individual variability in genetics and pharmacokinetics. 3) Do not use the calculated dose in MMEs to determine the doses to use when converting opioid to another; when converting opioids the new opioid is typically dosed at substantially lower than the calculated MME dose to avoid accidental overdose due to incomplete cross-tolerance and individual variability in opioid pharmacokinetics. 4) Use particular caution with methadone dose conversions because the conversion factor increases at higher doses. 5) Use particular caution with fentanyl since it is dosed in mcg/hr instead of mg/day, and its absorption is affected by heat and other factors.

† Tapentadol is a mu receptor agonist and norepinephrine reuptake inhibitor. MMEs are based on degree of mu-receptor agonist activity, but it is unknown if this drug is associated with overdose in the same dose-dependent manner as observed with medications that are solely mu receptor agonists.

Tabel 2 uit bijlagen van CDC-richtlijn (7).

7.3. Bijlage 3: AGREE-II beoordeling

	Item	Evaluator 1 (Benno)	Evaluator 2 (Simon)		Item	Evaluator 1 (Benno)	Evaluator 2 (Robbe)
Scope and purpose	1	6	6	**Scope and purpose**	1	7	7
	2	7	6		2	7	7
	3	7	7		3	7	7
TOTAAL /21		20	19	TOTAAL /21		21	21
Stakeholder involvement	4	6	6	**Stakeholder involvement**	4	7	7
	5	7	7		5	6	5
	6	7	7		6	7	7
TOTAAL /21		20	20	TOTAAL /21		20	19
Rigour of development	7	7	7	**Rigour of development**	7	6	5
	8	1	1		8	5	4
	9	5	5		9	6	5
	10	7	7		10	1	3
	11	7	7		11	7	7
	12	7	7		12	7	7
	13	4	5		13	7	5
	14	7	7		14	6	3
TOTAAL /56		45	46	TOTAAL /56		45	39
Clarity and presentation	15	7	7	**Clarity and presentation**	15	7	7
	16	7	7		16	7	7
	17	7	7		17	7	7
TOTAAL /21		21	21	TOTAAL /21		21	21
Applicability	18	4	5	**Applicability**	18	3	3
	19	7	7		19	7	7
	20	6	7		20	5	4
	21	6	4		21	6	6
TOTAAL /28		23	23	TOTAAL /28		21	20
Editorial independence	22	7	7	**Editorial independence**	22	7	7
	23	7	7		23	7	7
TOTAAL /14		14	14	TOTAAL /14		14	14
OVERALL ASSESSMENT				OVERALL ASSESSMENT			
Strongly recommend		X	X	Strongly recommend		X	X
Recommend (with provisos / alterations)				Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend				Would not recommend			
Unsure				Unsure			

7.4. Bijlage 4: Inclusie- en exclusiecriteria CDC-richtlijn

Inclusiecriteria:

- Volwassenen met chronische pijn (>3 maand) op langdurige (>3 maand) behandeling met opioïden
- Studies (RCT's of observationele studies) met >=1j behandeling met opioïden voor effectiviteit, >=3m voor nevenwerkingen; voor opioïd gerelateerde schade (overdosis, accidenten/breuken) verder ook studies met een kortere behandeltermijn geïncludeerd
- Studies met kankerpijn indien niet gerelateerd aan levenseinde

Exclusiecriteria:

- Studies met tramadol
- Studies gerelateerd aan levenseinde

7.5. Bijlage 5: reflectieverslag

Reflectieverslag Benno de Caluwé

De masterpaper op zijn geheel was een mooie leerervaring voor mezelf. Initieel wou ik een kwalitatief onderzoek uitvoeren m.b.t. evaluatie van het medisch farmaceutisch overleg voor het 'rationeel gebruik van benzodiazepines voor slapeloosheid door multidisciplinaire samenwerking'. Prof. Dr. Cathy Matheï was hiervan de promotor en bij het eerste gezamenlijk overleg waar de onderwerpen verdeeld zouden worden, bleek dat dit geen optie meer was en waren er nog twee andere collega HAIO's zonder onderwerp. Gezien ik ook een onderwerp over opioïden gekozen had als alternatieve onderwerpen, net als de twee andere collega's, stelde professor Matheï een ambitieus onderwerp voor namelijk het maken van een Belgische richtlijn voor het gebruik van opioïden bij chronische niet-kanker pijn.

Om aan de masterpaper te beginnen lazen we ons in over het onderwerp aan de hand van gepubliceerde richtlijnen en keken we na hoe een richtlijn geadapteerd kon worden. Hierbij kwamen we uit op de 'leidraad voor richtlijnontwikkeling' van EBPracticenet. Tijdens het eerste jaar van de opleiding kregen we echter het spijtige nieuws dat onze promotor overleden was en werd prof. Dr. Nicolas Delvaux ons nieuwe promotor. Dit ging gepaard met het eerste contact met de matrix die gebruikt wordt om richtlijnen te adapteren volgens de ADAPTE-procedure. Tot op dat moment hadden we literatuur zoektocht uitgevoerd naar mogelijks te adapteren richtlijnen uit de Angelsaksische literatuur. We doorliepen de matrix stap voor stap waarbij we het werk zoveel als mogelijk gelijk probeerden te verdelen over onze groep van 3 personen. We schreven samen de onderzoeksvragen en voerden elk een literatuuronderzoektocht uit in de toebedeelde databasen. Daarna voerde ik de AGREE-2 procedure uit op beide bronrichtlijnen. Deze procedure wordt gebruikt om de kwaliteit van de bronrichtlijn en eventuele tekortkomingen bloot te leggen aan het begin van de richtlijnontwikkeling. Daarna nam ik 1 van de 5 onderzoekvragen voor mijn rekening. Aan het begin van het doorlopen van de onderzoeksvraag volgens de matrix, paste ik de onderzoeksvraag aan na overleg met prof. dr. Delvaux. Dit werd gedaan om beter te formuleren waarop we een antwoord zochten voor onze richtlijn namelijk: "wat doe je alvorens je opioïden opstart?".

Na de matrix doorlopen te hebben, stelden we samen de structuur op van de masterpaper aan de hand van reeds voorafgaande DUODECIM-masterpapers. Tijdens deze periode maakten we eveneens een presentatie om onze richtlijn voor te stellen aan een panel experten uit eerste- en tweedelijn. Hierbij kozen we elk een vertegenwoordiger van de eerste lijn (onze praktijkopleider) en een relevante expert uit een naburig ziekenhuis. Dit ging echter niet zonder problemen. Zo zei de expert die ik aangesproken had, de dag voor de geplande presentatie af. Gezien dit niet meer te herplannen was, hebben we de presentatie zonder deze expert gedaan. De presentatie zelf reflecteerde reeds de onderverdeling van hoe de masterpaper geschreven zou worden. Hierbij namen we elk onze eigen onderzoeksvraag voor onze rekening dewelke voor mij overeenkwam met 4 van de 12 aanbevelingen in onze richtlijn. Daarnaast schreef ik de inleiding, was ik verantwoordelijk voor de referentielijst en vulde ik de bijlagen aan. Tijdens het schrijven van de masterpaper lazen we elkaars onderdelen, plaatsten hierbij opmerkingen waar nodig en overlegden we regelmatig over de klemtonen en schrijfwijzen van de masterpaper. Hiervoor keken we regelmatig naar de leidraad voor richtlijnontwikkeling en enkele voorgaande DUODECIM-masterpapers.

Deze eerder unieke vorm van masterpaper (ADAPTE-procedure om eigen richtlijn te maken) heeft me veel geleerd over hoe een richtlijn opgesteld wordt en welke aspecten bij de bronrichtlijn(en) allemaal dienen nagekeken te worden. Dit is niet louter het vertalen van een tekst naar het Nederlands maar een ingewikkeld proces van validatie- en controlestappen waarbij er finaal getoetst wordt aan de

eigen zorgcontext. De leidraad voor richtlijnontwikkeling en de matrix die we van prof. dr. Delvaux gekregen hebben, vormden hierbij een onontbeerlijk onderdeel om dit proces tot een goed einde te brengen. Door de hele procedure van het maken van een richtlijn te doorlopen, heb ik een beter begrip gekregen waarom richtlijnen erg veel tijd kosten om op te stellen en/of gereviseerd te worden.

Ik ben tevreden over het werk dat we met drie HAIO's hebben kunnen leveren en denk dat deze masterpaper een goede aanzet is om dit topic beter bekend te maken in de eerstelijn. Doch lijkt het mij mogelijks onvoldoende om zo als richtlijn te publiceren gezien de omvang van het onderwerp en beperkte toetsingsmogelijkheden die we tijdens het opstellen van deze masterpaper gehad hebben (zoals beperkte aanwezigheid van tweedelijn in panelgesprek en afwezigheid van patiëntenvertegenwoordigers). Gezien veel van onze aanbevelingen vooral gebaseerd zijn op expertopinie, is een goede toetsing volgens mij onmisbaar om de nuances in de Belgische zorgcontext niet te missen. Daarenboven is er een nieuwe CDC-richtlijn uitgekomen eind 2022 waarmee we geen rekening hebben kunnen houden gezien we op dat moment reeds ver gevorderd waren in de matrix en het zoeken naar bronrichtlijnen en nieuwe informatie reeds achter ons lag.