

Afbouw van opioïden bij chronische pijn

Het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn neemt sterk toe, hoewel er weinig wetenschappelijk bewijs is dat ze voordeel bieden bij langdurig gebruik. Er is daarentegen toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn hun analgetisch effect verliezen door tolerantie. Ze kunnen psychische en fysieke afhankelijkheid en potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken. Als men na het overwegen van voor- en nadelen beslist te starten met opioïden, zou men de afbouw al meteen moeten voorzien. Toch blijven sommige patiënten opioïden gebruiken om de onttrekkingsverschijnselen van het stoppen te vermijden. Hoe moet het dan verder?

Dit artikel heeft als doel de huisarts en apotheker enkele **concrete afbouwschema's** (Eng. *tapering schemes*) **voor de meest gebruikte opioïden** aan te reiken **voor patiënten met chronische niet-kankerpijn**, rekening houdend met de Belgische context.

Er wordt een antwoord geformuleerd op de volgende vragen:

1. Waarom opioïden afbouwen?
2. Hoe bouwt men opioïden af bij chronische niet-kankerpijn?
 - Zijn er richtlijnen?
 - Wanneer en bij wie afbouwen?
 - Wat zijn de basisregels voor het afbouwen van opioïden?
 - Hoe snel kan men afbouwen?
 - Wat gebruikt men best bij het afbouwen: een immediate of modified release preparaat?
 - Wat met fentanyl en buprenorfine transdermale pleisters?
 - Wat als men verschillende opioïden naast elkaar gebruikt?
 - Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?
3. Wat zijn praktische afbouwschema's, aangepast aan de Belgische context?
 - Morfine (modified release)
 - Oxycodon (modified release)
 - Tramadol
 - Fentanyl transdermale pleisters

1. Waarom opioïden afbouwen?

Over de voorbije 10 jaar is de toename in gebruik van opioïden in België enorm. Ongeveer 10% van de bevolking gebruikt minstens één van de volgende middelen voor verschillende redenen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde tendens. Gezien de vele ongewenste effecten van opioïden vormt dit een gevaar voor de volksgezondheid.

In 2017 waren tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters en piritramide goed voor 80% van het totale verbruik van alle, in de apotheek verkochte, terugbetaalde opioïden. De totaal verbruikte hoeveelheid (berekend in miljoen DDD, *defined daily doses*) van deze 5 middelen steeg met 82% in de periode tussen 2006 en 2017. Voornamelijk het verbruik (berekend in miljoen DDD, *defined daily doses*) van tramadol (+ 114%), fentanyl (+ 81%) en oxycodon (+ 248%) kende een zeer sterke toename in die periode, terwijl het gebruik van tilidine (-17%) verminderde en dat van piritramide (+4%) nagenoeg stabiel bleef. Het aantal patiënten dat minstens één van deze middelen gebruikte steeg met 88% tot 1.104.485 verzekerden¹.

De rol van opioïden bij de behandeling van acute pijn en kankerpijn is goed gekend. Deze kennis wordt ten onrechte geëxtrapoleerd naar *chronische niet-kankerpijn*. Onder chronische niet-kankerpijn verstaat men elke pijnlijke conditie die langer dan 3 maanden duurt (persisterend of terugkerend) en niet geassocieerd is met kanker. Dit pijnsyndroom is multifactorieel: biologische, psychologische en sociale factoren spelen een rol in het ontstaan en verloop^{5, 10}.

Redenen om opioïden bij chronische niet-kankerpijn af te bouwen (Eng. *tapering*):

1. Uit een toenemend aantal *systematic reviews* en aanbevelingen blijkt dat er weinig wetenschappelijk bewijs is dat langdurig gebruik van opioïden (inclusief tramadol) meer voordeel biedt dan andere pijnstilling bij chronische niet-kankerpijn^{8, 11, 12}. Er is meer bewijs voor niet-farmacologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, oefentherapie en “*self-management*” (het leren omgaan met pijn)^{7, 11, 12}.

In januari 2021 verschenen, onder impuls van de *European Pain Federation (EFIC)* en in samenwerking en ondersteuning van 9 andere Europese organisaties, aanbevelingen in verband met het gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn. Deze zijn gebaseerd op de meest recente wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen (vanuit systematische reviews van RCT's of van observationele studies) en klinische richtlijnen (onderbouwd door indirecte evidentie, RCT's, case-studies, case-control studies of klinische expertise). De belangrijkste aanbevelingen zijn:

- Optimaliseer eerst de niet-opioïde behandelingen, zoals niet-farmacologische interventies (bv. oefeningen, fysiotherapie, psychologische behandeling) en niet-opioïde analgetica.
- Schrijf geen opioïden voor bij chronische primaire pijnsyndromen (i.e. nociplastische pijn, zoals: migraine, spanningshoofdpijn, prikkelbare darmstoornis of fibromyalgie).
- Opioïden zijn geen eerstekeuzebehandeling voor chronische secundaire pijnsyndromen (i.e. nociceptieve en/of neuropathische pijn). Niet-farmacologische behandelingen of niet-opioïde analgetica dragen de voorkeur weg.
- Een proefbehandeling met opioïden wordt aangeraden als de niet-farmacologische behandelingen en niet-opioïde analgetica niet effectief, niet verdragen, gecontra-indiceerd of niet beschikbaar zijn.

2. Er is toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn, vooral in hoge dosissen schadelijk zijn⁵:

- Het analgetisch effect van opioïden vermindert met de tijd ten gevolge van tolerantie.
- Dit terwijl ze aanleiding kunnen geven tot psychische en fysieke afhankelijkheid (met mogelijks overdoseringen) en opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.

Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (*opioid-induced hyperalgesia of OIH*) is een klinisch syndroom waarbij patiënten die langdurig opioïden nemen, gevoeliger worden voor pijn als gevolg van de opioïd-inname. Klinisch wordt opioïd-geïnduceerde hyperalgesie gekarakteriseerd door:

- een toename in pijnintensiteit over tijd;
- de uitbreiding van de pijn naar een andere locatie dan de oorspronkelijke pijn;
- een toename in pijnsensatie voor externe stimuli.

Voor klinisch onderzoek werden methodes ontwikkeld om hyperalgesie te meten bij patiënten, maar er is tot nog toe geen goede sensorische manier om specifieke opioïd-geïnduceerde hyperalgesie te meten.

- Ook het risico op andere ongewenste effecten stijgt met toenemende dosissen: slaapapnoe, hypogonadisme, seksuele dysfunctie, immunosuppressie, sedatie, euforie, verhoogd risico op vallen, fractures, nausea en braken, obstipatie, darmobstructie, respiratoire depressie, orthostatische hypotensie en verhoogde mortaliteit. Ongeveer 80% van de personen die langdurig opioïden gebruiken voor de behandeling van chronische niet-kankerpijn ervaart op zijn minst één ongewenst effect².
 - Hoewel er geen exacte cut-off waarde kan bepaald worden, stellen verschillende richtlijnen dat bij een dagelijkse inname van meer dan 90 mg orale morfine (of het dosis-equivalent bij andere opioïden) het risico op ongewenste effecten en schade substantieel toeneemt, zonder dat er bijkomend voordeel is^{4, 5, 9}. Dit wil niet zeggen dat er bij lage dosissen geen ongewenste effecten kunnen ontstaan. Het benadrukt eerder dat het geven van hogere dosissen morfine bij een slechte pijncontrole een onjuiste strategie is in de behandeling van chronische niet-kankerpijn.
3. Uit verschillende systematische reviews blijkt dat een patiënt **na de afbouw van het opioïd** niet meer of zelfs minder pijn heeft dan tijdens de behandeling. Het afbouwen verbetert bovendien het algemeen functioneren en de levenskwaliteit.²

4. Een belangrijk probleem is dat heel wat patiënten hun opioïden wensen verder te gebruiken om de vervelende **onttrekkingsverschijnselen** bij het afbouwen ervan te vermijden (zie meer info). Patiënten zijn ook bang voor ongecontroleerde pijn eens de opioïden gestopt zijn. Dit hoeft echter niet het geval te zijn.

Onttrekkingsverschijnselen kunnen heel wat vormen aannemen:

De onttrekkingsverschijnselen zijn:

- Zweten
- Loopneus
- Nausea
- Diarree
- Buikkrampen
- Kippenvel
- Gedilateerde pupillen
- Agitatie, tremoren
- Tachycardie
- Angst
- Anhedonie
- Slapeloosheid
- Hunkeren naar opioïden

2. Hoe bouwt men opioïden af bij chronische niet-kankerpijn?

Zijn er richtlijnen?

Er bestaan geen richtlijnen in België en Nederland.³ In 2016 verscheen vanuit de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) een richtlijn in de Verenigde Staten, gevolgd door een Canadese richtlijn in 2017.^{4, 5} *Australian Prescriber* (2019) en *Red Whale* (2020) publiceerden een overzichtartikel waar afbouwschema's worden voorgesteld om huisartsen te begeleiden in het succesvol afbouwen en stoppen van opioïden bij patiënten met chronische niet-kankerpijn.^{2, 7} Door de heterogeniteit tussen interventies om opioïdengebruik te verminderen en de lage kwaliteit van studies hieromtrent, is het niet mogelijk om de effectiviteit van deze interventies, waaronder protocollen om opioïden af te bouwen, te vergelijken.⁶ Men baseert zich meestal op de opinie van experts. De hieronder voorgestelde afbouwschema's baseren zich op de bovenvermelde richtlijnen, aangepast aan de Belgische realiteit. Zij vormen geen richtlijn, maar bieden een instrument voor de huisarts om opioïden af te bouwen.

Een afbouwschema is steeds afgestemd op de voorkeur van de patiënt en het vooropgestelde doel: gaat men de dosis verminderen of het opioïd volledig stoppen? Afbouwen vraagt tijd en het verloop is moeilijk voorspelbaar gezien de individuele verschillen tussen patiënten.

Wanneer en bij wie afbouwen?

Men dient afbouwen/stoppen te overwegen in volgende situaties⁷:

- Het vooropgestelde doel bij de start van een opioïdenbehandeling, i.e. vermindering van pijn én verbetering van functioneren, is niet bereikt.
- De onderliggende aandoening is niet meer aanwezig (bv. prothese na heuparthrose).
- De voordelen van opioïden wegen niet op tegen de ongewenste effecten.
- Er is een vermoeden dat de medicatie wordt verkocht of gebruikt door andere personen dan de patiënt.
- De patiënt gebruikt dagelijks meer dan 90 mg morfine (of equivalente dosis) zonder specialistische supervisie. Men mag niet vergeten alle opioïden (inclusief tramadol en codeïne) die een persoon per dag inneemt (i.e. tabletten/capsules, siroop, pleisters) op te tellen om aan een totale dagelijkse dosis te komen.¹³
- De patiënt behoort tot volgende hoog-risicogroepen of heeft volgende aandoeningen:
 - **Absolute contra-indicatie voor het gebruik van opioïden:** zwangere vrouwen, slaapapnoe-syndroom.
 - **Verhoogd risico op toxiciteit:** personen > 65 jaar, slaapapnoe-syndroom, nier- en/of leverinsufficiëntie, polyfarmacie (bv. benzodiazepines).
 - **Verhoogd risico op afhankelijkheid/overdosering:** vroegere overdoseringen, voorgeschiedenis van

middelenafhankelijkheid, internering of mentale gezondheidsproblemen.

Men verwijst best door naar een gespecialiseerd centrum indien:

- De patiënt meer dan 300 mg morfine per dag (of equivalente dosissen) gebruikt.
- Bij sterke indicatie van opioïdenafhankelijkheid en misbruik.

Afhankelijkheid wordt gekenmerkt door:

- Tolerantie: men heeft hogere doseringen van een geneesmiddel nodig om hetzelfde gewenste effect te bereiken.
- Onttrekkingsverschijnselen: symptomen ontstaan bij pogingen om de medicatie te verminderen of te stoppen.

Afhankelijkheid werd bij het gebruik van oxycodon al na 1 maand aangetoond in meerdere gevallen. 50% van de patiënten die na 3 maanden nog steeds opioïden nemen, zullen dat na 1 jaar nog doen.⁷

Men dient aan opioïdenafhankelijkheid te denken in de volgende situaties:

- Langdurig gebruik bij chronische niet-kankerpijn.
- Psychiatrische aandoeningen of belangrijke emotionele traumata.
- Persoonlijke en familiale voorgeschiedenis van middelenafhankelijkheid.
- Melding van verloren voorschriften, hogere dosisinname dan afgesproken, vroeger dan verwacht een (dringend) verzoek om een nieuw voorschrift.
- Als de familie zorgen uit i.v.m. het opioïdengebruik.
- Een weigering om het opioïdengebruik te bespreken.
- Shopping voor opioïdenvoorschriften.
- Verminderd sociaal functioneren (i.e. sociale interacties, problemen op het werk).
- Weigering om te worden verwezen naar een specialist om het onderliggende probleem aan te pakken.

Wat zijn de basisregels voor het afbouwen van opioïden?

- **Check de motivatie.** Vóór de afbouw dient men voldoende tijd te nemen om de verwachtingen van de patiënten te exploreren. De beslissing om te stoppen met opioïden moet gedragen worden door de patiënt. De arts heeft een ondersteunende rol door middel van een goede opvolging en een zorgvuldig opgesteld (niet-opioïd) pijnmanagementplan.^{2, 5} Als dit niet zo is, is de kans op succes gering.
- **Werk waar mogelijk multidisciplinair.** Er is aangetoond dat goed gecoördineerde multidisciplinaire samenwerking tussen patiënt, huisarts, apotheker, psycholoog, kinesist en pijnspecialist de ernst van de pijn vermindert en eventuele depressieve klachten verbetert.^{2, 5}
- **Regelmatische opvolging is nodig.** Afhankelijk van de vooruitgang, het optreden van onttrekkingsverschijnselen en de individuele omstandigheden kan het nodig zijn de afbouwsnelheid te vertragen, aan te houden of de afbouw te pauzeren voor een bepaalde tijd.
- **Realistische tussendoelen stellen is van belang.** Afbouwen is succesvol zolang de patiënt vooruitgang maakt, m.a.w. het vooropgestelde tussendoel bereikt (bv. de patiënt heeft de volgende dosisvermindering in het afbouwschema goed verdragen zonder functioneel verlies of zelfs winst). Dit wordt individueel bepaald. Het is van belang te benadrukken dat het niet bereiken van het doel geen falen is, maar deel uitmaakt van het proces en noopt tot een herevaluatie van het afbouwschema. De slaagkans is groter wanneer er, naast professionele ondersteuning, ook steun is van familie en vrienden.
- **Afbouwen vraagt tijd en geduld.** Het volledig stoppen van een opioïd kan voor sommige patiënten onmogelijk zijn, maar elke dosisreductie kan voordelig zijn. Stoppen hoeft dus niet altijd het einddoel te zijn. Als de omstandigheden voor verdere afbouw niet ideaal zijn, kan men het *schema pauzeren en op een later tijdstip hervatten*. Motivatie staat hier centraal.
- **Verwacht onttrekkingsverschijnselen en bereid de patiënt hierop voor.** *Hoe trager men afbouwt, hoe minder, maar ze zijn steeds mogelijk.* Aanpassing van de afbouwsnelheid dient dan overwogen te worden. Zie ook onder “Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?”.
- **Toegenomen pijn en hyperalgesie.** *Afbouw* kan leiden tot een tijdelijke toename in pijn en tot hyperalgesie. Het is van belang dat de huisarts of apotheker benadrukt dat deze symptomen in de meeste gevallen verbeteren over 1 à 2 weken. Het is voornamelijk bij personen die langdurig opioïden gebruiken en een opioïdenafhankelijkheid hebben ontwikkeld, dat ze

soms weken tot maanden kunnen aanhouden.

- **Bij twijfel, vraag het advies van een pijnspecialist.**
- **Gebruik duidelijke afbouwschema's en doseerdozen, in samenwerking tussen arts en apotheker.**

Welke afbouwsnelheid moet men kiezen?

Er is geen goede wetenschappelijke onderbouwing voor de optimale afbouwsnelheid.^{2, 5} Bij voorkeur moet het afbouwen traag genoeg verlopen om onttrekkingsverschijnselen te minimaliseren: des te trager naarmate men het opioïd langer neemt en de gebruikte doses hoger zijn.

Verschillende richtlijnen geven uiteenlopende waarden qua afbouw in tijd en percentage van de dosis die wordt afgebouwd.^{2, 4, 5, 6} Hier baseren we ons voornamelijk op *The Opioid Taper Decision Tool* die gebaseerd is op de *CDC richtlijn* (2016).⁶ In het algemeen spreekt men van de “*slowest taper*”, de “*slower taper*”, de “*faster taper*” en de “*rapid taper*”.

Tabel: Overzicht van de verschillende mogelijke afbouwsnelheden

SLOWEST	SLOWER	FASTER	RAPID
Afbouwschema over jaren	Afbouwschema over maanden tot jaren	Afbouwschema over weken	Afbouwschema over dagen
Verminder met 2 tot 10% van de startdosis <u>elke 4 tot 8 weken</u>	Verminder met 5 tot 20% van de startdosis <u>elke 4 weken</u>	Verminder met 10 tot 20% van de startdosis <u>elke week</u>	Verminder eerst met 20 tot 50% van de startdosis , verminder daarna met 10 tot 20% elke dag
Overweeg dit schema bij patiënten die al jaren op hoge dosissen langwerkende opioïden staan.	<u>Dit is het meest gebruikte afbouwschema.</u>	Men kan dit schema toepassen als de periode van het gebruik van opioïden korter is dan 3 maanden , of, als het doel van een opioïden proefbehandeling (zie + meer info) niet wordt bereikt.	Dit schema kan nodig zijn bij het optreden van ernstige ongewenste effecten, bv. overdosering. Gezien het hoger risico op onttrekkingsverschijnselen, gebeurt dit best onder specialistische supervisie .

Alhoewel het niet het doel is van dit artikel, wat uitleg over de **proefbehandeling met opioïden**. ‘Opioids Aware’, ontwikkeld door *the Royal College of Anaesthetists* in het Verenigd Koninkrijk, stelt als **proefbehandeling** met opioïden bij pijn het volgende voor:

- Bespreek duidelijk welke duidelijke, beoordeelbare pijnreductie en functioneel doel (bv. verbeterde slaap, hervatten van werk, etc.) men wil bereiken bij het opstarten van opioïden.
- Als de pijn continu is, behandel 1 à 2 weken; is de pijn intermitterend, dan moet de proefbehandeling lang genoeg zijn om 2 à 3 episodes van pijn te behandelen.
- Gebruik een kortwerkend preparaat, met vaste dosering van 5 à 10 mg morfine (of equivalent).
- Als een enkele dosis van 20 mg *immediate release* morfine geen pijnreductie geeft, dan zullen opioïden op langere termijn waarschijnlijk geen gunstig effect hebben.
- Evalueer regelmatig, met focus op ongewenste effecten, de afgesproken doelstellingen en de exacte timing van de dosisinname.
- Is er geen of minder dan 30% verbetering, dan zal een langdurige opioïdenbehandeling waarschijnlijk niet effectief zijn.
- Is er een verbetering in pijn, dan moet dit afgewogen worden ten opzichte van de vooropgestelde functionele doelstelling en de ongewenste effecten.
- Men houdt dit zorgvuldig bij in het dossier.

Wat gebruikt men best bij het afbouwen: immediate of modified release preparaten?

De CDC en Canadese richtlijnen stellen: **orale opioïden met normale (*immediate*) afgifte worden best zoveel mogelijk vervangen door (orale) preparaten met verlengde afgifte (*modified release*, MR)** in een vast doseringsschema, omdat dit de doseringen vermindert tot 1 à 2 maal per dag, evenals de psychologische focus.⁵ Patiënten kunnen hier weigerachtig tegenover staan, want kortwerkende opioïden geven een sneller effect en geven daardoor een gevoel van controle over de ervaren pijn. Het (onregelmatig) gebruik van kortwerkende opioïden geeft continue schommelingen van de plasmawaarden waardoor ze meer onttrekkingsverschijnselen geven en het afbouwproces vertragen.⁵

Preparaten met normale afgifte **kunnen wel overwogen worden op het einde van een afbouwschema** wanneer de *modified release* preparaten op hun laagst beschikbare dosis worden gebruikt, maar de stap naar volledig stoppen voor de patiënt te groot is. MR tabletten zijn immers niet deelbaar.

In de schema's die in dit Folia-artikel worden aangeboden, werd bij consensus en in overeenkomst met de CDC en Canadese richtlijnen beslist om bij de afbouw over te schakelen naar *modified release* (MR) preparaten omwille van de beheersbaarheid. De inname wordt op die manier beperkt tot 2 giften om de 12 uur, wat de afbouw minder complex maakt en minder fluctuaties in de plasmaspiegel geeft. De kans op een eventueel "flash" effect (een kortstondig gevoel van genot dat de patiënt soms ervaart kort na de inname van het opioïd) wordt hierdoor verminderd. Er bestaat voorlopig weinig wetenschappelijke onderbouwing voor het wisselen van normale naar verlengde afgifte. De vermelde richtlijnen baseren zich op expert opinies, maar opinies kunnen verschillen.⁵

In de recent verschenen "Handreiking afbouw opioïden" van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) (maart 2021) worden zowel afbouwschema's aangeboden voor opioïdpreparaten met normale (IR) en verlengde afgifte (MR). De keuze tussen die twee wordt bepaald door de reden van afbouwen, de aan- of afwezigheid van pijn, de dosis en duur van het gebruik, eventuele comorbiditeit en de voorkeur van de patiënt.¹⁴

Wat met fentanyl en buprenorfine transdermale pleisters?

Fentanyl pleisters

Bij het afbouwen van fentanyl bouwt men best af tot de laagst beschikbare sterkte, zijnde 12,5 µg/uur. Er zijn in België voldoende verschillende commerciële preparaten beschikbaar om een *slower taper* methode te kunnen toepassen, waarbij men per stap tussen de 5 à 20% kan afbouwen.

Eens de laagste pleisterdosis (12,5 µg/uur) bereikt is, kan men overschakelen via een opioïdrotatie naar een oraal *modified release* opioïdenpreparaat, bv. oxycodon. Voor een concreet afbouwschema, zie fentanyl transdermale pleisters. Men kan voor opioïdrotatie gebruik maken van de equivalentielijst (**Tabellen 8a en 8b in het Repertorium**), eventueel met advies van een pijnspecialist.

Buprenorfine pleisters

Voor de afbouw van buprenorfine pleisters ligt de situatie moeilijker. Als men de *slower taper* methode wil toepassen, zijn er geen tussenliggende commerciële combinaties voorhanden om de dosisreductie per stap tussen de 5 à 20% te houden (bv. tussen 70 en 52,5 µg/1u en tussen 52,5 en 35 µg/1u). In het buitenland zijn er pleisters met gereguleerde afgifte voor 7 dagen beschikbaar in lagere dosissen (5, 10, 15 en 20 µg/u), wat de afbouw volgens een *slower taper* methode wel mogelijk zou maken. **Dit is dus niet het geval in België. Daarom is het BCFI van oordeel dat de afbouw van buprenorfine pleisters beter gebeurt via een pijnspecialist, waar betere opvolging mogelijk is, en niet op eerste lijn.**

In de praktijk van de palliatieve zorg en in sommige pijnklinieken worden de pleisters soms *off-label* verknipt, om zo geleidelijke tussenstappen (in opbouw, maar ook in afbouw) mogelijk te maken. De SKP's en richtlijnen raden dit echter af. Zie verder onder **"+ meer info"**.

Het roteren van een buprenorfinepleister naar een oraal *modified release* preparaat, is (gezien de hogere dosissen) niet zonder risico, waardoor dit beter begeleid wordt door een specialist.

De huidige buprenorfine- en fentanylpleisters zijn matrixpleisters, waardoor galenisch gezien, verknippen mogelijk is (in tegenstelling tot pleisters van het reservoir-type).¹⁴

In de "Handreiking afbouw opioïden" van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM maart 2021) wordt vermeld dat buprenorfine- en fentanylpleisters kunnen verknipt worden om geleidelijk af te bouwen. Ook het IVM meldt dat wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt. In Nederland zijn echter lager gedoseerde preparaten beschikbaar met tussenliggende concentraties. Men zou in België pleisters in 4 of in 8 moeten verknippen om geleidelijke afbouw mogelijk te maken, waarbij exacte dosering niet meer kan gegarandeerd worden. Er is bovendien onduidelijkheid over wat men moet doen met de resterende delen van de pleister. Mag men die bewaren om opnieuw te gebruiken (en zo ja, waar en hoe lang) of moeten ze weggegooid worden?

Als het verknippen toch gebeurt zit men in een grijze zone, zowel medico-legaal (off-label) als medisch (risico's, garantie van correcte dosering?).

Omwille van de verschillende onduidelijkheden en het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing werd daarom bij consensus beslist om het verknippen van de pleisters niet aan te bevelen, en voor de afbouw van buprenorfinepleisters te verwijzen naar een pijnspecialist. Voor de afbouw van fentanyl wordt een schema aangereikt, waar men bij de lagere dosissen een opioïdrotatie uitvoert (zie Fentanyl transdermale pleisters).

Wat als men verschillende opioïden naast elkaar gebruikt?

Als de patiënt **verschillende opioïden** naast elkaar neemt, kan men **elk opioïd apart afbouwen of** kan men **switchen naar één oraal modified release preparaat**. Het is in dit laatste geval van belang de totale dagelijkse morfine-equivalente dosis te berekenen, gebruik makend van de opioïdrotatietabellen (bv. zie Repertorium: **Tabellen 8a en 8b**). Het voordeel is dat de doseringsschema's vereenvoudigd worden. Wat men kiest, wordt bepaald door de ervaring en voorkeur van de patiënt: zo kan men eerst dat opioïd afbouwen waar de patiënt het minst voordeel bij ervaart. Dit kan gemakkelijker afgebouwd worden en een angstigere patiënt vertrouwen geven in de goede afloop ervan.⁵

Wat te doen als er onttrekkingsverschijnselen optreden?

Gedurende de afbouw kunnen onttrekkingsverschijnselen ontstaan of een tijdelijke toename van de pijn. Meestal verdwijnen de onttrekkingsverschijnselen binnen 1 tot 2 weken, maar bij langdurig (meerdere maanden tot jaren) gebruik kunnen ze soms weken tot maanden aanhouden.² Eventueel kan paracetamol of een NSAID kortstondig toegevoegd (of de dosis ervan verhoogd) worden als niet-opioïd. Indien een afbouwstap niet wordt verdragen, pauzeert men best op de vorige dosis van het afbouwschema tot de patiënt weer klaar is om af te bouwen. Eventueel aan een trager tempo. **Men mag zeker niet de opioïden terug opbouwen boven de vorige stap.**

Het gebruik van bijkomende medicatie voor het optreden van ernstigere onttrekkingsverschijnselen kan in sommige gevallen nodig zijn.

Clonidine (Catapressan®, zie Repertorium 1.1.2.), 0,15 tot 0,60 mg/dag in 2 à 3 doses peroraal, vermindert de onttrekkingsverschijnselen door de sympathische activiteit te verminderen (*off-label*). Het heeft ook een analgetische werking.² De voornaamste bijwerkingen zijn sedatie, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie en *rebound*-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling. Is dit niet voldoende, dan dient het advies van een pijnspecialist te worden gevraagd. In een gespecialiseerde setting worden soms ook tijdelijk laag-gedoseerde anxiolytica of antipsychotica gebruikt in de laatste afbouwstap.

3. Wat zijn praktische afbouwschema's, aangepast aan de Belgische context?

Als men bovenstaande afbouwschema's probeert toe te passen binnen de Belgische context (situatie maart 2021), wordt men snel geconfronteerd met het feit dat niet voor elke doseringsstap in de schema's een commercieel *modified release* preparaat in België beschikbaar is, wat het afbouwen volgens de beschikbare richtlijnen bemoeilijkt.

Om toch een concreet werkinstrument voor de arts en apotheker aan te bieden, worden hier enkele vereenvoudigde schema's voorgesteld die deze richtlijnen zo veel mogelijk benaderen, i.e. voor morfine MR, oxycodon MR, tramadol MR en fentanyl TD. Ze werden gereviseerd door verschillende pijnexperten in België. Zij vormen een houvast, maar zijn geen richtlijn.

Gebruiksaanwijzing bij de tabellen:

- Zoek in de derde kolom de dagelijkse dosis die de patiënt momenteel neemt; dit is het startpunt van zijn/haar afbouwschema.
- In de tussenstappen is ernaar gestreefd de **dosisreducties zoveel mogelijk binnen de grens van 5 tot 20%** te houden, zoals in het *slower taper* systeem.
- Er is gekozen om **enkel modified release** preparaten te gebruiken tijdens de afbouw. Zoals hoger vermeld, kan dit ook anders, maar het maakt de afbouw complexer.
- Er werd voor de orale vormen **gewerkt met een dosering in 2 giften per dag**, zodat de dosis over 24 uur zo gelijk mogelijk is en er minder fluctuaties in de plasmaspiegel zijn. Uitzondering hierop is tramadol: er bestaat een preparaat dat 1 maal per 24 uur kan ingenomen worden (Tramium®). Om de dosisreductie binnen de 5 à 20% te houden, kan dit preparaat gebruikt worden of dient men bij sommige tussenstappen een verschillende dosis te geven 's ochtends en 's avonds. Er wordt dan geopteerd om de hoogste dosering 's avonds te gebruiken, om een optimale nachtrust te kunnen garanderen.
- **Elke situatie dient individueel beoordeeld te worden.** Tussenstappen kunnen al dan niet overgeslagen worden, maar de dosisreductie wordt dan wel meer dan 20%. Er kan gepauzeerd worden. Het is belangrijk elke stap grondig met de patiënt door te nemen. Het combineren van een *modified release* preparaat en een *immediate release* preparaat is af te raden.
- Gezien de complexiteit wordt aangeraden dat de arts en de apotheker overleggen en **weekmedicatieboxen** gebruiken. Dit laat ook toe het aantal beschikbare tabletten zo efficiënt mogelijk te gebruiken en de kostprijs te drukken.
- **Bij de modified release preparaten van morfine** zijn er geen preparaten van 5 mg beschikbaar. Dit maakt geleidelijke reductie bij lagere doseringen moeilijker. Er is daarom gekozen om **vanaf 80 mg morfine een opioïdrotatie door te voeren naar oxycodon MR**, omdat daarbij meerdere *modified release* doseringen mogelijk zijn, waardoor de 5 à 20 % reductie kan aangehouden worden.
- **Fentanyl transdermale pleisters** worden geroteerd **naar oxycodon MR, eens de laagste dosering in pleistervorm bereikt is** (zie hoger).
- Om de stap van 2x 5 mg naar 5 mg oxycodon MR mogelijk te maken, **wordt het doseringsinterval van 12 u naar 24 u vergroot. Eventueel zijn hier tussenstappen mogelijk:** 5 mg oxycodon MR om de 14 uur, 16 uur, 18 uur, 20 uur, 22 uur. De duur van deze tussenstappen kan met de patiënt besproken worden. **Eens men naar minder dan 5 mg oxycodon MR over 24 uur zou afbouwen, kan gestopt worden met het preparaat.** Voldoende opvolging is hier nodig, want de stap naar het volledig stoppen kan psychologisch moeilijk zijn.

Morfine MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Morfine MR (PO)	200	08:00 20:00	100 100	
4 weken		180	08:00 20:00	60 + 30 60 + 30	
4 weken		160	08:00 20:00	60 + 10 + 10 60 + 10 + 10	
4 weken		140	08:00 20:00	60 + 10 60 + 10	
4 weken		120	08:00 20:00	60 60	
4 weken		100	08:00 20:00	30 + 10 + 10 30 + 10 + 10	
4 weken		80	08:00 20:00	30 + 10 30 + 10	
4 weken	Oxycodon MR (PO)*	50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	50 mg/d oxycodon komt overeen met 75 mg/d morfine
4 weken		40	08:00 20:00	20 20	
4 weken		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 weken		20	08:00 20:00	10 10	

4 weken		10	08:00 20:00	5 5	
4 weken		5	08:00	5	
* Er wordt geroteerd naar oxycodon omdat er bij dit preparaat meer commercieel beschikbare preparaten zijn die kleinere tussenstappen mogelijk maken. Men kan evenwel verder met morfine MR preparaten afbouwen, maar de 5-20% dosisreductie zal niet kunnen gehandhaafd worden, bv. bij de overgang van 80 naar 60 mg morfine MR.					

Oxycodon MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Oxycodon MR (PO)	100	08:00 20:00	40 + 10 40 + 10	
4 weken		90	08:00 20:00	40 + 5 40 + 5	
4 weken		80	08:00 20:00	40 40	
4 weken		70	08:00 20:00	20 + 10 + 5 20 + 10 + 5	
4 weken		60	08:00 20:00	20 + 10 20 + 10	
4 weken		50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	
4 weken		40	08:00 20:00	20 20	
4 weken		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 weken		20	08:00 20:00	10 10	
4 weken		10	08:00 20:00	5 5	
4 weken		5	08:00	5	

Tramadol MR (modified release)

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/24 uur)	Tijdstip inname (2x/dag)	Commercieel beschikbare preparaten (mg/tablet)	Opmerkingen
	Tramadol MR (PO)	400	08:00 20:00	200 200	Alternatief: Tramium® capsules 2x200 mg 1x/dag
4 weken		350	08:00 20:00	150 200	Alternatief: Tramium® capsules 150+200 mg 1x/dag
4 weken		300	08:00 20:00	150 150	Alternatief: Tramium® capsules 2x150 mg 1x/dag
4 weken		250	08:00 20:00	100 150	Alternatief : Tramium® capsules 100+150mg 1x/d

4 weken		200	08:00 20:00	100 100	Alternatief: Tramium® capsules 200 mg 1x/dag
4 weken		150	08:00 20:00	50 100	Alternatief : Tramium® capsules 150 mg 1x/d
4 weken		100	08:00 20:00	50 50	Alternatief: Tramium® capsules 100 mg 1x/dag
4 weken		50	20:00	50	

Fentanyl transdermale pleisters

Periodiciteit	Preparaat	Dosis (mg/72 uur)	Tijdstip inname (TD om de 72u, PO 2x/d)	Commercieel beschikbare preparaten (µg/u)	Opmerkingen
4 weken	Fentanyl (TD)	100	08:00	100	
4 weken		87.5	08:00	75 + 12,5	
4 weken		75	08:00	75	
4 weken		62.5	08:00	50 + 12,5	
4 weken		50	08:00	50	
4 weken		37.5	08:00	25 + 12,5	
4 weken		25	08:00	25	
4 weken		12.5	08:00	12,5	
4 weken	Oxycodon MR (PO)	20	08:00 20.00	10 10	Fentanyl 12,5 µg/u komt overeen met 20 mg Oxycodon MR
4 weken		10	08:00 20.00	5 5	
4 weken		5	08:00	5	

Bronnen

- 1 RIZIV juryrapport. Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6 december 2018. Bron: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf
- 2 NPS Medicinewise. 5 steps to tapering opioids for patients with chronic non-cancer pain. January 2020. Bron: <https://www.nps.org.au/news/5-steps-to-tapering-opioids>
- 3 Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Opioïden – voorschrijvers en apothekers. E-learning. Laatste geraadpleegd: 27 oktober 2020.
- 4 Dowell D et al. CDC Guideline for Prescribing opioids for chronic pain – United States 2016. JAMA 2016; 315(15): 1624-1645. DOI: 10.1001/jama.2016.1464
- 5 Murphy L et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: evidence, practical advice and frequently asked questions. CPJ/RCP March/april 2018, vol 151, no. 2. DOI: 10.1177/1715163518754918
- 6 Frank JW et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy, a systematic review. Ann Intern Med 2017; 167:181-191. DOI: 10.7326/M17-0598
- 7 Red Whale. Chronic pain: opiates. Bron: www.gpcpd.com (laatst geraadpleegd op 4 januari 2021)
- 8 Stannard C. Where now for opioids in chronic pain. Drugs and Therapeutics bulletin 2018; 56 (10): 118-22
- 9 Busse JW et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017; 189: E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363
- 10 World Health Organisation. ICD-11. Bron: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053> (laatst geraadpleegd op 31 maart 2021).
- 11 Häuser W et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain 2021; 00: 1-20. DOI: 10.1002/ejp.1736
- 12 Krceviski-Škvarc N et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 2: special situations. Eur J Pain.

2021;00:1-17. DOI: 10.1002/ejp.1744 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)

13 Darnall BD et al. International Stakeholder Community of Pain Experts and Leaders Call for an Urgent Action on Forced Opioid Tapering. *Pain Med* 2019;20 (3): 429-433. DOI: 10.1093/pm/pny228.

14 Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Handreiking afbouw opioïden. IVM, maart 2021. Bron <https://www.medicijngebruik.nl/over-ivm/nieuws/4650/handreiking-zorgverleners-voor-afbouw-opioïden-beschikbaar> (laatst geraadpleegd op 03 juni 2021)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.