



8. Pijn en koorts

- 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding
- 8.2. Analgetica - antipyretica
- 8.3. Opioïden
- 8.4. Opioïdantagonisten

De NSAID's worden besproken in 9.1.

8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding

Plaatsbepaling

- *Koorts*
 - Koorts op zich hoeft niet noodzakelijk behandeld te worden. Dit geldt ook bij kinderen.
 - Antipyretica hebben geen effect op het optreden of het verloop van koortsstuipen [*zie Folia september 2015 en Folia december 2018*].
 - Paracetamol (*zie 8.2.1.*) en ibuprofen (*zie 9.1.*) zijn even doeltreffend bij koorts, maar paracetamol heeft een beter veiligheidsprofiel. Paracetamol oraal (*zie 8.2.1.*) heeft een zeer gunstige risicobatenverhouding bij koorts.
 - Bij kinderen met koorts en risico op dehydratie (ten gevolge van braken of diarree, vaak voorkomende symptomen bij kinderen met koorts) worden anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen best vermeden vanwege het risico op acuut nierfalen (*zie Folia mei 2018*). Indien ibuprofen gebruikt wordt bij een kind moet speciale aandacht worden besteed aan een goede hydratatie.
 - Ibuprofen, en mogelijk ook andere NSAID's, kunnen de symptomen van een onderliggende infectie maskeren, bijvoorbeeld in de context van een "community acquired" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella (*zie Folia juli 2020*).
 - Paracetamol en ibuprofen combineren of alternerend geven, heeft een iets sterker antipyretisch effect dan paracetamol alleen, maar het verschil lijkt niet klinisch relevant.
 - Acetylsalicylzuur (*zie 8.2.2.*) heeft slechts een heel beperkte plaats in de behandeling van koorts vanwege de ongewenste effecten. Het zou daarenboven het risico van optreden van het (zeer zeldzame) syndroom van Reye verhogen bij kinderen met virale infecties (influenza, varicella). Het gebruik van acetylsalicylzuur bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt daarom afgeraden.
 - Metamizol heeft een antipyretische werking maar is geen eerste keuze bij koorts, onder andere wegens de ongewenste effecten.
- *Pijn*
 - Pijn wordt op verschillende manieren ingedeeld.
 - Op basis van het onderliggende mechanisme:
 - nociceptief (pijn die ontstaat door schade of risico op schade van niet-neurologisch weefsel en wordt veroorzaakt door een activatie van de nociceptoren). Indien ter hoogte van de huid, botten, spieren of tussenliggend weefsel, is dit *somatische pijn*; indien ter hoogte van de holle organen zoals de maag, de darmen, het hart en de urineleiders, spreekt men van *viscerale pijn*.
 - neuropathisch (door beschadiging of ziekte van het somatosensorisch zenuwstelsel).
 - nociplastisch (door veranderingen in nociceptieve processen zonder dat er - nog - bewijs is van actuele schade van weefsel of zonder bewijs van schade of ziekte van het zenuwstelsel).
 - Op basis van tijdsduur: acute pijn (minder dan 3 maanden) vs. chronische pijn (langer dan 3 maanden).



- Op basis van de aandoening (b.v. kankerpijn vs. niet-kankerpijn, inflammatoire vs. mechanische pijn).
- *Acute nociceptieve somatische pijn*
 - Bij acute pijn tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling; dit voor het comfort van de patiënt maar ook om de evolutie naar chronische pijn te voorkomen.
 - Paracetamol (zie 8.2.1.) wordt bij acute nociceptieve somatische pijn als eerste stap gegeven vanwege de gunstige risico-batenverhouding.
 - Acetylsalicylzuur: de juiste plaats van acetylsalicylzuur (zie 8.2.2.) bij acute pijn is onduidelijk: de risico-batenverhouding is vrij ongunstig en een eventuele meerwaarde ten opzichte van paracetamol is niet bewezen.
 - NSAID's: indien de eerste stap onvoldoende is, is de volgende stap kortdurend een NSAID (zie 9.1.); indien een laag gedoseerd NSAID onvoldoende lijkt kan men de dosis verhogen of combineren met paracetamol.
 - Metamizol is een reservemiddel in de behandeling van pijn (en koorts). Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar. Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, niersteenkoliëk, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.
 - Opiïde analgetica (zie 8.3.) zijn slechts geïndiceerd als de pijn onvoldoende reageert op de niet-opiïde analgetica. Ze mogen slechts kortdurend worden gebruikt. Men voegt eerst een zwakwerkend opioïd toe, zoals codeïne of tramadol, ofwel vervangt men het niet-opioïd door het zwak opioïd. Slechts in laatste instantie gebruikt men een sterkwerkend opioïd.
 - In principe zijn vaste associaties te vermijden bij acute pijn: de meerwaarde is zelden bewezen en bij ongewenste effecten is vaak onduidelijk wat er aan de basis ligt.
 - Bij musculoskeletale en traumatische pijn (andere dan lage rugpijn - zie hieronder) hebben niet-medicamenteuze maatregelen of lokale NSAID's de voorkeur boven orale geneesmiddelen. Indien de pijn niet te hevig is en systemische behandeling nodig is, heeft paracetamol als pijnstiller een gunstige risico-batenverhouding. Bij de meeste vormen van musculoskeletale en traumatische acute pijn is het niet bewezen dat opioïden een sterkere pijnstilling geven dan orale NSAID's.
 - Voor *niet-gecompliceerde acute lage rugpijn* ligt de nadruk op niet-medicamenteuze behandeling: de patiënt geruststellen en aanmoedigen tot bewegen. Medicamenteuze behandeling wordt slechts aanbevolen als tweede stap. Voor acute lage rugpijn met of zonder radicaire pijn stellen de meeste richtlijnen orale NSAID's voor wanneer paracetamol onvoldoende effect heeft, waarbij rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten en het profiel van de patiënt. De plaats van opioïden bij de behandeling van lage rugpijn is beperkt [zie *Folia februari 2018 en Folia februari 2019*].
 - Bij pijn door acute artritis zijn rust en NSAID's aangewezen.
 - In verband met *acute jicht*, zie 9.3..
 - Bij *acute spanningshoofdpijn* blijken paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's werkzaam. Paracetamol heeft de beste risico-batenverhouding
 - In verband met *migraine*, zie 10.9..
- De aanpak van *acute nociceptieve viscerale pijn* is niet goed onderbouwd, met uitzondering van NSAID's bij nierkoliëken en opioïden bij ernstige abdominale pijn zoals darmkoliëken. Ook bij galblaaskoliëken worden op basis van enkele studies NSAID's aangeraden. Voor darmkoliëken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gegeven (zie 3.2.).
- *Acute neuropathische pijn* zoals ischias heeft vaak inflammatoire pijncomponenten die reageren op de behandeling die wordt ingezet bij acute nociceptieve somatische pijn.
- *Chronische nociceptieve pijn*
 - Bij chronische pijn zijn precieze diagnosestelling, grondige bio-psychosociale evaluatie, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluatie noodzakelijk. Medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en moet geïntegreerd worden in een multidisciplinaire



aanpak.

- Bij chronische pijn is gebruik van pijnstillers volgens een vast tijdschema te verkiezen: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt. Ook hier gebruikt men zo mogelijk eerst paracetamol, tot 3 à 4 x 1 g per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<math>< 50\text{ kg}</math>), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011 en Folia april 2015*]. Daarna volgt men dezelfde stappen als bij acute nociceptieve somatische pijn.
- In principe zijn vaste associaties te vermijden wegens een grotere kans op ongewenste effecten en meer risico bij intoxicaties.
- Chronisch gebruik van analgetica geeft waarschijnlijk geen aanleiding tot nefropathie, maar voorzichtigheid blijft geboden, in het bijzonder bij hogere dosissen.
- Er is een erg beperkte plaats voor het gebruik van krachtige opioïden (zie 8.3.) voor *chronische pijn bij niet-oncologische patiënten* [zie *Folia september 2016*]. De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen (meer dan 3 maanden) ontbreekt. Een grondig bio-psychosociaal bilan, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn hier noodzakelijk. Zeker bij patiënten met antecedenten van middelenafhankelijkheid, psychische comorbiditeit of alcoholisme zal men zeer terughoudend zijn op zich.
- In verband met *chronische artritis*, zie 9.2.. De aanpak berust op verschillende soorten geneesmiddelen: DMARD's, analgetica en NSAID's, en corticosteroïden. Corticosteroïden kunnen gebruikt worden om een snelle controle van acute opstoten te bekomen. Ze hebben een snel effect op de ontsteking en de zwelling van het gewricht, maar zijn geen behandeling voor de pijn op zich.
- In verband met *chronische pijn bij artrose*, zie 9.4..
- Bij de behandeling van *chronische lage rugpijn* hebben NSAID's en opioïden slechts een heel beperkte plaats, rekening houdend met hun ongewenste effecten en onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik ervan de controle van chronische pijn en het functioneren op lange termijn verbetert [zie *Folia februari 2018*].
- *Chronische neuropathische pijn*
 - Bepaalde antidepressiva (amitriptyline en duloxetine, zie 10.3.) en bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine en pregabaline, zie 10.7.) worden gebruikt [zie *Transparantiefiche "Aanpak van neuropathische pijn"*]. Wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft bij pijnlijke diabetische neuropathie, lijkt de combinatie van een antidepressivum met een anti-epilepticum een sterkere pijnstilling te geven (zie *Folia januari 2023*). Gabapentine en pregabaline worden soms off-label gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; in deze indicaties hebben ze een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018*].
 - Tramadol heeft geen gunstige risico-batenverhouding in de behandeling van chronische neuropathische pijn.
 - De plaats van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [zie *Folia december 2019*]. Deze producten zijn geen eerste keuze.
- *Nociplastische pijn*:
 - De behandeling van dit type pijn vraagt een multidisciplinaire aanpak, met periodieke evaluaties, waarbij er sterke focus is op het functioneren van de patiënt. Deze aanpak omvat o.a. een bio-psychosociale evaluatie en psychologische begeleiding.
 - De medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering. Opioïden hebben geen plaats bij de aanpak van nociplastische pijn.
- *Chronische hoofdpijn*
 - Hoofdpijn door medicatieovergebruik (of "medicatie-afhankelijke hoofdpijn"): langdurig en te frequent gebruik van antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met bv coffeïne) bij patiënten met frequente migraine of spanningshoofdpijn, kan hoofdpijn veroorzaken te wijten aan deze geneesmiddelen. Dit type hoofdpijn ontwikkelt zich sneller met antimigrainemiddelen dan met analgetica [zie 10.9.1.,



Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij migraine" en Folia februari 2006].

- Voor acute opstoten worden paracetamol, acetylsalicylzuur en/of NSAID voorgesteld.
- Bij frequente spanningshoofdpijn kan profylactische behandeling worden overwogen. In sommige studies werden positieve resultaten gemeld met amitriptyline en mirtazapine, en in mindere mate met venlafaxine.
- Bij frequente migraine-aanvallen is het nut van medicamenteuze profylaxe voor verschillende geneesmiddelen bewezen (zie 10.9.2.).
- *Pijnbestrijding bij palliatieve zorg*
 - **Meer informatie over de verschillende aspecten van de palliatieve zorg is te vinden op Pallialine.be**
 - In het kader van de palliatieve zorg is adequate pijnstilling cruciaal, maar slechts één facet van de symptoomcontrole.
 - De pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie voorziet een aantal stappen voor de pijnstilling in de palliatieve zorg. De onderbouwing van deze pijnladder is heel beperkt.
 - Eerste stap: een niet-opioïde pijnstiller zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.
 - Tweede stap: toevoegen van of overschakelen naar een zwakwerkend opioïd zoals codeïne of tramadol.
 - Derde stap: toevoegen van of overschakelen naar een sterkwerkend opioïd oraal of transdermaal.
 - Vierde stap: parenterale toediening van een krachtig opioïd via subcutane pijnpomp, intraveneus, eventueel epiduraal of intrathecaal, met behoud van paracetamol of een NSAID.
 - Morfine: drinkbare morfine-oplossing of -siroop, om de 4 uur te nemen, bestaat als specialiteit (zie 8.3.1.), en kan ook worden voorgeschreven als magistrale bereiding (die afgeschermd van het licht zeker 1 maand bewaard kan worden), bv. als volgt:
 - R/ Siroop met vijf milligram* morfinehydrochloride/5 ml TMF, DT x ml
 - (* vijf milligram tot vijftientig milligram/5ml)
 - of
 - R/ Oplossing met twintig milligram morfinehydrochloride/ml TMF, DT x ml
 - Morfine als vast, oraal preparaat met normale afgifte kan om de 4 uur gegeven worden.
 - De dosis morfine wordt opgedreven in functie van de noden, trapsgewijs met 25% of meer.
 - Na het vinden van de dosis morfine die voldoende pijnstilling geeft, zal men meestal overschakelen naar een oraal morfinepreparaat met verlengde afgifte [zie Tabel 8a.].
 - Wanneer orale inname moeilijk is, kan morfine parenteraal worden gegeven, bv. in subcutaan infuus via pijnpomp, waarbij meestal gestart wordt met de helft van de orale dosis. Ook pleisters op basis van buprenorfine of van fentanyl kunnen gebruikt worden. Ze hebben echter bij palliatieve zorg slechts een beperkte plaats wanneer snelle aanpassing van de dosis noodzakelijk is (zie 8.3.).
 - In verband met *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen en in verband met opioïdrotatie, zie 8.3..
 - Bij chronisch gebruik van opioïden dient rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten (zie 8.3.), en associëren van een laxativum is de regel; dikwijls is ook een anti-emeticum aangewezen.
 - Bij neuropathische pijn wordt dikwijls gebruik gemaakt van bepaalde anti-epileptica of antidepressiva (zie hoger); bij neuropathische pijn door tumorale compressie en oedeem gebruikt men corticosteroïden. Bij moeilijk behandelbare neuropathische pijn wordt soms esketamine gebruikt (indicatie niet in de SKP, zie 18.1.1.) al dan niet gecombineerd met morfine in een spuitpomp; dit gebruik is controversieel en men moet rekening houden met de ongewenste effecten (o.a. hallucinaties).
 - Botpijnen door metastasen reageren vaak slecht op opioïden. NSAID's en corticosteroïden worden soms gebruikt bij dit type pijn voor hun pijnstillend effect.
 - Bij dyspneu tonen oraal of parenteraal toegediende opioïden een gunstig effect (evidentie van lage kwaliteit).
- Bij patiënten met chronische pijn kunnen bepaalde pijnstillers terugbetaald worden via hoofdstuk IV (a priori controle, categorie b, levenslang geldig).



- In magistrale bereiding worden acetylsalicylzuur, paracetamol, codeïne, codeïnefosfaat en coffeïne, onderling geassocieerd of afzonderlijk voorgeschreven, vergoed voor behandeling van chronische pijn, mits toelating van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling.

8.2. Niet-opioïde analgetica - Antipyretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

- paracetamol
- acetylsalicylzuur
- metamizol
- nefopam
- combinatiepreparaten.

De NSAID's worden besproken in 9.1.

8.2.1. Paracetamol

Paracetamol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, maar geen anti-inflammatoir effect.

Nota

Voor de verpakkingen die meer dan 10,05 g paracetamol bevatten, moet er een medisch voorschrift zijn, of een schriftelijke aanvraag van de patiënt (zie *Inl.2.2.*).

Plaatsbepaling

- *Zie 8.1.*
- Omwille van zijn goede tolerantie en gunstig veiligheidsprofiel heeft paracetamol een gunstige risicobatenverhouding bij de symptomatische aanpak van pijn en koorts, zeker bij kinderen, zwangeren en ouderen.
- Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (*zie 9.4.*), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen te vermijden. Afhankelijk van het profiel van de patiënt worden doses van 2 à 4 g paracetamol per dag in vast schema aangeraden. Een aantal studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016 en Folia februari 2018*]. Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's of opioïden lijkt echter zeer risicovol, zeker als het gaat om oudere patiënten.
- Het associëren van codeïne of tramadol met paracetamol (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.

Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP, maar paracetamol wordt op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "veilig" bij levercirrose beoordeeld).

Ongewenste effecten

- Zelden irritatie van de gastro-intestinale tractus, wat een voordeel is ten opzichte van de NSAID's.
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, dikwijls pas 24 à 48 uur na massale ingestie. **Omwille van het initieel vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vergt elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname.** Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden



gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g) (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen”). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/kg. Indien uit meting van de plasmaconcentratie van paracetamol blijkt dat het gevaar op hepatotoxiciteit reëel is, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven (zie *Inl.7.1. en 20.1.1.7*).

- Er zijn geen argumenten voor een causaal verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat gesuggereerd werd in observationeel onderzoek.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende *risicopatiënten*: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011*].
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden.
- In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [zie *Folia februari 2018*].
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in *over the counter* (OTC) en zowel in mono- als combinatiepreparaten.
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie [zie *Folia februari 2018*].
- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen.
- Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordelen in termen van snelheid van werking of doeltreffendheid.
- De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering [zie *Folia februari 2018*].
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).

8.2.2. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, en in hoge doses een anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

- Zie 8.1.
- Acetylsalicylzuur heeft slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn (zie 8.1); bij acute migraine zijn er enkele studies met gunstig effect (zie 10.9.1).
- Laagedoseerd acetylsalicylzuur wordt als antiaggregans in de cardiovasculaire preventie als eerste keuze beschouwd. Preparaten met uitsluitend cardiovasculaire preventie als indicatie worden vermeld in 2.1.1.1.
- Voor een anti-inflammatoir effect zijn hoge doses acetylsalicylzuur noodzakelijk; dit is zelden geïndiceerd en de niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.
- Acetylsalicylzuur wordt in lage dosis ook gebruikt bij een hoog risico op pre-eclampsie (indicatie niet



vermeld in de SKP) (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.
- Ontsteking (hoge doses).
- Cardiovasculaire preventie (lage doses); acute fase van myocardinfarct en cerebrovasculair accident en instabiele angor (zie 2.1.1.1.).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis) van gastro-duodenaal ulcus.
- Kinderen onder 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge dosis) (SKP).

Ongewenste effecten

- Verhoogd risico van bloedingen door een systemisch effect, ongeacht de toedieningsvorm of de dosis. Oudere studies suggereren dat het lokaal etsend effect op de maag kan worden gecorrigeerd door een opgeloste of maagsapresistente vorm te gebruiken. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij risicopatiënten (zie 3.1.).
- Bij gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur in eender welke vorm (ook bij parenterale toediening) is er eveneens risico van gastro-intestinale letsels ten gevolge van de prostaglandineremming, zoals dit met de NSAID's wordt gezien.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij het syndroom van Widal (gekenmerkt door triade astma, neuspoliepen en overgevoeligheid voor NSAID's); er is kruisovergevoeligheid met NSAID's.
- Langdurige remming van de plaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie (zie 2.1.1.1.), maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en dit soms reeds na een éénmalige dosis.
- Bij hoge doses: oorsuizen.
- Bij acute overdosering (meestal met doses hoger dan 10 g bij volwassenen): convulsies, respiratoire depressie met metabole acidose, koorts, verwardheid en coma.
- Mogelijk risico van syndroom van Reye [zie *Folia maart 2003* en *Folia september 2003*].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
 - Inname van acetylsalicylzuur **in antiaggregerende dosis** (tot 300 mg/dag) is mogelijk tijdens de zwangerschap.
 - Inname van acetylsalicylzuur **in anti-inflammatoire dosis** (\geq 500 mg/d) is tijdelijk mogelijk vóór 24 weken zwangerschap, maar is strikt gecontra-indiceerd na 24 weken zwangerschap.
 - Risico's:
 - **Eerste en tweede trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij chronisch gebruik van hoge doses.**
 - **Derde trimester: verlengde zwangerschap en arbeid, vervroegde sluiting van de *ductus arteriosus* en verminderde nierfunctie voor de foetus, bij gebruik van hoge doses.**
 - **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**
 - Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester is bij bepaalde vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie nuttig; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen



[zie Folia april 2016].

- Borstvoeding: inname van acetylsalicylzuur in analgetische of anti-inflammatoire dosis is gecontra-indiceerd wegens het risico van intoxicatie bij de pasgeborene. Occasioneel of chronisch gebruik van acetylsalicylzuur als antiaggregans is mogelijk.

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of vortioxetine en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.
- Acetylsalicylzuur + NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.
- Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt aan hoge doses in de oncologie. Bij patiënten met een normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren van hoge doses salicylaten en acetazolamide.
- Een risico van syndroom van Reye werd beschreven bij associëren met varicellavaccin.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (*zie Inl.6.2.11*).

8.2.3. Metamizol

Metamizol is een pyrazolon derivaat met antipyretische, en matige analgetische en spasmolytische eigenschappen. Het kan een gering anti-inflammatoir effect hebben.

Plaatsbepaling

- Metamizol is een reservemiddel in de behandeling van pijn en koorts, onder andere wegens de ongewenste effecten. Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar.
- Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, niersteenkoliëk, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute of chronische ernstige pijn wanneer andere behandelingen niet geïndiceerd zijn.
- Hoge koorts die niet reageert op andere behandelingen.

Contra-indicaties

- Hypotensie, onstabiele hemodynamische toestand.
- Hematologische afwijkingen.

Ongewenste effecten

- Ernstige hematologische toxiciteit (zelden agranulocytose).
- Allergische reacties: astma, anafylactoïde reacties tot anafylactische shock.
- Ernstige huidreacties tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson.
- Intraveneuze toediening: hypotensie en veneuze irritatie.
- Maagbloedingen (zelden).



Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: metamizol mag niet gebruikt worden in het 3 zwangerschapstrimester (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus bij het kind).
- Borstvoeding: af te raden.

Bijzondere voorzorgen

- Niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of atopie.
- Bij verminderde nier- en leverfunctie en bij ouderen: hoge doses vermijden en bij langdurig gebruik de dosering verlagen gezien de eliminatie vertraagd is.

Posologie

- Vanaf 15 jaar of ouder (> 53 kg): 500 à 1000 mg elke 6 à 8 uur (max. 4000 mg per dag)

8.2.4. Combinatiepreparaten

De vaste associaties van paracetamol met codeïne en met tramadol worden vermeld bij de opioïden in 8.3.2..

Plaatsbepaling

- In principe zijn preparaten met één enkel actief bestanddeel te verkiezen.
- Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met paracetamol of een NSAID zou mogelijk een beperkt additief analgetisch effect geven. De combinatiepreparaat op basis van acetylsalicylzuur en coffeïne is niet meer beschikbaar sinds april 2023.
- Toevoegen van ascorbinezuur (vitamine C) heeft geen bewezen meerwaarde.
- Het associëren van codeïne of coffeïne met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (*zie 8.3.2.*). De preparaten die codeïne bevatten, zijn steeds onderworpen aan een voorschrift.
- De vaste associatie paracetamol + ibuprofen kan het risico van overdosering door paracetamol (*zie 8.2.1.*) verhogen. Deze combinatie mag door de aanwezigheid van een NSAID niet langer dan een paar dagen worden gebruikt en is dus niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijn.

Contra-indicaties

- Voor acetylsalicylzuur, *zie 8.2.2.*
- Voor ibuprofen, *zie 9.1.1.*
- Voor de meeste combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP.

Ongewenste effecten

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*
- Of chronisch gebruik van de analgetische combinatiepreparaten aanleiding kan geven tot analgetica-nefropathie blijft controversieel.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*

Interacties

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*
- Coffeïne is een substraat en inhibitor van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 8.2.1., 8.2.2. en 9.1.1.*



- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

8.3. Opioiden

Opiaten zijn (natuurlijke of semi-synthetische) moleculen structureel verwant aan opium (bv. morfine). Opioiden (vroeger “narcotische analgetica”) groeperen alle moleculen die binden op de opioïdreceptoren in de hersenen.

Tabel 8a. Benaderende equivalentielijst voor perorale (or.), subcutane (s.c.), intramusculaire (i.m.), intraveneuze (i.v.) en sublinguale (subling.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020))

VAN	NAAR	CONVERSIE
Codeïne or.	Tramadol or.	Zelfde dosis
Codeïne or.	Morfine or.	Deel codeïne or. dosis door 10
Codeïne or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel codeïne or. dosis door 30
Dihydrocodeïne or.	Morfine or.	Deel dihydrocodeïnedosis or. door 10
Hydromorfon or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel hydromorfon or. dosis door 3
Morfine or.	Oxycodon or.	Deel morfine or. dosis door 1,5
Morfine or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Hydromorfon or.	Deel morfine or. dosis door 5
Morfine or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel morfine or. dosis door 15
Morfine or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Buprenorfine subling.	Deel morfine or. dosis door 30
Oxycodon or.	Hydromorfon or.	Deel oxycodon or. dosis door 3,3
Oxycodon or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel oxycodon or. dosis door 2
Tramadol or.	Morfine or.	Deel tramadol or. dosis door 10
Tramadol or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel tramadol or. dosis door 30

Tabel 8b. Benaderende equivalentielijst voor transdermale (transderm.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020))



Buprenorfine-equivalentietabel ~ = komt overeen met		
35 µg/u patch	~	84 mg/24 u morfine or.
52,5 µg/u patch	~	126 mg/24 u morfine or.
70 µg/u patch	~	168 mg/24 u morfine or.
Fentanyl-equivalentietabel ~ = komt overeen met		
12,5 µg/u patch	~	30 mg/24 u morfine or.
25 µg/u patch	~	60 mg/24 u morfine or.
50 µg/u patch	~	120 mg/24 u morfine or.
75 µg/u patch	~	180 mg/24 u morfine or.
100 µg/u patch	~	240 mg/24 u morfine or.

Voor magistrale bereidingen op basis van methadon: zie 10.5.3..

Plaatsbepaling

- Zie 8.1. voor de plaats van opioïden bij chronische pijn en bij de pijnbestrijding in de palliatieve zorg.
- Er is de laatste jaren een enorme toename van gebruik van opioïden buiten de context van palliatieve zorg. In sommige landen spreekt men van een echte 'opioïd-crisis' wegens sterk toegenomen sterfte hierdoor.
- Bij het opstarten van opioïden moeten de individuele doelstellingen en risicofactoren voor ongewenste effecten ingeschat worden, bv. het risico op afhankelijkheid. Duidelijke informatie over voor- en nadelen, de duur van gebruik, de nood aan regelmatige opvolging en de afbouw (indien van toepassing) dienen op voorhand te worden besproken [i.v.m. afbouw, zie *Folia juni 2021*]. Het gebruik van opioïden dient steeds samen te gaan met een multidisciplinaire aanpak van de onderliggende pathologie.
- De opioïden kunnen geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen.
 - *Zwakwerkende opioïden*: codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
 - *Matig werkende opioïden*: pethidine, tilidine.
 - *Sterkwerkende opioïden*: buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, sufentanil, tapentadol.
- Opioïden zijn agonisten ter hoogte van de opioïdreceptoren (vooral μ , κ en δ), en worden ook als volgt geklasseerd.
 - *Zuivere agonisten*: codeïne, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, pethidine, piritramide, sufentanil, tapentadol, tilidine, tramadol.
 - *Partiële agonisten*: buprenorfine.
 - *Gemengde agonisten/antagonisten*: het vroegere pentazocine.
- Gelijktijdig gebruik van meerdere opioïden is meestal zinloos. Het kan zelfs leiden tot verminderde pijnstilling als zuivere agonisten gelijktijdig gebruikt worden met partiële agonisten of gemengde agonisten/antagonisten (zie rubriek "Interacties"). Wel kan morfine (als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte) als *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen gebruikt worden bij kankerpatiënten die reeds behandeld zijn met morfine met verlengde afgifte of met of buprenorfinepleisters.
- Bij onvoldoende pijnstilling of bij ernstige ongewenste effecten kan van opioïd worden veranderd ("opioïdrotatie"). Conversietabellen tussen verschillende middelen geven echter slechts benaderende informatie en individuele aanpassing moet gebeuren. Bij rotatie omwille van ongewenste effecten geeft men 50 tot 75% van de equivalente 24-uursdosis van het nieuw te gebruiken opioïd; bij rotatie omwille



van onvoldoende pijnstilling geeft men de equivalente dosis van het nieuw te gebruiken opioïd. Opioïdrotatie moet steeds gebeuren door een ervaren clinicus; bij twijfel dient het advies van een expert gevraagd te worden. In *Tabel 8a. en Tabel 8b. in 8.3.* wordt een benaderende equivalentielijst van opioïden vermeld.

- Er bestaat geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van opioïden bij neuropathische pijn [*zie Folia juni 2017*].
- Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioïden zeer beperkt: opioïden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioïden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [*zie Folia september 2016 en Folia februari 2018*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig biopsychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk. Wanneer de chronische niet-kankerpijn niet onder controle is met een opioïd, moet nagegaan worden of het opioïd moet worden voortgezet en moet afbouwen van het opioïd overwogen worden. Indien er toch met een opioïd behandeld wordt, geven de richtlijnen het advies om de duur van de behandeling ervan te beperken tot 3 maanden, de dosis te beperken tot < 50 mg morfine-equivalent per dag, en een dosisverhoging tot ≥ 90 mg te vermijden. Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden opioïden best geleidelijk aan afgebouwd via afbouwschema's (zie ook e-learnings in ons Auditorium: "*Opioïdgebruik en chronische pijn*" en "*Afbouwen van opioïden*", en *Folia juni 2021*).
- Codeïne wordt gebruikt bij matig ernstige pijn, in combinatie met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), en als antitussivum (*zie 4.2.1.*). Ook voor codeïne zijn er de ongewenste effecten en is er het risico van afhankelijkheid van opioïden. Codeïne is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot morfine. Het associëren van codeïne met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.
- Tramadol: het pijnstillend effect van tramadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge en serotoninerge effecten. In de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (*zie 8.1.*) wordt tramadol beschouwd als alternatief voor codeïne. Tramadol is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot zijn actieve metaboliet. Tramadol wordt in toenemende mate voorgeschreven bij chronische pijn hoewel de werkzaamheid hierbij zeer weinig onderbouwd is en het, zoals andere opioïden, aanleiding geeft tot belangrijke ongewenste effecten en afhankelijkheid [*zie Folia februari 2018*].
- De plaats van de matig werkende opioïden is weinig onderbouwd. In sommige bronnen worden eerder lage doses sterkwerkende opioïden vooropgesteld. Laaggedoseerde sterkwerkende opioïden zijn beter bestudeerd.
- Fentanyl en buprenorfine zijn beschikbaar als pleisters voor transdermale toediening bij chronische pijn. Deze pleisters zijn enkel bruikbaar bij stabiele pijn, gezien bij aanbrengen of verwijderen van de pleister of bij aanpassen van de dosis, de plasmaconcentraties en het effect slechts traag wijzigen; de nieuwe *steady-state* wordt pas na meer dan 36 uur bereikt. Verhogen van de dosis vóór de *steady-state*, dient dan ook vermeden te worden.
- Sufentanil sublinguaal wordt voorgesteld voor de behandeling van matige tot ernstige pijn. Sufentanil is een krachtig opioïd. Het wordt enkel gebruikt in het ziekenhuis, gedurende zeer korte termijn.
- Tapentadol: het pijnstillend effect van tapentadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge effecten. De ervaring met tapentadol is beperkt, en de equivalente dosis ten opzichte van morfine of andere opioïden is niet goed bekend.
- Methadon en buprenorfine kunnen ook aangewezen zijn als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid (*zie 10.5.3.*).
- De opioïden die specifiek gebruikt worden in het kader van anesthesie, worden vermeld in *18.1.2.*
- De tinctuur van *Papaver somniferum* (Opium, onvermengd; opiumtinctuur) heeft als indicatie in de SKP - zonder specifieke studies - de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen (*zie 3.6.6.*).



Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstige pijn wanneer niet-opioïde analgetica onvoldoende zijn.
- Methadon en buprenorfine: ook gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïdafankelijkheid (zie 10.5.3).

Contra-indicaties

- Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracranieële druk; patiënten met risico van paralytische ileus.
- Buprenorfine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Codeïne: ook *ultrarapid metabolizers* voor CYP2D6 zie *Inl.6.3.*; vrouwen die borstvoeding geven; kinderen en adolescenten tot 18 jaar wanneer gebruikt bij pijn na tonsillectomie; na adenoïdectomie omwille van slaapapneu. Codeïne wordt op de website "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Hydromorfon: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon: ook risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Morfine: ook acuut leverlijden (SKP).
- Pethidine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Tapentadol: wordt op de website "*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Tramadol: ook niet-gecontroleerde epilepsie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Obstipatie; er treedt hiervoor geen tolerantie op.
- Sedatie die vooral de eerste dagen aanwezig is (met mogelijk impact op veiligheid in verkeer of werk). Bij sedatie die lang aanhoudt of opnieuw optreedt, alsook bij respiratoire depressie, moet gedacht worden aan overdosering, vertraagde afbraak of potentialisatie door interactie met andere geneesmiddelen of alcohol.
- Euforie.
- Nausea en braken, vooral in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis.
- Orthostatische hypotensie.
- Respiratoire depressie, vooral met de krachtige opioïden.
- Zweten.
- Pylorusspasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi.
- Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie: goed aangetoond bij gebruik van opioïden bij acute postoperatieve pijn, meer controversieel maar ook mogelijk bij gebruik bij chronische pijn.
- Tolerantie voor de therapeutische en de ongewenste effecten, naargelang dosis en duur van toediening; het obstiperend effect blijft wel bestaan. Dosisverhoging is vereist om te compenseren voor de tolerantie.
- Psychische afhankelijkheid, tot toxicomanie.
- Lichamelijke afhankelijkheid bij langdurig gebruik, met ontwenningverschijnselen bij plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden, ook voor zwakwerkende opioïden. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis steeds progressief worden verminderd [zie *Folia juni 2021*].
- **Methadon: ook QT-verlenging** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).
- Tapentadol: ook duizeligheid, hoofdpijn, beven, agressief gedrag; convulsies werden ook gezien, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl.6.2.8.*).
- Tramadol: ook anafylactische reacties, monddroogte, vertigo, beven, hypoglykemie; ook convulsies, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl.6.2.8.*).
- Sufentanil: bradycardie.



Zwangerschap en borstvoeding

- **Opioiden zijn af te raden tijdens de zwangerschap.**
- **Bij de pasgeborene: respiratoire depressie bij gebruik tijdens de bevalling en ontwenningsverschijnselen indien chronisch gebruik door de moeder.**
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, zie *Folia december 2006*.
- Borstvoeding: gebruik van opioïden mag, maar moet voorzichtig gebeuren.

Interacties

- Verminderd pijnstillend effect van zuivere agonisten (bv. morfine, methadon) bij het toevoegen van een partiële agonist zoals buprenorfine of een opioïdantagonist.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (o.a. benzodiazepines) of met alcohol [zie *Folia januari 2019*].
- Fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tapentadol en tramadol: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotonerge werking (vooral MAO-inhibitoren of SSRI's) (zie *Inl.6.2.4*).
- Methadon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2*).
- Tramadol en tapentadol: verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (zie *Inl.6.2.8*).
- Sufentanil: verhoogd risico van bradycardie en hypotensie bij gelijktijdig gebruik van een bèta-blokker of calciumantagonist.
- Codeïne (prodrug) en tramadol (prodrug) zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*) met o.a. verminderde omzetting naar de actieve metaboliet door CYP2D6-inhibitoren, en daardoor mogelijk verminderd analgetisch effect. Tramadol (prodrug) is ook een substraat van CYP2B6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Fentanyl is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. et Tabel Id. in Inl.6.3*).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Morfine is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3*).
- Oxycodon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Sufentanil is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

- Het risico van misbruik en verslaving met opioïden is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid of alcoholisme.
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijnen.
- Gebruik van krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten is controversieel [zie *Folia september 2016*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken. Nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn noodzakelijk.
- Zowel miosis als mydriase zijn alarmsignalen bij intoxicatie. Miosis wijst op een overdosis in een acute situatie, maar kan bij chronische gebruikers afwezig zijn bij intoxicatie. Bij acute overdosis met ernstige respiratoire depressie met zuurstoftekort kan mydriase ontstaan.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect.
- Codeïne is een prodrug waaruit via CYP2D6 morfine wordt gevormd. Een overdreven effect werd gezien bij *ultrarapid metabolizers* van codeïne [zie *Folia december 2006*]. Bij trage metaboliseerders (5 à 10% van de Europese bevolking) daarentegen geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect.
- Bij chronisch gebruik van een opioïd dient reeds preventief de obstipatie bestreden te worden door gebruik van een laxativum [zie *Folia januari 2003*]. Ook methylnaltrexon (zie 8.4) kan gebruikt worden. In



de vaste associatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) heeft naloxon als doel de obstipatie door oxycodon tegen te gaan: er is echter geen bewijs van superioriteit ten opzichte van een klassieke laxatieve behandeling.

- Transdermale pleisters: het is zeer belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven, zelfs met gebruikte opioïdpleisters, bv. bij kinderen [zie *Folia september 2012*]. De transdermale absorptie vergroot door koorts, overvloedig zweten en blootstelling aan warmtebronnen (b.v. douche, warmwaterkruik). Voor de fentanylpleisters is het mogelijk dat bij magere patiënten de pleister reeds na 48 uur (i.p.v. na 72 uur) moet vervangen worden. Bij cachectische patiënten is de duur van het effect vrij onvoorspelbaar. De pleisters mogen niet verknipt worden volgens de SKP's [zie *Folia september 2012 en Folia december 2019*]. Voor de huidige matrix-pleisters (alle fentanyl en buprenorfine pleisters in België) is dit waarschijnlijk geen probleem maar blijft dit onduidelijk en 'off-label' gebruik. Beschadigde pleisters mogen niet gebruikt worden.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

8.3.1. Enkelvoudige preparaten

8.3.2. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Voor de aanpak van pijn, zie 8.1.
- Preparaten met één enkel actief bestanddeel zijn steeds te verkiezen vanuit veiligheidsstandpunt.
- Bij onvoldoende effect van paracetamol, wordt soms voor een korte periode codeïne in voldoende dosis (bij volwassenen 30 mg codeïne of meer per dosis) geassocieerd; dergelijke doses codeïne geven wel ongewenste effecten, vooral bij ouderen (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.
- Het associëren van codeïne, coffeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.
- In enkele studies is aangetoond dat vaste associaties met tramadol + paracetamol en tramadol + dextetoprofen doeltreffender zijn dan de verschillende bestanddelen in monotherapie. De bestanddelen van deze twee associaties hebben verschillende halfwaardetijden, en dit beïnvloedt de analgetische werking. Tramadol + dextetoprofen is uitsluitend geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen.
- Er bestaan vaste associaties met de opioïdantagonist naloxon en tilidine of oxycodon.
 - Voor de associatie van tilidine + naloxon is het de bedoeling misbruik tegen te gaan. Bij gebruik van normale doses van deze associatie verwacht men dat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (wegens eerstepassage-afbraak in de lever). Bij inname van te hoge of te frequente doses zou naloxon, ondanks eerste passage in de lever, toch de algemene circulatie bereiken en dus het effect van tilidine tegengaan. Dit betekent ook dat deze associatie geen zin heeft indien het nodig is de dosis op te drijven, zoals bv. bij terminale patiënten. De associatie tilidine + naloxon (Valtran®) is sinds 2021 uit de handel genomen. Er is geen equivalent beschikbaar in België. Enkel progressieve afbouw is een rationele keuze [zie *Folia augustus 2021*]
 - Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het de bedoeling door een lokaal effect van naloxon de obstipatie door oxycodon tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit voordelen biedt t.o.v. een klassieke laxatieve behandeling. Deze associatie wordt soms ook gebruikt als tweede stap bij "restless legs syndrome", in deze indicatie is de risico-batenverhouding van opioïden betwistbaar [zie *Folia*



februari 2015].

- Deze associaties mogen niet samen met een ander opioïd gebruikt worden.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 8.2.1. (paracetamol), 8.3. (opioïden), 8.4. (opioïdantagonisten) en 9.1.
- Bijzondere aandacht dient te gaan naar ouderen, bij wie het risico van gastro-intestinale bloedingen, hartfalen en nierfalen door NSAID's, en het risico van obstipatie, verwardheid en sedatie door opioïden zijn verhoogd.
- Contra-indicatie voor codeïne bevattende middelen: nierinsufficiëntie (SKP).
- Voor sommige combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicaties in de SKP vermeld.

8.4. Opioïdantagonisten

Naloxon, nalmefeen en naltrexon zijn antagonisten van de centrale en perifere opioïdreceptoren.

Methylnaltrexon is een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, o.a. ter hoogte van de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Methylnaltrexon [zie *Folia november 2009* en *Folia januari 2015*] wordt gebruikt voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie, bv. bij palliatieve patiënten bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het pijnstillend effect van het opioïd te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon is beperkt en de meerwaarde ten opzichte van de klassieke laxativa is niet bewezen. Abdominale pijn is een ongewenst effect dat vaak voorkomt.
- Nalmefeen wordt gebruikt bij alcoholisme (zie 10.5.1.).
- Naloxon (zie 20.1.1.8.) kan gebruikt worden bij acute intoxicaties met opioïden.
- Naltrexon (zie 10.5.3.) kan gebruikt worden bij opioïdverslaafden na de initiële desintoxicatiefase. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van alcoholverslaving voor behoud van abstinentie ter ondersteuning van terugvalpreventie (zie 10.5.1.). Een associatie van bupropion met naltrexon heeft obesitas als indicatie, de risico-batenverhouding van deze associatie is ongunstig (zie 20.2.3.).

Contra-indicaties

- Methylnaltrexon: gastro-intestinale obstructie of risico ervan.

Ongewenste effecten

- Methylnaltrexon: abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo; zelden maag- en darmperforatie.

Interacties

- Ontwenningssverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.