



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.¹ Dit geldt ook bij kinderen.²
 - Antipyretica hebben geen effect op het optreden of het verloop van koortsstuipen [*zie Folia september 2015 en Folia december 2018*].¹
 - Paracetamol (*zie 8.2.1.*) en ibuprofen (*zie 9.1.*) hebben een vergelijkbare antipyretische werking.^{3 4} Paracetamol oraal (*zie 8.2.1.*) heeft een zeer gunstige risico-batenverhouding bij koorts.
 - Bij kinderen met koorts en risico op dehydratie (bv. ten gevolge van braken of diarree), worden anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen best vermeden vanwege het risico op acuut nierfalen (*zie Folia mei 2018*). Toezien op een goede hydratatie is dus verstandig indien ibuprofen bij kinderen wordt gebruikt.
 - 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.²
 - 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.²
 - Metamizol heeft een antipyretische werking maar is volgens de SKP geen eerste keuze bij koorts, wat logisch is gezien 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). Volgens de nieuwe ICD-11-classificatie zou "nociplastische pijn" worden ingedeeld als "primaire chronische pijn".
 - 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.⁵
 - Bij acute nociceptieve somatische pijn heeft de toediening van paracetamol een gunstige risico-batenverhouding (zie 8.2.1.). Het risico op ernstige ongewenste effecten is kleiner met paracetamol dan met andere analgetica zoals NSAID's, vooral bij ouderen.^{6,7}
 - Acetylsalicylzuur: de juiste plaats hiervan (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: NSAID's hebben een aangetoond pijnstillend effect, maar kunnen ernstige ongewenste effecten hebben, vooral bij risicopersonen (zie 9.1.). Indien een laaggedoseerde NSAID onvoldoende is, kan men de dosis verhogen of combineren met paracetamol gedurende korte tijd.⁶
 - Metamizol is een geneesmiddel dat volgens de SKP kan gebruikt worden voor de behandeling van pijn wanneer andere pijnstillende behandelingen gecontra-indiceerd zijn. Het is vooral onderzocht bij postoperatieve pijn en wordt ook gebruikt bij krampen, nierstenkoliek, kankerpijn, spanningshoofdpijn en migraine. Metamizol geeft een risico op zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (agranulocytose, leverschade en gastro-intestinale bloedingen). Het kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's (zie *Folia februari 2024*).
 - Indien paracetamol of NSAID's onvoldoende effect hebben, is een zwakwerkend opioïd zoals tramadol (zie 8.3.) een therapeutische optie. Codeïne heeft frequente ongewenste effecten en de werkzaamheid bij acute pijn is weinig onderbouwd. Voor alle opioïden geldt dat ze zo kort mogelijk moeten worden gebruikt omdat ze een risico op afhankelijkheid met zich meebrengen. In laatste instantie kan een sterkwerkend opioïd worden overwogen indien de pijn onvoldoende wordt verlicht door de andere pijnstillers en een impact heeft op de levenskwaliteit van de patiënt.⁶
 - Vaste associaties van tramadol (of codeïne) en paracetamol beperken de mogelijkheid van individuele aanpassing en bij ongewenste effecten is de oorzaak vaak moeilijk te bepalen.⁶
 - Bij traumatische musculoskeletale pijn (andere dan lagerugpijn - zie hieronder) hebben niet-medicamenteuze maatregelen of lokale NSAID's als voordeel dat ze een laag risico geven op ongewenste effecten. 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 lagerugpijn* ligt de nadruk volgens de aanbevelingen van het KCE in de eerste plaats op niet-medicamenteuze behandeling⁸: de patiënten geruststellen, informeren over de oorzaak van hun lagerugpijn (meestal goedaardig) en ze aanmoedigen om fysiek actief te blijven en hun fysieke activiteiten zo goed ze kunnen te blijven uitvoeren. Medicamenteuze behandeling wordt door het KCE slechts aanbevolen als tweede stap. Voor acute lagerugpijn met of zonder radiculaire pijn worden orale NSAID's voorgesteld wanneer paracetamol onvoldoende effect heeft⁸, waarbij rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten en het profiel van de patiënt. De plaats van opioïden bij de behandeling van lagerugpijn is beperkt [zie *Folia februari 2018, Folia februari 2019 en Folia oktober 2023*].
 - Bij pijn door acute artritis zijn rust en NSAID's aangewezen.⁹
 - In verband met *acute jicht*, zie 9.3..
 - Bij *acute spanningshoofdpijn* blijken paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's werkzaam.¹⁰ Paracetamol geeft een kleiner risico op ernstige ongewenste effecten dan NSAID's en aspirine.¹¹
 - In verband met *acute migraineaanvallen*, zie 10.9..



- *Acute nociceptieve viscerale pijn*: er is een goed onderbouwd effect voor NSAID's en opioïden bij nierkolieken¹² en voor opioïden bij ernstige abdominale pijn zoals darmkolieken.¹³ Ook bij galblaaskolieken worden op basis van enkele studies NSAID's aanbevolen.¹⁴ Voor darmkolieken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gegeven (zie 3.2.).
- *Acute neuropathische pijn* zoals ischias¹⁵ kan inflammatoire pijncomponenten hebben die reageren op de behandeling die wordt ingezet bij acute nociceptieve somatische pijn.
- *Chronische nociceptieve pijn*
 - Zie de richtlijn van WOREL.
 - 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 wordt geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak.^{16 6} Een kinesitherapeutische benadering en het behoud van een goede houding kunnen helpen. De patiënt wordt aangeraden te blijven bewegen om het risico op invaliditeit op lange termijn te verminderen.
 - Bij chronische pijn wordt vaak gebruik van pijnstillers volgens een vast tijdschema voorgesteld: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt.⁶
 - Een pijnstiller die weinig ongewenste effecten geeft en waarbij geen risico op verslaving is, kan worden opgestart. Paracetamol kan bijvoorbeeld worden voorgesteld, tot 1 g 3 à 4 x per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<50 kg), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011 en Folia april 2015*].^{16 6} Daarna volgt men dezelfde stappen als bij acute nociceptieve somatische pijn. In geval van specifieke chronische pijn kiest de richtlijn van WOREL voor een NSAID.¹⁶
 - Bij gebruik van vaste associaties is er een grotere kans op ongewenste effecten (zie *Folia juni 2023*) 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.¹⁷
 - Er is een erg beperkte plaats voor het gebruik van krachtige opioïden (*voir 8.3.*) voor *chronische pijn bij niet-oncologische patiënten* [zie *Folia september 2016*].¹⁸ 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 (zie *Folia juli 2023*).¹⁶ Zeker bij patiënten met antecedenten van middelenaafhankelijkheid, 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: een basisbehandeling, analgetica en NSAID's, en corticosteroïden.¹⁹ 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.¹⁹
 - In verband met *chronische pijn bij artrose*, zie 9.4.
 - Indien een behandeling van *chronische lagerugpijn* noodzakelijk wordt geacht, kunnen orale NSAID's worden overwogen, rekening houdend met de mogelijke risicofactoren (gastro-intestinale en cardiorenale toxiciteit, levertoxiciteit) en met de karakteristieken van de patiënt. Opioïden moeten niet systematisch worden aanbevolen voor de behandeling van dit soort pijn⁸, [zie *Folia februari 2018*].
- *Chronische neuropathische pijn*
 - Voir guide pratique du WOREL
 - Bepaalde antidepressiva (amitriptyline en duloxetine, zie 10.3.) en bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine en pregabaline, zie 10.7.) kunnen worden overwogen [zie *Transparantiefiche "Aanpak van neuropathische pijn"*]. De richtlijn van WOREL stelt amitriptyline voor als behandeling van neuropathische pijn en fibromyalgie. Duloxetine wordt dan weer voorgesteld voor de behandeling van diabetische neuropathie en in mindere mate bij de behandeling van



fibromyalgie. Gabapentine en pregabaline kunnen worden overwogen bij de behandeling van neuropathische pijn. Pregabaline kan ook worden overwogen bij de behandeling van fibromyalgie volgens de richtlijn van WOREL.¹⁶ 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 lagerugpijn of radiculaire pijn; in deze indicaties hebben ze een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018*].

- De richtlijn van WOREL stelt niet voor om sterkwerkende opioïden te gebruiken bij de behandeling van chronische neuropathische pijn. Tramadol kan worden overwogen indien de andere behandelingen niet doeltreffend zijn. Indien opioïden worden voorgeschreven, wordt voorgesteld te beginnen met de minimale werkzame dosis en de risico-batenverhouding af te wegen voor elke patiënt.^{16,7}
- 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 worden niet voorgesteld bij de aanpak van nociplastische pijn.
- *Chronische hoofdpijn*:
 - Hoofdpijn door medicatieovergebruik (of “medicatieafhankelijke 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].²⁰
 - Bij frequente spanningshoofdpijn (> 7-9 hoofdpijndagen/maand) kan profylactische behandeling worden overwogen. Lage doses tricyclische antidepressiva zouden de frequentie en de intensiteit van de hoofdpijn kunnen verminderen. In sommige studies werden positieve resultaten gemeld met amitriptyline. Andere studies suggereren dat mirtazapine en venlafaxine mogelijk een meerwaarde hebben en worden beschouwd als alternatieven. Er is zeer weinig bewijs voor de werkzaamheid van selectieve serotonine-heropnameremmers.¹⁰
 - Bij frequente migraineaanvallen is het nut van medicamenteuze profylaxe voor verschillende geneesmiddelen bewezen²¹ (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.²² De onderbouwing van deze pijnladder is heel beperkt.
 - Eerste stap: een niet-opioïde pijnstillers zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.²³
 - 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* morfinedrochloride/5 ml TMF, DT x ml
- (* vijf milligram tot vijfentwintig milligram/5ml)
- of
- R/ Oplossing met twintig milligram morfinedrochloride/ml TMF, DT x ml
- Morfine als vast, oraal preparaat met normale afgifte kan om de 4 uur gegeven worden.
- De dosis morfinedro wordt opgedreven in functie van de noden, tragsgewijs met 25% of meer.²³
- Na het vinden van de dosis morfinedro die voldoende pijnstilling geeft, zal men meestal overschakelen naar een oraal morfinedropreparaat met verlengde afgifte²³ [zie Tabel 8a.].
- Wanneer orale inname moeilijk is, kan morfinedro 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 buprenorfinedro 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.²³
- 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.²³
- Botpijnen door metastasen reageren vaak slecht op opioïden. NSAID's en corticosteroïden worden soms gebruikt bij dit type pijn voor hun pijnstillend effect.²³ Andere geneesmiddelen, zoals denosumab (zie 9.5.5.1.), en niet-farmacologische benaderingen worden ook gebruikt (bijvoorbeeld kinesitherapie, fysiotherapie, emotionele ondersteuning of relaxatiesessies), zie *Palliaguide.be*.
- Bij dyspneu tonen oraal of parenteraal toegediende opioïden een gunstig effect (evidentie van lage kwaliteit). Orale of parenterale morfinedro kan worden toegediend in geval van dyspneu bij patiënten in de palliatieve zorg zodra het effect van de etiologische of (niet-)medicamentuze maatregelen onvoldoende is.²⁴
- Bij patiënten met chronische pijn kunnen bepaalde pijnstillers terugbetaald worden via hoofdstuk IV (a priori controle, categorie b, levenslang geldig), zie *Folia januari 2022*.
- 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,
- 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.2.11*).



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.⁶
- Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (*zie 9.4.*), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroidale 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*]. Volgens WOREL moet paracetamol, alleen of in combinatie met NSAID's, worden overwogen bij patiënten met artrose.¹⁶ Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's of opioïden meer ongewenste effecten kunnen geven, zeker als het gaat om oudere patiënten.¹⁶
- Het associëren van codeïne of tramadol met paracetamol (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken.^{16 25} De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.²⁶

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

- Volgens onze bronnen mag paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Er zijn echter zeldzame gevallen gemeld van vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus bij gebruik van paracetamol tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, vooral bij doses van minstens 1,5 g/dag. Wanneer paracetamol wordt gebruikt tijdens het 3^e trimester van de zwangerschap, moet de risicobatenverhouding worden beoordeeld:
 - Bij pijn aan het einde van de zwangerschap zou de inname van paracetamol uit voorzorg kunnen worden beperkt tot maximaal 500 mg 3x/dag.



- Bij koorts tijdens het 3^e trimester (met risico van uitlokken van weeën en van vroeggeboorte) zijn de voordelen van paracetamol meestal wel groter dan de risico's en kan een dosis > 1.500 mg/dag gerechtvaardigd zijn.
- In alle gevallen moet paracetamol gedurende een zo kort mogelijke periode worden gebruikt (zie *Folia mei 2024*).

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.
- Hooggedoseerd acetylsalicylzuur heeft slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn vanwege zijn ongunstige risico-batenverhouding (zie 8.1.). Bij acute migraine zijn er enkele studies met gunstig effect²¹ (zie 10.9.1.).
- Laaggedoseerd acetylsalicylzuur heeft een goed onderbouwde en gunstige risico-batenverhouding als antiaggregans in de secundaire cardiovasculaire preventie. 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-steroïdale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.
- Op basis van verschillende klinische studies wordt acetylsalicylzuur in lage dosis ook gebruikt bij een hoog risico op pre-eclampsie²⁷ (indicatie niet vermeld in de SKP) (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").
- Toevoegen van ascorbinezuur (vitamine C) heeft geen bewezen meerwaarde.

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

- Zwangerschap: bij hoge doses, vanaf de 20^e week (zie rubriek *Zwangerschap en borstvoeding*).
- 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:
 - **Antiaggregerende doses** (tot 300 mg/dag):
 - Inname van acetylsalicylzuur is mogelijk gedurende de hele zwangerschap.
 - Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester kan nuttig zijn bij bepaalde vrouwen met een hoog risico van pre-eclampsie [zie *Folia april 2016*].
 - Er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen.
 - **Anti-inflammatoire doses** (≥ 500 mg/d):
 - **Vóór 20 weken zwangerschap: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij chronisch gebruik van hoge doses.** Tijdelijk gebruik is waarschijnlijk veilig.
 - **Vanaf 20 weken zwangerschap: af te raden:** langdurig gebruik van hoge doses werd in verband gebracht met verminderde urineproductie bij de foetus, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
 - **3^e trimester: gecontra-indiceerd: verlengde zwangerschap en arbeid, vervroegde sluiting van de ductus arteriosus en verminderde nierfunctie.**
 - **Perinatale periode: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**



- 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. Het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's vermindert bij associatie met acetylsalicylzuur.^{28,29}
- 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 een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (*zie Folia mei 2023*).
- 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 heeft een minder interessant profiel dan de andere analgetica, wegens zijn mogelijk ernstige ongewenste effecten.³⁰
- 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 (*zie Folia februari 2024*).

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

- 3^e trimester van de zwangerschap.
- Hypotensie, onstabiele hemodynamische toestand (in geval van intraveneuze toediening).
- 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.



- Maagbloedingen (zelden).
- Leverschade.
- Intraveneuze toediening: hypotensie en veneuze irritatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **metamizol mag niet gebruikt worden in het 3^e 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, aangezien de eliminatie vertraagd is.
- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens een risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).

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 hebben preparaten met één enkel actief bestanddeel een gunstiger risico-batenverhouding. Combinatiepreparaten beperken de mogelijkheid van aanpassing aan het individu en in geval van ongewenste effecten is de oorzaak vaak moeilijk te bepalen.
- Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met paracetamol of een NSAID zou mogelijk een additief analgetisch effect geven.³¹ Het combinatiepreparaat op basis van acetylsalicylzuur en coffeïne is niet meer beschikbaar sinds april 2023.
- Het associëren van codeïne of coffeïne met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (zie 8.3.2.).³² 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 zou zo kort mogelijk moeten worden gebruikt wegens de mogelijke gastro-intestinale risico's (door de aanwezigheid van een NSAID), zie *Folia oktober 2023*.

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 1c. 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 een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

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

- Bij het opstarten van opioïden is het belangrijk om voor elk individu realistische doelstellingen vast te leggen om de pijn te verlichten en de dagelijkse functionele capaciteit te verbeteren. De risicobatenverhouding moet regelmatig worden geëvalueerd. Het is noodzakelijk de patiënt vooraf te informeren over de risico's op de meest voorkomende ongewenste effecten, zoals misselijkheid en obstipatie, maar ook over de noodzaak van het geleidelijk stoppen met de medicatie¹⁶ [i.v.m. het afbouwen van opioïden, zie *Folia juni 2021*]. Het gebruik van opioïden gaat samen met een multidisciplinaire aanpak van de onderliggende pathologie.⁶
- 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.
- 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, bij ernstige ongewenste effecten of bij verandering van de toedieningsweg kan van opioïd worden veranderd ("opioïdrotatie").¹⁶ Conversietabellen tussen verschillende middelen geven echter slechts benaderende informatie en individuele aanpassing moet gebeuren. Opioïdrotatie is niet zonder risico en in geval van twijfel is het advies van een expert nuttig. 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*].¹⁶ Zeker hier dient men vooraf een grondig biopsychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk om de risico-batenverhouding opnieuw te beoordelen. In het begin van de behandeling moeten realistische doelstellingen worden bepaald om de pijn te verlichten en de functionele capaciteit in het dagelijks leven van de patiënt te verbeteren.¹⁶ 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.⁶ Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden opioïden best geleidelijk aan afgebouwd via afbouwschema's (zie ook e-learnings in ons Auditorium: "Opioïdgebruik en chronische pijn" et "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.¹⁶ Een korte behandelingsduur in geval van acute pijn verkleint waarschijnlijk die risico's (zie *Folia maart 2023*).
- 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 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*].¹⁶
- De plaats van de matig werkende opioïden is weinig onderbouwd. In sommige landen, bijvoorbeeld in de Verenigde Staten en in Nederland, worden eerder lage doses sterkwerkende opioïden vooropgesteld.¹⁶
- Fentanyl en buprenorfine zijn beschikbaar als pleisters voor transdermale toediening. Ze hebben enkel chronische pijn als indicatie (SKP). Het gebruik van die pleisters is enkel logisch 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* wordt dan ook niet aanbevolen.
- Sufentanil sublinguaal heeft als indicatie in de SKP de behandeling van matige tot ernstige pijn. Sufentanil is een krachtig opioïd. Het wordt voorbehouden voor gebruik in het ziekenhuis gedurende zeer korte termijn (SKP), wegens het risico op respiratoire depressie.
- 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 (DSM-V), (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 opioïdafhankelijkheid (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.
- Zweeten.
- Pylorus spasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi.
- Slokdarmstoornissen.
- 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, serotoninesyndroom; 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 ontweningsverschijnselen indien chronisch gebruik door de moeder.**
- Gebruik van opioiden tijdens de zwangerschap kan misschien leiden tot **een heel licht verhoogd risico op neuropsychiatrische aandoeningen bij kinderen**. Dit risico was meer toegenomen bij een hogere dosering, inname van verschillende opioiden, langere duur van blootstelling.
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, zie *Folia december 2006 en Folia juni 2023*.
- Borstvoeding: gebruik van opioiden 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 opioidantagonist.
- 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 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 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 opioiden 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 opioiden 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.
- Wat de gebruikte pleisters betreft, wordt aan de patiënten gevraagd om ze stevig dubbel te plooien met de kleefzijden tegen elkaar en ze in de oorspronkelijke verpakking te bewaren. Aanbevolen wordt om ze op een veilige plaats te bewaren (vooral buiten het bereik van kinderen) en ze terug te brengen naar de apotheek, zodat ze correct kunnen worden afgevoerd. Zo kan elk risico op ongevallen en misbruik worden vermeden.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op een zoutarm dieet. Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij langdurig gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

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.¹⁶
- In enkele studies is aangetoond dat vaste associaties met tramadol + paracetamol en tramadol +



dexketoprofen doeltreffender zijn dan de verschillende bestanddelen in monotherapie (*zie Folia februari 2019*).¹⁶ De bestanddelen van deze twee associaties hebben verschillende halfwaardetijden, en dit beïnvloedt de analgetische werking. Volgens de SKP heeft de associatie met tramadol + dexketoprofen als enige indicatie de kortdurende behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen.

- Er bestaan vaste associaties van naloxon en oxycodon.
 - Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het volgens de SKP de bedoeling om met 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*].³³
 - Deze associatie bevat een opioïdantagonist en is dan ook niet bedoeld om samen met een ander opioïd te worden gebruikt.

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 antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren.

Methylnaltrexon en naldemedine zijn antagonist van de perifere opioïdreceptoren, o.a. ter hoogte van de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Methylnaltrexon [*zie Folia januari 2015*] en naldemedine hebben als indicatie in de SKP de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie 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.³⁴ Naldemedine lijkt volgens studies effectief, maar er is een gebrek aan gegevens die de werkzaamheid evalueren in vergelijking met andere laxeermiddelen of met methylnaltrexon.
- Nalmefeen is volgens de SKP geïndiceerd bij alcoholisme (*zie 10.5.1.*).
- Naloxon (*zie 20.1.1.8.*) kan gebruikt worden bij acute intoxicaties met opioïden.³⁵
- Naltrexon (*zie 10.5.3.*) kan worden gebruikt bij personen met opioïdafhankelijkheid 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.*).³⁶ Een associatie van bupropion met naltrexon heeft obesitas als indicatie in de SKP, maar de risico-batenverhouding van deze associatie is ongunstig (*zie 20.2.3.*).

Contra-indicaties

- Methylnaltrexon en naldemedine: gastro-intestinale obstructie of risico ervan.

Ongewenste effecten

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



- Naldemedine: abdominale pijn, diarree, nausea en braken.

Interacties

- Ontwenningverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.
- Naldemedine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Febrile seizure>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/566/prevention> (geraadpleegd op 2024-01-26)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/management/antipyretics-for-fever-in-children> (geraadpleegd op 2024-01-26)
3. **Dynamed**, *Fever in Adults - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/approach-to/fever-in-adults-approach-to-the-patient#MANAGEMENT> (geraadpleegd op 2024-01-26)
4. **Narayan Kaajal ; Cooper Simon ; Morphet Julia ; Innes Kelli**, *Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review.*, *J Paediatr Child Health*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437025>
5. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention> (geraadpleegd op 2024-01-26)
6. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
7. **BNF**, *British National Formulary*, <https://www.medicinescomplete.com> (geraadpleegd op 2024-12-20)
8. **KCE**, *Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires*
9. **BMJ Best Practice**, *Reactive arthritis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/597/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-29)
10. **BMJ Best Practice**, *Tension-type headache>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-29)
11. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, <https://www.micromedexsolutions.com/> (geraadpleegd op 2024-12-20)
12. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-29)
13. **BMJ Best Practice**, *Acute Abdominal Pain in Adults - Approach to the Patient>Management>Analgesia*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/approach-to/acute-abdominal-pain-in-adults-approach-to-the-patient#ANALGESIA> (geraadpleegd op 2024-01-29)
14. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-29)
15. **Dynamed**, *Sciatica>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/sciatica#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-01-29)
16. **Worel**, *Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn*, <https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B%22%7D> (geraadpleegd op 2017-06-29)
17. **Mansoor U. Keen ; Narothama R. Aeddula**, *Analgesic Nephropathy*, 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082145/>
18. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Analgesics, Including Ketamine and Opioids>Opioids and Tramadol*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/management/management-of-chronic-pain#TOPIC_NDN_X32_2NB (geraadpleegd op 2024-01-29)
19. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-29)
20. **BMJ Best Practice**, *Assessment of acute headache in adults> Diagnosis*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/9/differentials> (geraadpleegd op 2024-01-30)
21. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-30)
 22. **Dynamed**, *Pain Management in Palliative Care*>Management>Medications>Approach to medication management, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/pain-management-in-palliative-care-19#APPROACH_TO_MEDICATION_MANAGEMENT_WHO_PAIN_LADDER (geraadpleegd op 2024-02-14)
 23. **BMJ Best Practice**, *Palliative care*>Contents, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details> (geraadpleegd op 2024-01-30)
 24. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati> (geraadpleegd op 2020-07-02)
 25. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain*>Overview and Recommendations>Management, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-chronic-pain#MANAGEMENT> (geraadpleegd op 2024-02-01)
 26. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain*>Pharmacologic Management>Overview of Pharmacologic Management>Overview, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-chronic-pain#GUID-FC1560EA-1463-4A57-AC97-6570B655A459> (geraadpleegd op 2024-02-01)
 27. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention> (geraadpleegd op 2024-02-01)
 28. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity> (geraadpleegd op 2024-03-18)
 29. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, *Aliment Pharmacol Ther*, 2016
 30. **Dynamed**, *Management of Acute Perioperative Pain*>Perioperative Analgesic Medications>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-acute-perioperative-pain#GUID-9A23D309-D91D-476E-BEFC-2F0702281ADF> (geraadpleegd op 2024-02-01)
 31. **Preston C.L. editor**, *Stockley's drug interactions*, <https://www.medicinescomplete.com/> (geraadpleegd op 2024-12-20)
 32. **Henrard G. ; Cordyn S. ; Chaspierre A.**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, 2017, <https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239>
 33. **Dynamed**, *Restless Legs Syndrome (RLS)*>Overview and Recommendations>Management, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/restless-legs-syndrome-rls> (geraadpleegd op 2024-02-01)
 34. **BMJ Best Practice**, *Constipation* > *Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm>
 35. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder* > *Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach>
 36. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder* > *Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/treatment-algorithm>