

Folia Pharmacotherapeutica juli 2023

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Opioiden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken?

De dienst **Vigilantie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)** vraagt aandacht voor **het goed gebruik van een aantal psychotrope middelen zoals opioiden, benzodiazepines en Z-drugs (zopidem, zopiclon), pregabaline en gabapentine**. De farmacologische eigenschappen van deze middelen werken misbruik en afhankelijkheid in de hand, in het bijzonder bij een voorgeschiedenis van drugs- of geneesmiddelenmisbruik.

Daarenboven vraagt het **RIZIV** aan de voorschrijvers om bijzondere aandacht te schenken aan het voorschrijven van benzodiazepines, opioiden en gabapentine/pregabaline: zie bericht RIZIV "Doeltreffend gebruik van geneesmiddelen: onze maatregelen voor 2022-2023" (20/12/2022).¹ Met deze oproep wenst het RIZIV te komen tot een vermindering van het misbruik van deze geneesmiddelen, en zo ook tot een besparing van 4 miljoen euro op jaarbasis voor de gemeenschap. Het RIZIV verwijst naar een inventaris van bronnen over goed gebruik van deze geneesmiddelen (situatie september 2022). De e-learning van het BCFI, de betrokken hoofdstukken in het Formularium Ouderenzorg en de betrokken Folia-artikels behoren tot de vermelde bronnen.

In dit artikel besteden we aandacht aan het goed gebruik van opioiden, benzodiazepines en Z-drugs, en pregabaline en gabapentine, aan de hand van artikels uit Folia en teksten uit het Repertorium, met verwijzing naar relevante e-learningen.

Opioiden

Het verbruik van opioiden in België is de laatste jaren **toegenomen** [zie **Folia juni 2021** en omzendbrief van het RIZIV (8/12/2022)¹].



- In de Folia van juni 2021 meldden we dat ongeveer 10% van de bevolking punctueel of regelmatig minstens één van de volgende middelen gebruikt, voor verschillende redenen: tramadol, tilidine, oxycodon, fentanyl pleisters of piritramide. België volgt daarmee een wereldwijde tendens.
- Volgens de cijfers in de omzendbrief van het RIZIV (8/12/2022) is het verbruik van opioiden in België tussen 2017 en 2021 toegenomen in de leeftijdsklasse 60-74 jaar; het verbruik stabiliseerde in de andere leeftijdsklassen.

Goed gebruik van opioiden bij niet-kankerpijn

Uit het **Repertorium hoofdstuk 8.1. > Plaatsbepaling** en **Repertorium hoofdstuk 8.3. > Plaatsbepaling**: Opioide analgetica zijn bij **acute nociceptieve somatische pijn** slechts geïndiceerd als de pijn onvoldoende reageert op de niet-opioïde 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.

Bij **chronische niet-kankerpijn** is de plaats van opioiden zeer beperkt: opioiden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioiden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [zie **Folia september 2016** en **Folia februari 2018**]. Zeker hier dient men vooraf een grondig psychosociaal 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.**

Volgens het artikel in de **Folia van juni 2021** rapporteert men toenemend bewijs dat opioïden op lange termijn, vooral in hoge dosissen **schadelijk** zijn:

- Het analgetisch effect van opioïden vermindert met de tijd ten gevolge van het progressief optreden van tolerantie.
- Dit terwijl ze aanleiding kunnen geven tot psychische en fysieke afhankelijkheid (met mogelijks overdoseringen) en opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.
- Ook het risico op andere ongewenste effecten stijgt met toenemende dosissen. We verwijzen naar het **Repertorium hoofdstuk 8.3. > rubriek "Ongewenste effecten"**. Ongeveer 80% van de personen die langdurig opioïden gebruiken voor de behandeling van chronische niet-kankerpijn ervaart op zijn minst één ongewenst effect.

Om onttrekkingsverschijnselen te vermijden worden **opioïden best geleidelijk aan afgebouwd** via afbouwschema's. Zoals vermeld in de **Folia van juni 2021** blijkt uit verschillende systematische reviews dat een patiënt **na de afbouw van het opioïd niet meer of zelfs minder pijn heeft dan tijdens de behandeling**. Het afbouwen verbetert bovendien het algemeen functioneren en de levenskwaliteit. We verwijzen ook naar de BCFI-e-learnings: "**Opioidgebruik en chronische pijn**", "**Afbouwen van opioïden**", en "**Communiceren over opioïden**".

Benzodiazepines en Z-drugs

Het FAGG publiceerde in 2022 de resultaten van een **bevraging** over het gebruik van benzodiazepines en Z-drugs (zolpidem, zopiclon) bij slaapstoornissen.² De resultaten tonen dat **de meeste patiënten hun slaapmiddel te lang gebruiken. Meer dan één patiënt op drie** vertoonde tekenen van **psychische afhankelijkheid**.



Belangrijkste resultaten van de bevraging:

- Zolpidem was het meest gemelde slaapmiddel dat door de patiënten werd gebruikt, gevolgd door lormetazepam.
- Er werd een hoge mate van verkeerd gebruik gemeld, met name wat de gebruiksduur betreft. De meeste patiënten gebruiken hun slaapmiddelen namelijk langer dan een jaar. Een minderheid van de patiënten neemt meer dan de aanbevolen dosis.
- Meer dan één patiënt op drie vertoonde tekenen van psychische afhankelijkheid (score ≥ 7 op de licht gewijzigde versie van de *Severity of Dependence* (SDS)-schaal), met bv. angst voor het mogelijk missen van een dosis, het (erg) moeilijk vinden van het idee om te stoppen.
- De meeste patiënten hebben in het verleden geprobeerd om hun behandeling te stoppen. Bovendien wenste de meerderheid van de respondenten hun behandeling te kunnen stoppen en zou bijna de helft het zeer moeilijk of onmogelijk vinden om te stoppen.

Goed gebruik van benzodiazepines en Z-drugs

Zoals vermeld in het **Repertorium hoofdstuk 10.1. > Plaatsbepaling**, moet men vanwege de ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken) en het risico van misbruik de indicaties van de benzodiazepines en van de Z-drugs strikt stellen, **de dosis zo laag mogelijk houden en de duur van de behandeling beperken**.

We verwijzen in het Repertorium voor **slapeloosheid** naar de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn en naar de Folia van juni 2019 voor meer details over de vermelde adviezen in de Belgische richtlijn.

De stoffen verwant aan de benzodiazepines, de zogenaamde "Z-drugs", hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze kunnen eveneens aanleiding geven tot residuele effecten ("hangover"), afhankelijkheid en misbruik.

Indien bij slapeloosheid een hypnoticum voorgeschreven wordt, gebruikt men het zo kort mogelijk (maximaal 1 week). Het is belangrijk reeds bij de aanvang van de behandeling een tentatieve stopdatum te voorzien.

Hoewel benzodiazepines bij **angststoornissen** sneller inwerken op de angstsymptomen dan antidepressiva, geven richtlijnen in toenemende mate de voorkeur aan antidepressiva bij angststoornissen. Dit vanwege het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines. Indien toch voorgeschreven, moeten benzodiazepines aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven worden, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken).

Benzodiazepines en Z-drugs veroorzaken niet alleen **tolerantie en afhankelijkheid**, maar verhogen ook het risico van **vallen, geheugenproblemen, slaperigheid overdag en ongevallen**.

Aan bepaalde personen die chronisch een benzodiazepine of Z-drug nemen, kan sinds 1 februari 2023 **een afbouwprogramma** worden aangeboden, onder begeleiding van een arts en apotheker. Het programma wordt vergoed door het RIZIV als de patiënt aan een aantal voorwaarden voldoet, onder andere: leeftijd > 18 jaar, chronisch gebruik (≥ 3 maanden) van één enkel benzodiazepine of Z-drug, waarvan de dosis één keer per dag wordt ingenomen en niet hoger is dan 3 keer de DDD (Defined Daily Dose). De afbouw is niet volledig gratis voor de patiënt. Voor meer informatie, zie **Folia februari 2023**.

Pregabaline en gabapentine

In de **Folia van december 2021** meldden we dat de inspectiediensten van het FAGG een **toename vaststelden van het aantal meldingen van misbruik met pregabaline** (Lyrica® en generieken); de meldingen komen van mensen in de praktijk (voornamelijk apothekers).

De meldingen betreffen vooral patiënten die het product proberen te verkrijgen via valse voorschriften of door verschillende artsen te bezoeken om zo aan voorschriften te komen (medical shopping). Het misbruik van pregabaline gaat dikwijls gepaard met misbruik van andere sederende geneesmiddelen. De Flash VIG-news van 30/11/2022 wijst eveneens op de zorgwekkende toename van het misbruik van pregabaline in Europese landen, en somt een aantal voorzorgsmaatregelen op alvorens pregabaline voor te schrijven of af te leveren.

Ook voor **gabapentine** is er trouwens groeiende bezorgdheid over **misbruik**: zie **Folia februari 2020**.

Goed gebruik van pregabaline en gabapentine

Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **off-label** gebruikt bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is [zie ook **Folia februari 2018** en **februari 2020**].

Volgend op de signalen van misbruik met pregabaline, ook in België, werden in de **Folia van december 2021** enkele maatregelen opgesomd om misbruik tegen te gaan. Deze maatregelen zijn ook van toepassing voor gabapentine.

- **Artsen** moeten bijzonder voorzichtig zijn alvorens een behandeling met pregabaline te starten of alvorens een voorschrift te hernieuwen bij een patiënt die niet regelmatig door de arts wordt gevolgd.
- **Voorzichtigheid** is ook geboden bij patiënten met een **voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik en bij patiënten die ook andere geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel onderdrukken**, zoals opioiden, nemen.
- **Apothekers** moeten, in het kader van de farmaceutische zorg, goed nagaan of het voorschrift conform is en in geval van twijfel contact opnemen met de voorschrijver.
- Artsen en apothekers moeten aangifte doen bij de politie als ze valse voorschriften ontdekken.

Voor de belangrijkste ongewenste effecten verwijzen we naar het Repertorium > **gabapentine (10.7.2.2.)** en **pregabaline (10.7.2.3.)**.

Zowel met pregabaline als gabapentine zijn ademhalingsdepressie en voorkamerfibrilleren gesignaleerd. In combinatie met opioïden en andere middelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel onderdrukken, is het risico van ademhalingsdepressie verder verhoogd. Een observationele studie, besproken in de **Folia van februari 2020**, suggereert dat pregabaline, maar niet gabapentine, gepaard gaat met een verhoogd risico van suïcide en ander risicodrag, vooral bij adolescenten en jongvolwassenen. Verschillen tussen pregabaline en gabapentine op het vlak van suïcide en andere risicodrag zijn mogelijk te verklaren door verschillen in farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen. Bijkomend onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Specifieke bronnen

- 1 RIZIV. Doeltreffend gebruik van geneesmiddelen: onze maatregelen voor 2022-2023 (laatst aangepast op 20/12/2022). Website RIZIV. Met Omzendbrief – Goed gebruik van de geneesmiddelen – Besparingsmaatregelen geneesmiddelen 2022-2023 (8/12/2022) en Geneesmiddelen – Naar een gezond België (gezondbelgie.be)
- 2 FAGG. Slaapmiddelen: bevraging van het FAGG toont aan dat meer dan een derde van patiënten tekenen van afhankelijkheid vertoont en meerderheid gebruikt de slaapmiddelen te lang. Bericht van 21/06/2022.

Specialiteitsnamen

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin® (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.