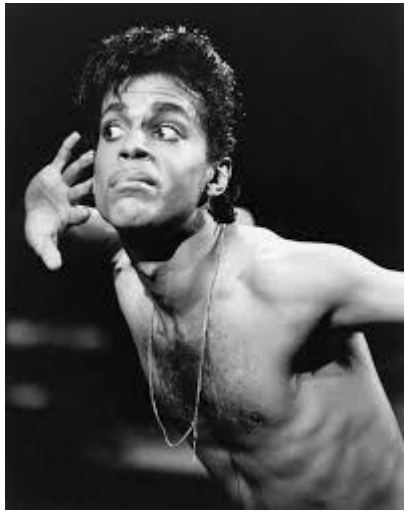
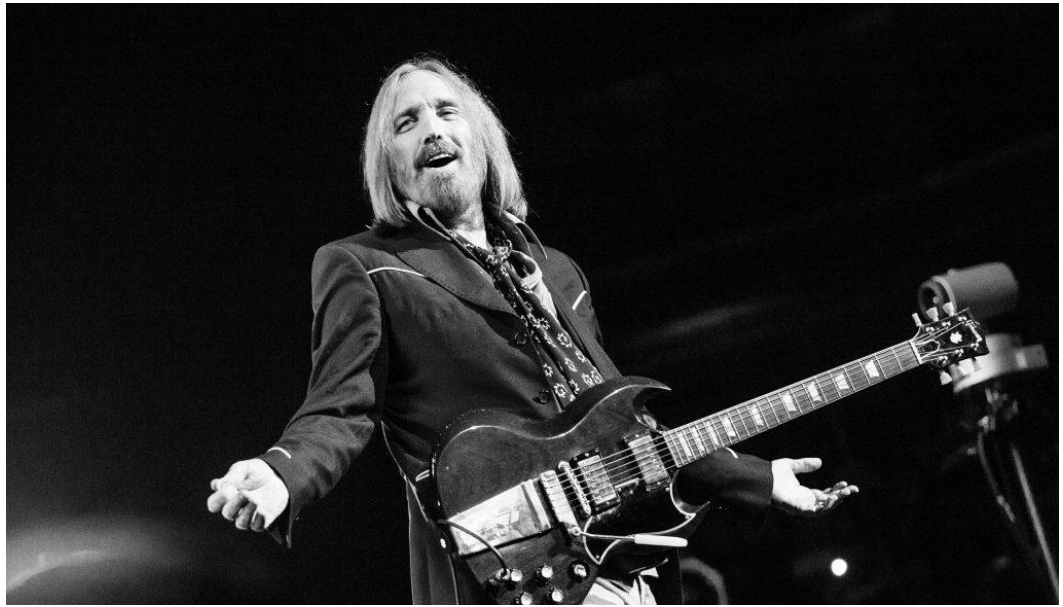
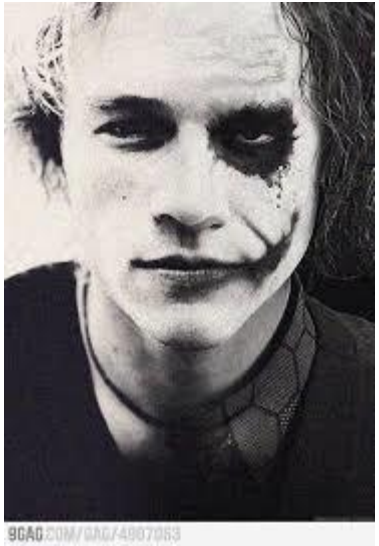
Opiaten, verslaving een probleem?

F.A. Boom (anesthesioloog)



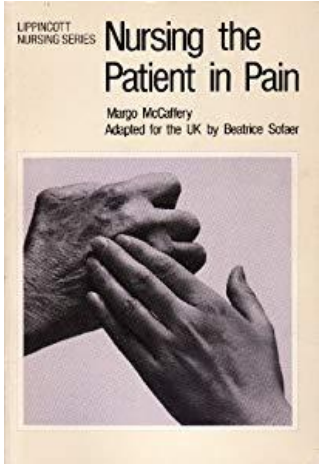




Noordwest
Ziekenhuisgroep

“Pain is whatever the person experiencing it says it is, and it exists wherever the person says it does”.

- Margo McCaffery, nurse and pain management expert



Amerikaanse verpleegkundige en pionier op het gebied van verpleegkundige zorg bij pijn (1938 - 2018)

Merskey, H. by IASP in PAIN, number 6, page 250 (1979)
McCaffery, M. Nursing Management of the Patient with Pain, Lippincott, 1979.

Noordwest Ziekenhuisgroep

Noordwest
Ziekenhuisgroep

Addiction Rare in Patients Treated with Narcotics

N Engl J Med 1980; 302:123

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

To the Editor

Recently, we examined our current files to determine the incidence of narcotic addiction in 39,946 hospitalized medical patients[1] who were monitored consecutively. Although there were 11,882 patients who received at least one narcotic preparation, there were only four cases of reasonably well documented addiction in patients who had no history of addiction. The addiction was considered major in only one instance. The drugs implicated were meperidine in two patients,[2] Percodan in one, and hydromorphone in one. **We conclude that despite widespread use of narcotic drugs in hospitals, the development of addiction is rare in medical patients with no history of addiction.**

Jane Porter
Hershel Jick, M.D.
Boston Collaborative Drug Surveillance Program Boston University Medical Center, Waltham, MA 02154

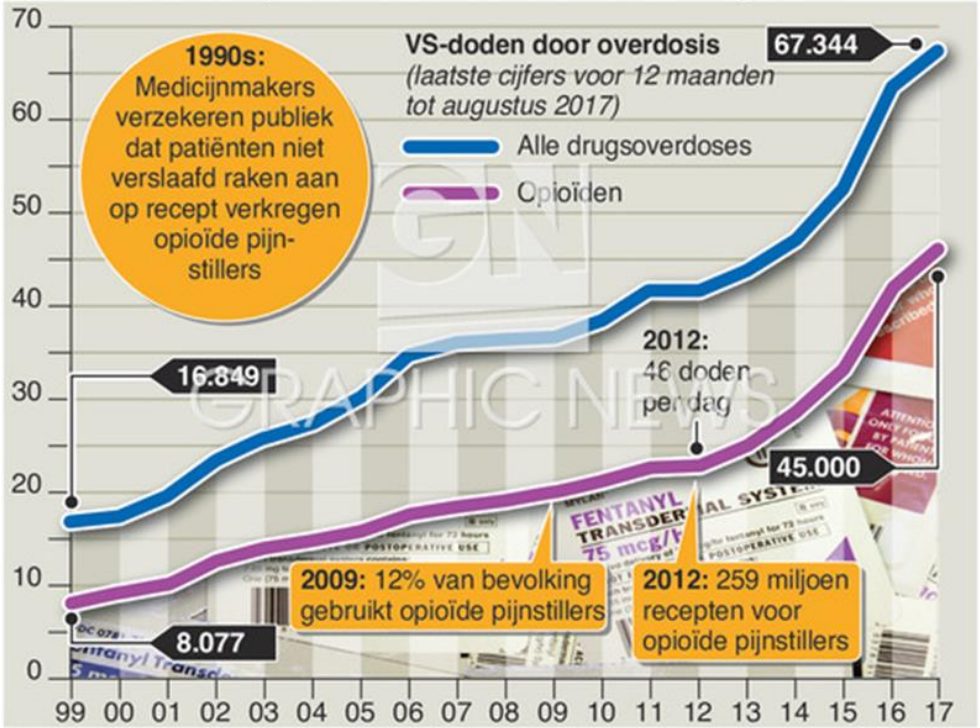
— Een dokter te St. Louis verzekert dat in de stad minstens 20.000 menschen verslaafd zijn aan morphine-inspuitingen, en dat de groote meerderheid uit dames van den gegoeden stand bestaat. De geneesheer verwijt zijn collega's dat zij, door het spoedig aanwenden van morphine, schuldig zijn aan dit groote kwaad.

Tilburgsche Courant, 29-05-1892

Noordwest Ziekenhuisgroep

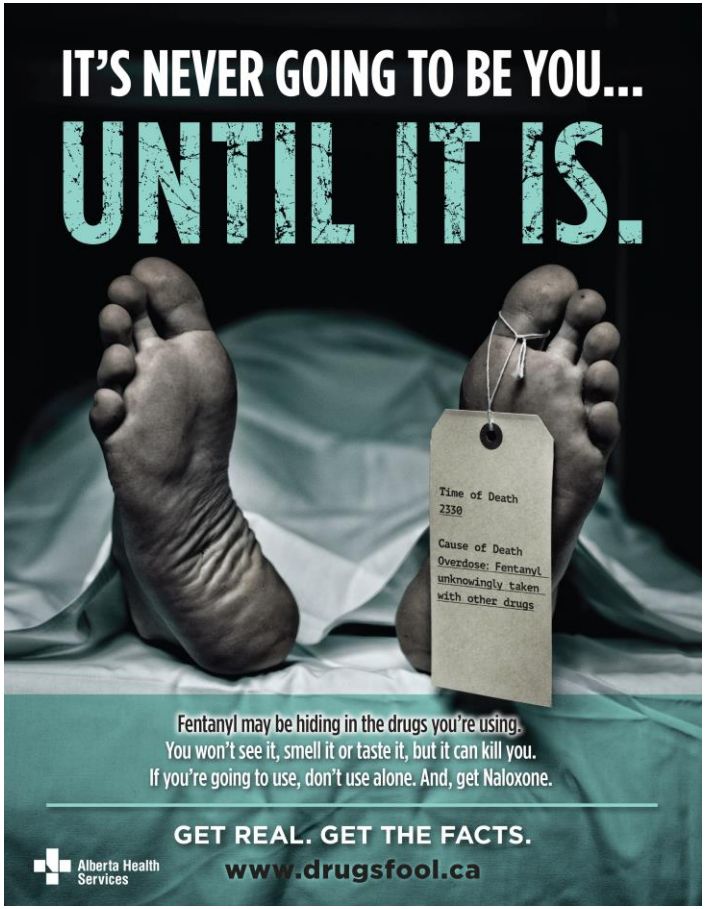
Amerika's verslaving aan opioïden

Elke dag sterven er meer dan 115 Amerikanen na een overdosis opioïden – waaronder voorgeschreven pijnstillers, heroïne en synthetische opioïden als fentanyl – aldus het National Institute on Drug Abuse



Bronnen: NIDA, CDC, Mayo Clinic Foto: Associated Press © GRAPHIC NEWS

Noordwest Ziekenhuisgroep



Noordwest Ziekenhuisgroep

OPINIE

Jos van Bemmel
huisarts, Amersfoort

PIJN BESTRIJDEN MET OPIATEN LEIDT TOT AMERIKAANSE TOESTANDEN

Oxycodon, een nieuwe heroïneplaag

Opioïden werken nu eenmaal het beste tegen pijn

Noordwest Ziekenhuisgroep

REPORTAGE PIJNSTILLERS

De dokter als dealer: ‘In Nederland is allang sprake van een stille opioïde-epidemie’

Steeds vaker worden in Nederland zware pijnstillers voorgeschreven, hoewel uit de VS bekend is dat ze te vergelijken zijn met heroïne. De Volkskrant sprak met vier patiënten die verslaafd raakten. ‘Als mijn vrouw de oxycodon niet had verstopt, was ik zo weer begonnen.’

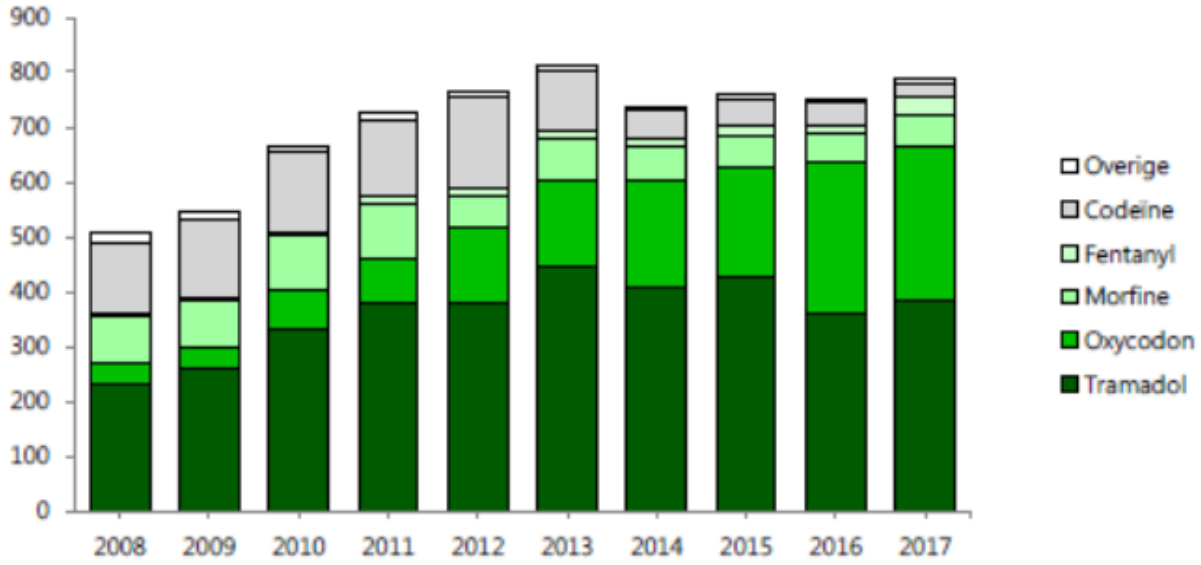
Maud Effting en Anneke Stoffelen 21 juli 2018, 2:00

Noordwest Ziekenhuisgroep

Nationaal Vergiftingen Informatie Centrum (NVIC)

- 2007-2016
- Verdubbeling gebruikers tramadol, oxycodon, morfine, fentanyl
- Oxycodon gebruikers:
  - 2007: 75.000
  - 2016: 372.000
- Oxycodon intoxicaties:
  - 2008: 43
  - 2017: 280 (6,5 x)
- Fentanyl gebruikers (> 13 jaar) in 2015 verdubbeld tov 2008: 110.000
- Fentanyl misbruik en incidenten vertoond gelijke tendens (cave: hoge potentie)

Noordwest Ziekenhuisgroep



Figuur 4.1 Het aantal telefonisch blootstellingen aan opioïde pijnstillers per jaar

Acute vergiftigingen bij mens en dier - NVIC Jaaroverzicht 2017

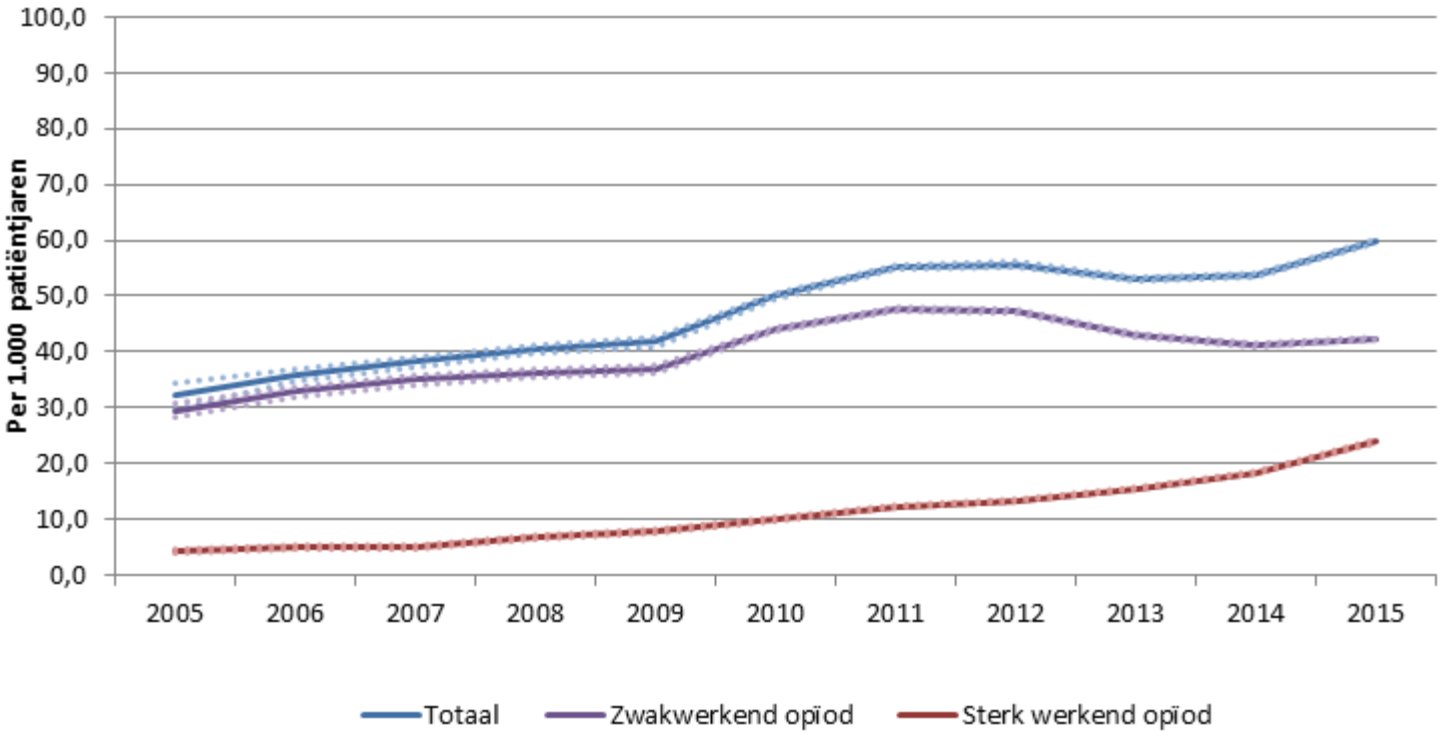
Noordwest Ziekenhuisgroep

NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszo

- Rapport 2016
- Veranderingen in opioïde voorschrijven in de huisartsenpraktijk 2005-2015
- Gegevens van huisartsenpraktijken die deelnemen aan “NIVEL Zorgregistraties eerste lijn”
- ***Verzesvoudiging*** van aantal patienten in Nederland dat een **sterk** opioïde kreeg voorgeschreven
- Opvallend is de toename in het voorschrijven van oxycodon
- Toename is het sterkts in groep > 75 jaar (toename deels door vergrijzing?)

Noordwest Ziekenhuisgroep

Figuur 1: Aantal patiënten dat een opioïde kreeg voorgeschreven over de periode van 2005-2015 per 1.000 patiëntjaren[1,2]



Noordwest Ziekenhuisgroep

Concluderend, net als in andere landen is er een toename in het voorschrijven van opioïden in de Nederlandse huisartsenpraktijk. Deze toename lijkt vooral toe te wijzen aan het voorschrijven van sterkwerkende opioïden in de behandeling van niet-kanker pijn. In deze groep krijgt 80% als eerste voorschrift een zwakwerkend opioïde, dit is in lijn met de pijnladder. De toename is het sterkst bij mensen boven de 75. De meest voorgeschreven sterkwerkende opioïde is oxycodon. Het percentage chronisch gebruikers is gelijk gebleven over de tijd. Nader onderzoek is nodig om verklaringen voor de stijging in opioïden voorschrijven na te gaan.

Noordwest Ziekenhuisgroep

NIVEL

- Rapport juni 2018
- Huisartsenpost
- Periode 2013-2017
- 1/3 van patienten krijgt een recept mee (= onveranderd)
- Lichte toename van voorgeschreven recepten opioïden: 5,6% -> 7,7%
- Absolute aantal contacten steeg, maar daalde weer licht in 2017
- Aantal recepten voor tramadol onveranderd
- Lichte toename sterke opioïden (morfine, oxycodon)

Zorg op de huisartsenpost

Nivel Zorgregistraties eerste lijn: jaarcijfers 2017 en trendcijfers 2013-2017

Tessa Jansen
Karin Hek
Tjard Schermer

Juni 2018

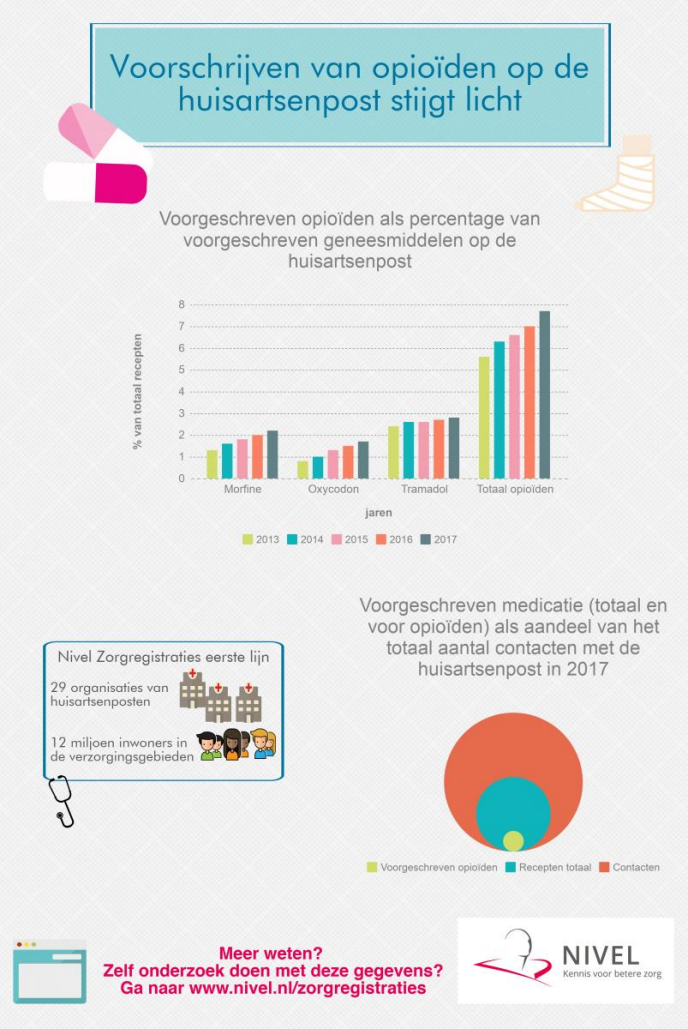
Noordwest Ziekenhuisgroep

Top-10 van meest voorgeschreven geneesmiddelen op de huisartsenpost: ATC code en percentage van het totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen
Top 10 of most frequently prescribed medications at primary out-of-hours services, ATC code and percentage of the total number of medication prescriptions

2017	%
J01C - Betalactam-antibiotica, penicillines	15,7
M01A - Niet-steroide anti-inflammatoire en antireumatische midd.	9,5
N02A - Opioiden	7,8
J01X - Overige antibacteriele middelen	6,8
S01A - Antimicrobiele middelen	3,8
R06A - Antihistaminica voor systemisch gebruik	3,6
R03A - Sympathicomimetica voor inhalatie	3,2
A02B - Middelen bij ulcus pepticum en gastro-oesofageale reflux	3,1
A06A - Laxantia	2,9
H02A - Corticosteroiden voor systemisch gebruik	2,8

© NIVEL Zorgregistraties eerste lijn

(t) HPb4



Noordwest Ziekenhuisgroep

Stichting farmaceutische kerngetallen (SFK)

September 2018 (Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 153 Nr. 38)

- Oxycodon gebruikers:
  - 2014: 255.000
  - 2017: 490.000

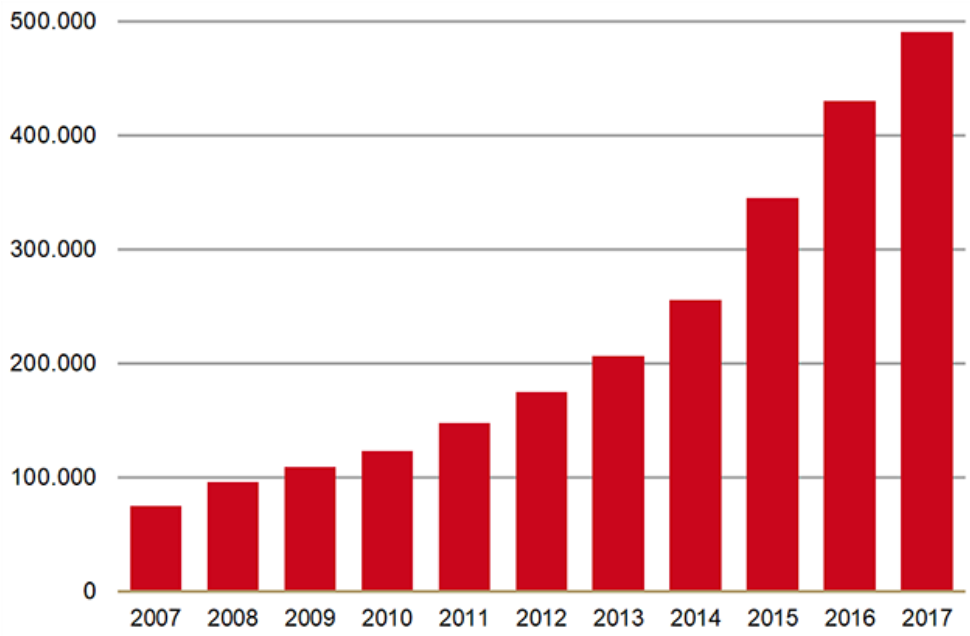
- 60% gebruikers oxycodon komt slechts eenmaal in apotheek
  - 45% één verstrekking in een jaar
  - 15% op één moment twee verstrekkingen (combinatie SR + IR preparaten)

- ¾ (75%) van voorschrijvers van combinatie SR + IR is een medisch specialist (chirurgie, orthopedie, interne geneeskunde)

- Bij eenmalige oxycodon verstrekking is de gemiddelde aflevering: 2,7 standaarddagdoseringen (DDD)

- Voor alle oxycodongebruikers samen: jaarlijks gemiddels 22 DDD's (blijft gemiddeld stabiel)

Noordwest Ziekenhuisgroep



Aantal oxycodongebruikers sinds 2007

Echter in 2018 betere telling:

patienten die meerdere apotheken bezoeken worden als één en dezelfde persoon geteld (derhalve: lager aantal gebruikers)

Noordwest Ziekenhuisgroep

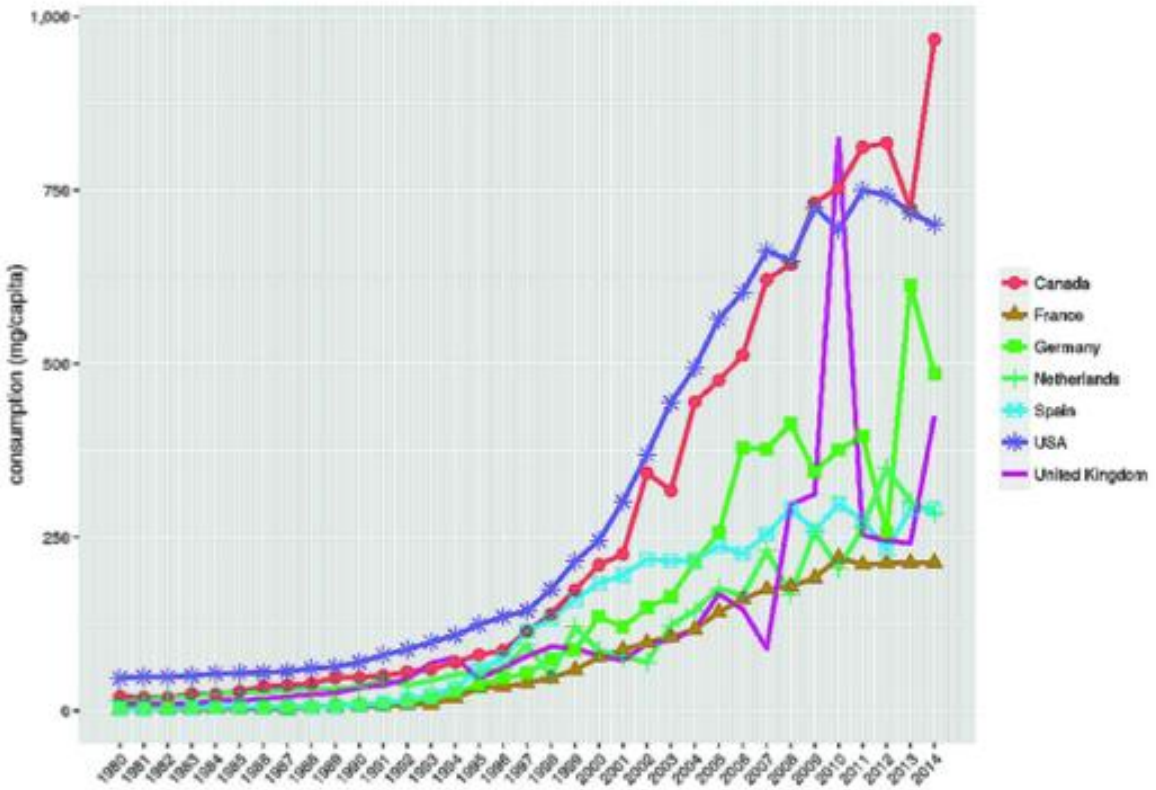
Pain & Policy Studies Group (PPSG)

https://ppsg.medicine.wisc.edu/

Universiteit van Wisconsin in samenwerking met WHO

- Morfine-equivalent (mg opiaat/persoon)
- VS/Canada **2x** Europa
- Wereldwijde **toename** sinds 2000
- VS: - 1990: 70 mg
  - 2014: 701 mg
- Nederland: - 1990: 34 mg
  - 2015: 325 mg

Noordwest Ziekenhuisgroep



Noordwest Ziekenhuisgroep

An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada

is Europe next?

G. T. T. Helmerhorst, , T. Teunis, , S. J. Janssen, , D. Ring

The United States and Canada are in the midst of an epidemic of the use, misuse and overdose of opioids, and deaths related to overdose. This is the direct result of overstatement of the benefits and understatement of the risks of using opioids by advocates and pharmaceutical companies. Massive amounts of prescription opioids entered the community and were often diverted and misused. Most other parts of the world achieve comparable pain relief using fewer opioids.

The misconceptions about opioids that created this epidemic are finding their way around the world. There is particular evidence of the increased prescription of strong opioids in Europe.

Opioids are addictive and dangerous. Evidence is mounting that the best pain relief is obtained through resilience. Opioids are often prescribed when treatments to increase **resilience** would be more effective.

Cite this article: *Bone Joint J* 2017;99-B:856–64.

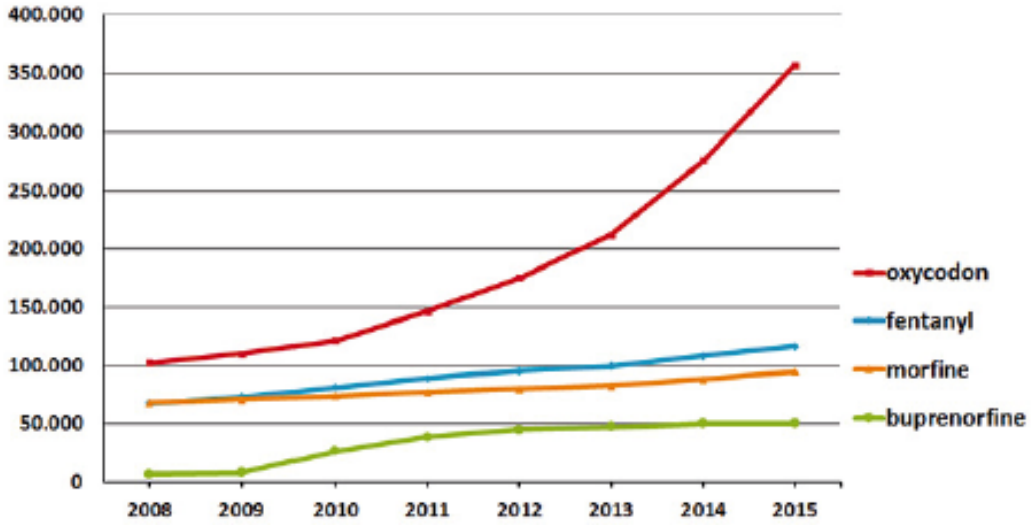
Noordwest Ziekenhuisgroep

Verenigde Staten

- 80% van patienten die een kleine ingreep ondergingen kregen recept voor opiaat
- 1/3 van patienten die een SEH bezochten kregen recept voor opiaat
- Afgelopen 20 jaar: ***vervierfoudiging*** van aantal voorgeschreven opioïde pijnstillers en daaraan gerelateerde doden
- 2009: 1e plaats doodsoorzaak door ongevallen voor 'overlijden aan een overdosis aan medicatie (meerderheid betrof opiaten)' NB. dit was 'overlijden door verkeersongelukken'

Noordwest Ziekenhuisgroep

Figuur 1: Ontwikkeling van het aantal gebruikers van sterkwerkende opioïden (2008–2015)[3]



2013: 8% van nederlandse bevolking > 20 jaar heeft in dat jaar een opioïd (zwak/sterk) voorgeschreven gekregen (VS 25%)

Noordwest Ziekenhuisgroep

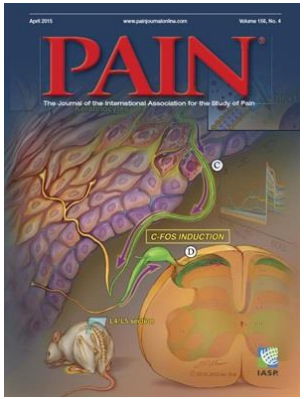
Redenen verschil voorschrijven VS/Canada:

- Onjuiste berichtgeving veiligheid/verslaving?
- Vergoedingensysteem: Financiele incentive? Betaald per recept?

Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis.

Vowles KE[1], McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN.

Pain. 2015 Apr;156(4):569-76



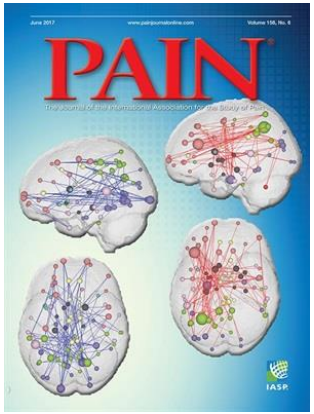
- Review artikel: Problematisch opiaat gebruik bij chronische pijn
- 38 studies
- “Problematisch gebruik”: < 1 - 81%
- “Misuse” (overdadig gebruik?): 21 - 29%
- “Addiction”: 8 - 12%
- “Abuse” (destructief misbruik?): 1 studie (getallen?)
- Probleem: Definities?

Noordwest Ziekenhuisgroep

Polysubstance use and misuse or abuse of prescription opioid analgesics: a multi-level analysis of international data.

Morley KI[1], Ferris JA, Winstock AR, Lynskey MT.

Pain. 2017 Jun;158(6):1138-1144



- “Misuse” en “abuse” bij opioïde analgetica bij patienten die het opiaat minstens 1x voorgeschreven hadden gekregen 2016
- VS, Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Australie
- Variabiliteit tussen landen: 3%
- Illegaal drugsgebruik en bezondiazepines:
  - 4 x hogere kans op “misuse”
  - 6 x hogere kans op “abuse”
- Conclusie: “Misuse” en “abuse” niet beperkt tot VS, maar onderstreept de noodzaak voor internationale oplettendheid

Noordwest Ziekenhuisgroep

“Opioid overdose deaths accounted for more than 60% of drug overdose deaths in the USA in 2015.”

Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65: 1445–52.

“More than 40% of opioid overdose deaths were due to prescription opioids.”

Seth P, Scholl L, Rudd RA, Bacon S. Overdose deaths involving opioids, cocaine, and psychostimulants—United States, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 349–58.

Noordwest Ziekenhuisgroep

NARRATIVE REVIEW ARTICLE

Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose

Lynn R. Webster, MD

ANESTHESIA & ANALGESIA

November 2017 • Volume 125 • Number 5

Noordwest
Ziekenhuisgroep

Table 1. Definitions Related to Use and Misuse of Opioid Analgesics

Term	Definition	Source
Misuse	Use of a medication (for a medical purpose) other than as directed or indicated, whether willful or unintentional, and whether harm results or not	Katz et al (2007)[14]
Abuse	Any use of an illegal drug or the intentional self-administration of a medication for a nonmedical purpose such as altering one's state of consciousness, for example, getting high	Katz et al (2007)[14]
Addiction	A primary, chronic disease involving brain reward, motivation, memory, and related circuitry that can lead to relapse and progressive development, and that is potentially fatal if left untreated; markers include craving and continued use despite adverse outcomes	Smith, (2012)[15] Katz et al (2007)[14]
Tolerance	A state of adaptation in which exposure to the drug results in diminution of its effects over time	Katz et al (2007)[14]
Physical dependence	Engenders abstinence syndrome when the drug is abruptly stopped	Katz et al (2007)[14]

Noordwest Ziekenhuisgroep

Table 2. Criteria[a] for Opioid-Use Disorders From the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

1. Opioid taken in larger amounts or over a longer period than intended
2. Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control opioid use
3. A lot of time spent obtaining, using, or recovering from the effects of the opioid
4. Craving or a strong desire to use opioids
5. Recurrent opioid use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home
6. Continued use despite persistent or recurring social or interpersonal problems caused or exacerbated by opioid use
7. Stopping or reducing important social, occupational, or recreational activities due to opioid use
8. Recurrent use of opioids in physically hazardous situations
9. Continued use despite knowledge of having persistent or recurrent physical or psychological problems cause or worsened by opioid use
10. Tolerance as defined by either a need for markedly increased amounts to achieve intoxication or desired effect or by markedly diminished effect with continued use of the same amount (does not apply when used appropriately under medical supervision)
11. Withdrawal manifesting as either characteristic syndrome or the substance is used to avoid withdrawal (Does not apply when used appropriately under medical supervision)

Data were derived from Saunders.[16]

[a]A minimum of 2–3 criteria is required for a mild substance-use disorder diagnosis, while 4–5 is moderate, and 6–7 is severe. Opioid-use disorder is specified instead of substance-use disorder, if opioids are the drug of abuse.

Noordwest Ziekenhuisgroep

Aan opiaatgebruik gerelateerde problematiek

Before treating chronic pain with opioid therapy, a clinician should assess patients for risk of an OUD to set the appropriate level of clinical monitoring. Some of the risk factors for behaviors that might indicate an OUD include the following[10,13,21–26]:

- Nonfunctional status due to pain
- Exaggeration of pain
- Unclear etiology for pain
- Young age
- Smoking
- Poor social support
- Personal history of substance abuse
- Family history of substance abuse
- Psychological stress
- Psychological trauma
- Psychological disease
- Psychotropic substance use
- Focus on opioids
- Preadolescent sexual abuse
- History of legal problems
- History of substance-abuse treatment
- Craving for prescription drugs
- Mood swings
- Childhood adversity

Noordwest Ziekenhuisgroep

Risicofactoren voor opioïd overdosis gerelateerde mortaliteit:

- Leeftijd
- Comorbiditeit (mentaal en fysiek)
- Voorgeschiedenis met middelengebruik (belangrijkst!)
- Bronnen voor psychologische en sociale stress

- Middle age
- History of substance abuse, including prescription and illicit drugs and alcohol
- Comorbid mental and medical disorders
- High opioid dose (particularly with added benzodiazepines)
- Methadone use
- Benzodiazepine coprescribing
- Antidepressant coprescribing
- Unemployment
- Polysubstance abuse
- Opioid naïvety
- Recent release from prison
- Recent release from abstinence-based addiction treatment
- Sleep apnea
- Heart or pulmonary complications (eg, respiratory infections, asthma)
- Pain intensity (eg, elevated, low, moderate, moderate–severe, severe)

Noordwest Ziekenhuisgroep

Ademhalingsdepressie

Voorspellers van opiaatgeinduceerde ademhalingsdepressie

Strong Predictors

- SUD diagnosis in previous 6 months (single strongest predictor)
- Bipolar disorder or schizophrenia
- Cerebrovascular disease
- Renal disease
- Heart failure
- Nonmalignant pancreatic disease
- Concurrent benzodiazepine or antidepressant prescription

Moderate Predictors

- Recurrent headache
- Chronic pulmonary disease
- Sleep apnea
- Extended-release and long-acting opioid formulations
- Daily morphine equivalence dose (MED) ≥100 mg

Noordwest Ziekenhuisgroep

Suicide risico

Table 4. Suicide Risk Factors in General and Chronic Pain Populations

General	Chronic Pain
• Family history of suicide	• Pain severity
• Personal history of attempted suicide	• Pain type: back pain, fibromyalgia, migraine headache
• Anxiety disorders (eg, PTSD)	• Pain catastrophizing
• Major depressive disorder	• Perception of disability
• Substance abuse	• Access to analgesics
• Feelings of isolation	• Poor sleep
• Hopelessness and helplessness	• Desire to escape from pain
• Significant loss/grief	• Avoidance
• Abuse in childhood	• Problem-solving deficits
• Access to weapons/substances	

Data were derived from Hassett et al.[40]
Abbreviation: PTSD, posttraumatic stress disorder.

Noordwest Ziekenhuisgroep

Suicide risico

Risicofactoren:

- Age >45 years
- Woman
- Positive history of suicide attempts
- Low social support
- Divorce
- Active mental disorders
- Active substance abuse
- Unemployment
- Endorsement of specific suicide plan
- Access to means (eg, lethal supply of prescription medications)
- Alcohol dependence
- High pain intensity
- Long pain duration
- Insomnia
- Migraine, back pain, abdominal pain, generalized pain

Screen regelmatig!

Noordwest Ziekenhuisgroep

Praktijk

- “Assessment tools”

- Controle therapeutisch effect:
  - Functionele verbetering
  - Pijn (NRS??)

- Indien opiaten noodzakelijk zijn:
  - Lage dosis
  - Gecombineerd met “alternatieve” therapie
  - Welk opiaat? Minder “rewarding”, bv Buprenorphine, Tapentadol
  - Frequente controle (spreekuurbezoek)
  - Beperkt afleveraantal, Controle van aflevering

- Denk aan:
  - Suicide risico
  - OSAS
  - Co-medicatie: Benzodiazepines

- Dosering onvoldoende voor risico-inschatting
  - ook bij lage dosis
  - Verschil in opiaatrespons: individuele therapie
  - Co-medicatie (benzodiazepines, centraal zenuwstelsel)
  - Mentale status

Opioid analgesics are recognized as a legitimate medical therapy for selected patients with severe chronic pain that does not respond to other therapies. However, opioids are associated with risks for patients and society that include misuse, abuse, diversion, addiction, and overdose deaths. Therapeutic success depends on proper candidate selection, assessment before administering opioid therapy, and close monitoring throughout the course of treatment. Risk assessment and prevention include knowledge of patient factors that may contribute to misuse, abuse, addiction, suicide, and respiratory depression. Risk factors for opioid misuse or addiction include past or current substance abuse, untreated psychiatric disorders, younger age, and social or family environments that encourage misuse. Opioid mortality prevalence is higher in people who are middle aged and have substance abuse and psychiatric comorbidities. Suicides are probably undercounted or frequently misclassified in reports of opioid-related poisoning deaths. Greater understanding and better assessment are needed of the risk associated with suicide risk in patients with pain. Clinical tools and an evolving evidence base are available to assist clinicians with identifying patients whose risk factors put them at risk for adverse outcomes with opioids. (Anesth Analg 2017;125:1741–8)

Available online 25 October 2018

Drug and Alcohol Dependence 194 (2019) 151–158

Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep

Patterns and history of prescription drug use among opioid-related drug overdose cases in British Columbia, Canada, 2015–2016

Kate Smolina[a,b,*], Alexis Crabtree[a,b], Mei Chong[a], Bin Zhao[a], Mina Park[a], Christopher Mill[c], Christian G. Schütz[d,e]

[a] BC Centre for Disease Control, 655 W 12thAvenue, Vancouver, BC, V5Z 4R42 Canada
[b] School of Population and Public Health, University of British Columbia, 2206 East Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Canada
[c] Public Health Agency of Canada, Government of Canada, 130 Colonnade Road, Ottawa, ON, K1A 0K9, Canada
[d] Institute of Mental Health, Department of Psychiatry, University of British Columbia, 2255 Westbrook Mall, Vancouver, BC, V6T 2A1, Canada
[e] The Burnaby Centre for Mental Health & Addiction, 3405 Willingdon Avenue, Burnaby, BC, V5G 3H4, Canada

Noordwest Ziekenhuisgroep

Opiaat-geinduceerde hyperalgesie (OIH)

- Hyperalgesie: toestand van verhoogde pijngevoeligheid, waarbij een pijnlijke prikkel als extra pijnlijk wordt ervaren.
- Opiaten kunnen zodanige verandering induceren in de pijngevoeligheid dat patienten tijdens een stabiele behandeling met een opiaat in plaats van een pijnstillend effect een paradoxale toename van pijn ervaren
- Oorspronkelijke pijn, maar ook meer diffuse pijn vanuit een andere locatie
- Kenmerk van OIH: - toename van pijn bij escalatie van de opiaatdosis
  - afname van pijn bij dosisreductie
- NB. opiaattolerantie: - afname van analgetische respons op eenzelfde dosis opiaat
  - dosisescalatie kan hier wel zinvol zijn
- Rol NMDA receptor?
- Alle opiaten resulteren bij acute als chronische blootstelling in hyperalgesie
- Prevalentie in praktijk en klinische impact van OIH onduidelijk en lastig te onderzoeken.
- Verder onderzoek is nodig

Noordwest Ziekenhuisgroep

Pijnbestrijding: geef opiaten slechts een bijrol

MEDISCH CONTACT 47 | 22 NOVEMBER 2018

WEEG DE RISICO'S GOED AF TEGEN DE VOORDELEN

Albert Dahan
hoogleraar, anesthesioloog, LUMC, Leiden

Kees Kramers
hoogleraar, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc en CWZ, Nijmegen

Arnt Schellekens
psychiater en onderzoeker bij Radboudumc, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, wetenschappelijk directeur NISPA

Marieke Niesters
anesthesioloog en pijnspecialist, LUMC, Leiden

Noordwest Ziekenhuisgroep

Opmerkingen

- Bewustwoording
- Opiaten hebben een plaats bij de behandeling van matig tot ernstige pijn
- Risico op verslaving is groter bij comorbide psychische klachten (stemmingsklachten) en een voorgeschiedenis met verslavingsproblatiek
- Voorschrijven:
  - Aan wie?
  - Korte duur (terugkoppeling)
  - Alleen langwerkende preparaten
  - Geen escape medicatie

Opmerkingen (vervolg)

- Denk aan Opiaat geinduceerde Hyperalgesie (OIH)
- Multimodale pijnbestrijding
- Alternatief?
  - NSAID's (Naproxen, Celecoxib)
  - Pyrazolonderivaat (metamizol)
  - Antineuropathicum (10% heeft neuropathische component)
  - Medicinale cannabis?
- Educatie
- Meer onderzoek nodig naar voorschrijfgedrag in NL en farmacologisch onderzoek (opiaten met minder negatieve eigenschappen)

Gezamenlijk probleem

Gezamenlijke oplossing

Noordwest
Ziekenhuisgroep