

# De Dubbele Snijkant van Pijnstilling:

Een Onderzoek naar Opioïden, de Oxycodon Crisis en de  
Medische Toekomst

Celine Slink

Profielwerkstuk VWO 6

Het Winford

Profiel(en): Natuur & Gezondheid en Natuur & Techniek

Begeleidende docent(en): Joost Koch

Datum van Inleveren: 19 mei 2025

# Samenvatting

Dit profielwerkstuk onderzoekt de complexe en vaak controversiële rol van opioïden, krachtige pijnstillende middelen, in de hedendaagse geneeskunde en maatschappij. Het werk begint met een fundamentele analyse van de verschillende soorten opioïden, gecategoriseerd naar hun oorsprong (natuurlijk, semi-synthetisch, synthetisch), en hun voornaamste medische toepassingen. Vervolgens wordt dieper ingegaan op de farmacologische werking: hoe deze moleculen interageren met specifieke opioïdreceptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) in het zenuwstelsel om pijn te onderdrukken. De intracellulaire signaalcascades die hierbij betrokken zijn, zoals de inhibitie van adenylylcyclase en de modulatie van ionkanalen, worden toegelicht. Naast de gewenste pijnstilling worden ook de inherente risico's en ongewenste effecten gedetailleerd besproken. Dit omvat de ontwikkeling van tolerantie (steeds hogere dosis nodig voor hetzelfde effect), fysieke afhankelijkheid (leidend tot ontwenningsverschijnselen bij staken) en de potentieel levensbedreigende ademhalingsdepressie bij een overdosis. Speciale aandacht gaat uit naar de gevaren van gecombineerd gebruik, met name de synergistische dempende effecten met alcohol en benzodiazepines, en de risico's op levertoxiciteit bij combinatiepreparaten met paracetamol.

Een significant deel van het onderzoek focust op de ontrafeling van de 'Oxycodon Crisis', die met name in de Verenigde Staten epidemische proporties aannam. De cruciale rol van farmaceutisch bedrijf Purdue Pharma en diens agressieve, misleidende marketingstrategieën voor het middel OxyContin wordt uitgebreid geanalyseerd. De statistische data die de explosieve stijging in voorschriften, het wijdverbreide misbruik, de dramatische toename in verslavingsgevallen en de schrikbarende stijging van het aantal overdosissterfgevallen illustreren, worden gepresenteerd en geïnterpreteerd. De maatschappelijke ontwrichting als gevolg van deze crisis, inclusief de economische last en de impact op gemeenschappen, wordt belicht. Een analyse van de veelgeprezen miniserie "Dopesick" wordt uitgevoerd om de representatie van de crisis in populaire media te vergelijken met de gedocumenteerde feitelijke gebeurtenissen en de ervaringen van betrokkenen.

Het perspectief van de voorschrijvende artsen wordt vervolgens onder de loep genomen. De ethische dilemma's waarmee zij worstelen – de plicht tot adequate pijnbestrijding versus het minimaliseren van schade door verslaving en misbruik – worden verkend. De evolutie in medische attitudes en het voorschrijfgedrag, van een periode van relatief ongeremd voorschrijven naar de huidige, meer terughoudende praktijk, wordt geschetst. Dit wordt geplaatst in de context van de ontwikkeling en implementatie van strengere klinische richtlijnen (zoals die van de CDC), de opkomst en het gebruik van Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs), en andere preventiestrategieën. Deze strategieën omvatten een bredere benadering van pijnmanagement (multimodale therapie), verbeterde patiënteneducatie, de verhoogde beschikbaarheid van het antidotum naloxon, en harm reduction-initiatieven zoals spuitomruilprogramma's en fentanyl-teststrips.

Tot slot werpt het PWS een blik op de toekomst. De voortdurende en groeiende dreiging van zeer potente synthetische opioïden, zoals illegaal geproduceerd fentanyl en zijn analogen, wordt als een majeur risico geïdentificeerd. De schrijnende mondiale ongelijkheid in de toegang tot opioïden – overconsumptie en crisis in sommige regio's versus een ernstig tekort aan essentiële pijnmedicatie in andere – wordt benadrukt. Het werk besluit met een overzicht van de uitdagingen en mogelijke oplossingsrichtingen, waaronder de noodzaak van voortdurende investeringen in effectieve preventieprogramma's, laagdrempelige verslavingszorg (inclusief Medication-Assisted

---

Treatment), verder onderzoek naar de ontwikkeling van veiligere pijnstillende alternatieven, en internationale samenwerking om de illegale drugshandel aan te pakken. De overkoepelende conclusie is dat een zorgvuldige, gebalanceerde en evidence-based benadering van opioïden cruciaal is om hun therapeutische waarde te kunnen blijven benutten en tegelijkertijd de verwoestende individuele en maatschappelijke gevolgen van misbruik en verslaving te minimaliseren.

**Trefwoorden:** Opioïden, Pijnstilling, Analgetica, Oxycodon, OxyContin, Opioïden crisis, Fentanyl, Verslaving, Opioïd Gebruiksstoornis (OUD), Overdosis, Farmacologie, Opioïdreceptoren, Metabolisme, Purdue Pharma, Dopesick, Pijnmanagement, Preventie, Naloxon, Harm Reduction, BibLaTeX, APA Stijl.

# Voorwoord

De keuze voor het onderwerp opioïden voor dit profielwerkstuk werd ingegeven door een combinatie van factoren. De alomtegenwoordigheid van de opioïden crisis in het nieuws, de aangrijpende verhalen in documentaires zoals “Dopesick”, en een groeiende persoonlijke interesse in de complexe wisselwerking tussen geneeskunde, farmacologie, en maatschappelijke volksgezondheidsproblemen speelden een cruciale rol. We hoopten met dit onderzoek een dieper en genuanceerder begrip te ontwikkelen van hoe een klasse medicijnen met zo’n groot potentieel voor pijnverlichting tegelijkertijd zo’n verwoestende crisis kon veroorzaken, en welke lessen hieruit getrokken kunnen worden voor de toekomst.

Het onderzoeksproces begon met een brede oriëntatie, waarbij we diverse wetenschappelijke databases, rapporten van gezondheidsorganisaties en journalistieke bronnen raadpleegden. Een van de grootste uitdagingen was het navigeren door de enorme hoeveelheid beschikbare informatie en het kritisch selecteren van betrouwbare, peer-reviewed bronnen, vooral gezien de soms emotioneel geladen en gepolariseerde berichtgeving rondom dit onderwerp. Het verbinden van de biochemische werking van opioïden, de medische toepassingen en risico’s, de historische ontwikkeling van de crisis, de rol van de farmaceutische industrie, en de maatschappelijke en ethische dilemma’s voor artsen tot een coherent verhaal was een complexe, maar uitermate boeiende puzzel. Het was een iteratief proces van lezen, analyseren, synthetiseren en steeds weer bijstellen van onze deelvragen en focus.

Wij willen graag onze oprechte dank uitspreken aan onze begeleidende docenten, Dhr. Pieterse (scheikunde) en Mevr. de Wit (biologie), voor hun onmisbare begeleiding, kritische feedback en onwrikbare geduld gedurende het gehele traject van dit profielwerkstuk. Hun expertise en aanmoedigingen waren essentieel om dit complexe onderwerp te kunnen doorgronden en structureren. Ook danken wij onze medeleerlingen die bereid waren om conceptversies te lezen en ons van waardevolle opmerkingen te voorzien. Ten slotte gaat onze dank uit naar onze families voor hun continue steun en begrip, vooral tijdens de intensievere schrijfperiodes.

Met dit profielwerkstuk hopen we bij te dragen aan een beter en breder begrip van de multifaceted aard van opioïden. We willen niet alleen bewustzijn creëren over de ernstige risico’s van misbruik en verslaving, maar ook de cruciale rol benadrukken die deze middelen spelen in adequate pijnbestrijding voor bepaalde patiëntgroepen. Het is onze hoop dat de lezer na het lezen van dit werkstuk de complexiteit van de problematiek beter inziet en de noodzaak onderschrijft van een zorgvuldige, ethische en evidence-based benadering van zowel pijnmanagement als verslavingszorg, om toekomstige crises te voorkomen en de huidige effectief aan te pakken.

Met vriendelijke groet,  
Celine Smink  
19 mei 2025, Amsterdam

# Inhoudsopgave

# Hoofdstuk 1

## Inleiding

### 1.1 Aanleiding en Relevantie

Pijn, in zijn vele vormen en intensiteiten, is een fundamentele menselijke ervaring, een evolutionair signaal van potentieel gevaar of weefselschade. De zoektocht naar effectieve methoden om pijn te verlichten is dan ook zo oud als de mensheid zelf. Binnen het moderne medische arsenaal nemen opioïden een prominente, zij het ambivalente, plaats in. Deze klasse van krachtige pijnstillende stoffen, afgeleid van of synthetisch nagemaakt naar de actieve componenten van de opiumpapaver (*Papaver somniferum*), biedt voor veel patiënten onmisbare verlichting. Ze zijn cruciaal bij de behandeling van hevige acute pijn na operaties of trauma's, bij het beheersen van pijn bij kankerpatiënten, en in de palliatieve zorg om het lijden aan het levenseinde te verzachten.

Echter, de kracht van opioïden is tevens hun achilleshiel. Dezelfde farmacologische eigenschappen die hen zo effectief maken in pijnbestrijding, dragen ook het risico in zich van misbruik, tolerantie, afhankelijkheid en verslaving. Het afgelopen decennium heeft de wereld, en met name de Verenigde Staten, de verwoestende gevolgen hiervan aan den lijve ondervonden in de vorm van een ongekennde 'opioïden crisis'. Deze crisis, mede aangejaagd door agressieve marketing van bepaalde farmaceutische bedrijven en een periode van ruimhartig voorschrijfgedrag, heeft geleid tot honderdduizenden doden door overdosis en onnoemelijk veel persoonlijk en maatschappelijk leed. De schaduw van deze crisis strekt zich ook uit tot Europa en Nederland, waar zorgen over toenemend opioïdengebruik en de potentie voor vergelijkbare problemen groeien. Er is toenemende aandacht voor de trends in andere landen om lessen te trekken.

Dit profielwerkstuk duikt diep in de complexe en gelaagde wereld van opioïden. Het onderzoekt de wetenschappelijke fundamenteën – van de chemische structuren en de interactie met het zenuwstelsel tot de medische toepassingen en de inherente gevaren. Het analyseert de historische en maatschappelijke factoren die hebben bijgedragen aan de huidige crisis, met een specifieke focus op de opkomst en ondergang van OxyContin als casestudy. Daarnaast belicht het de ethische dilemma's en de veranderende praktijk van artsen en de ontwikkeling van strategieën gericht op preventie en behandeling. De actualiteit van de problematiek, de diepe maatschappelijke impact, en de intrigerende biochemische en farmacologische aspecten maken dit onderwerp uiterst relevant en urgent voor een diepgaand onderzoek in het kader van een profielwerkstuk.

### 1.2 Hoofdvraag en Deelvragen

#### 1.2.1 Hoofdvraag

De centrale onderzoeksvraag die als leidraad dient voor dit profielwerkstuk is geformuleerd als:  
*Wat is de impact van opioïden op medisch, maatschappelijk en individueel niveau, met specifieke aandacht voor de ontwikkeling en gevolgen van de oxycodon-crisis, de chemische werking en gevaren van deze stoffen, en de veranderende rol en perspectieven van artsen in het voorschrijven*

*ervan?* Dit is een brede vraag die de kern van het onderzoek vormt.

### 1.2.2 Deelvragen

Om een alomvattend antwoord op de hoofdvraag te kunnen formuleren, is deze opgesplitst in de volgende concrete deelvragen, die de structuur van het onderzoek zullen bepalen:

1. **Classificatie en Toepassing:** Wat zijn opioïden precies ("Opioids", 2023<sup>1</sup>), welke verschillende soorten (natuurlijk, semi-synthetisch, synthetisch) kunnen we onderscheiden op basis van hun oorsprong en chemische structuur (Gupta e.a., 2010<sup>2</sup>), en voor welke specifieke medische doeleinden (indicaties) worden deze stoffen primair ingezet in de klinische praktijk (Riley e.a., 2008<sup>3</sup>)?
2. **Werkingsmechanisme en Metabolisme:** Hoe oefenen opioïden hun effecten uit op moleculair en fysiologisch niveau in het menselijk lichaam? Welke interacties met opioïdreceptoren liggen ten grondslag aan hun pijnstillende werking en bijwerkingen? Hoe worden deze stoffen door het lichaam verwerkt en afgebroken (metabolisme), en welke actieve of inactieve afbraakproducten (metabolieten) ontstaan hierbij?
3. **Risico's en Gevaren:** Wat zijn de belangrijkste en meest voorkomende risico's en gevaren die inherent verbonden zijn aan het gebruik van opioïden? Hierbij wordt gekeken naar bijwerkingen op korte en lange termijn, het fenomeen tolerantieontwikkeling, het ontstaan van fysieke afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen, de ontwikkeling van verslaving (Opioïd Gebruiksstoornis), het acute gevaar van een overdosis (met name ademhalingsdepressie), en de specifieke gevaren van interacties met andere veelgebruikte stoffen zoals alcohol en paracetamol?
4. **De Oxycodon Crisis en "Dopesick":** Hoe heeft de specifieke crisis rondom het middel oxycodon (merknaam OxyContin), met name in de Verenigde Staten, zich kunnen ontwikkelen? Welke rol speelde Purdue Pharma en diens marketingstrategieën hierin? Wat zijn de belangrijkste kenmerken en gevolgen van deze crisis, ondersteund door relevante statistieken over gebruik, verslaving en overdosering? Hoe accuraat en representatief is de weergave van deze gebeurtenissen in de populaire miniserie "Dopesick" in vergelijking met de gedocumenteerde realiteit?
5. **Artsen, Richtlijnen en Preventie:** Wat zijn de verschillende perspectieven, professionele dilemma's en veranderende attitudes van artsen en andere zorgverleners ten aanzien van het voorschrijven van opioïden door de jaren heen? Welke klinische richtlijnen, monitoringsystemen (zoals PDMPs) en brede preventiestrategieën (inclusief alternatieve pijnbehandelingen en harm reduction) worden momenteel gehanteerd om de risico's te beheersen en nieuwe crises te voorkomen?
6. **Toekomstperspectieven:** Wat zijn de belangrijkste potentiële gevaren en uitdagingen voor de toekomst met betrekking tot opioïden, zoals de opkomst van nog potentere synthetische varianten (bijv. fentanyl-analogen)? Welke mondiale ongelijkheden bestaan er in toegang tot zowel adequate pijnstilling als effectieve verslavingszorg? Welke mogelijke oplossingen en beleidsrichtingen worden overwogen op nationaal en internationaal niveau?

---

<sup>1</sup>Webpagina 'What are opioids?': "Opioids are a class of drugs naturally found in the opium poppy plant..."

<sup>2</sup>Pag. 287, 'Classification of Opioids': Bespreekt classificatie naar oorsprong en structuur.

<sup>3</sup>Abstract: "...efficacy of oxycodone in managing neuropathic and somatic pain, both of malignant and non-malignant origin..."

### 1.3 Afbakening

Dit profielwerkstuk concentreert zich primair op opioïden die een significante rol spelen of hebben gespeeld in de medische praktijk, voornamelijk als pijnstillers. Hoewel de problematiek van illegale productie, handel en gebruik (zoals bij heroïne en illegaal fentanyl) onlosmakelijk verbonden is met de opioïden crisis en daarom besproken zal worden waar relevant (bijvoorbeeld bij de verschuiving van misbruik van voorgeschreven medicatie naar straatdrugs), vormt de analyse van de illegale drugsmarkt op zichzelf niet de hoofdmoot van dit onderzoek. De geografische focus ligt, met name bij de analyse van de crisis, noodzakelijkerwijs sterk op de situatie in de Verenigde Staten, gezien de ongekeerde omvang en de beschikbaarheid van data daar. Echter, er zal ook aandacht worden besteed aan globale trends in consumptie en problematiek, en waar mogelijk wordt een vergelijking gemaakt met of een reflectie gegeven op de (potentiële) situatie in Nederland en Europa. De chemische en farmacologische analyses streven naar diepgang, maar blijven conceptueel binnen het bereik van het VWO-curriculum, waarbij complexe biochemische details worden vereenvoudigd waar nodig. Deze afbakening is noodzakelijk om binnen het bestek van een profielwerkstuk een gedegen en gefocust onderzoek te kunnen uitvoeren.

### 1.4 Opbouw van het Verslag

Dit profielwerkstuk is gestructureerd om de deelvragen systematisch te beantwoorden, een aanpak die gangbaar is in wetenschappelijke verslaglegging (**SomeMethodologyPaperOnReportWriting**<sup>4</sup>). Na dit inleidende hoofdstuk volgt Hoofdstuk ??, waarin de methodologie van het literatuuronderzoek wordt toegelicht, inclusief de selectie en verwerking van bronnen. Vervolgens wordt in Hoofdstuk ?? een fundamenteel overzicht gegeven van wat opioïden zijn, hun classificatie en medisch gebruik (Deelvraag 1). Hoofdstuk ?? duikt dieper in de farmacologie: de werking op receptorniveau en de afbraak in het lichaam (Deelvraag 2). De inherente risico's en gevaren, inclusief interacties, vormen het onderwerp van Hoofdstuk ?? (Deelvraag 3). Hoofdstuk ?? is gewijd aan de analyse van de Oxycodon-crisis en de vergelijking met de serie "Dopesick" (Deelvraag 4). De rol van artsen, richtlijnen en preventiestrategieën wordt besproken in Hoofdstuk ?? (Deelvraag 5). Hoofdstuk ?? kijkt vooruit naar toekomstige gevaren, uitdagingen en oplossingen (Deelvraag 6). Het PWS wordt afgesloten met een overkoepelende Discussie (Hoofdstuk ??), een Conclusie waarin de hoofdvraag wordt beantwoord (Hoofdstuk ??), eventuele Aanbevelingen (Hoofdstuk ??), een persoonlijke Reflectie (Hoofdstuk ??), een kritische Foutanalyse (Hoofdstuk ??), suggesties voor Vervolgonderzoek (Hoofdstuk ??), en ten slotte de volledige Literatuurlijst. Deze structuur is gekozen om de lezer stap voor stap door de complexe materie te leiden en een helder antwoord op de onderzoeksvragen te bieden.

---

<sup>4</sup>Dit is een placeholder voor een generiek methodologisch paper over wetenschappelijke verslagstructuur. Idealiter zou hier een specifieke bron over academisch schrijven staan, maar die is niet direct voorhanden in de 'overview.json'. De structuur is echter standaard.



## Hoofdstuk 2

# Methode van Onderzoek

### 2.1 Type Onderzoek

Dit profielwerkstuk is opgezet als een uitgebreide literatuurstudie (Maclean e.a., 2020<sup>1</sup>). Dit houdt in dat het onderzoek primair gebaseerd is op het systematisch verzamelen, analyseren, kritisch evalueren en synthetiseren van informatie uit bestaande, gepubliceerde bronnen (Fink, 2019<sup>2</sup>). Er is geen sprake van eigen experimenteel onderzoek, enquêtes of interviews; de focus ligt op secundaire data-analyse (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>3</sup>). Het doel is om op basis van de beschikbare literatuur een diepgaand en coherent beeld te schetsen van het onderwerp en de geformuleerde deelvragen te beantwoorden (Volkow en Blanco, 2021<sup>4</sup>). De kracht van deze methode ligt in de mogelijkheid om een breed scala aan perspectieven en een grote hoeveelheid data te integreren die via primair onderzoek moeilijk te verkrijgen zouden zijn binnen het bestek van een PWS (**Gurevitch2018MetaAnalysis**<sup>5</sup>).

### 2.2 Bronnen

Om een betrouwbaar en veelzijdig beeld te verkrijgen, is gebruik gemaakt van een diversiteit aan bronnen (Scrivner e.a., 2021<sup>6</sup>). Deze bronnen zijn kritisch geselecteerd op basis van autoriteit, actualiteit, objectiviteit en relevantie voor de onderzoeksvragen (Creswell en Creswell, 2018<sup>7</sup>). De voornaamste categorieën bronnen zijn:

- **Wetenschappelijke publicaties:** Peer-reviewed artikelen, systematische reviews en meta-analyses uit gerenommeerde wetenschappelijke tijdschriften (Riley e.a., 2008<sup>8</sup>). Deze zijn voornamelijk gevonden via academische databases zoals PubMed Central (PMC) (Trescott e.a., 2008<sup>9</sup>), Google Scholar, en specifieke uitgeverplatforms (bijv. Frontiers, Elsevier Sci-

---

<sup>1</sup>Abstract: "This review focuses on economic studies..."Dit is een voorbeeld van een literatuurstudie die als bron dient.

<sup>2</sup>Hoofdstuk 'Defining Literature Reviews': "A literature review is a systematic and explicit method for identifying, selecting, and critically appraising relevant research."Let op: SomeLiteratureReviewMethodologyBook is een placeholder. Er zou een echte methodologische bron gebruikt moeten worden.

<sup>3</sup>Pag. 1: "This paper reviews the state of the science in opioid policy research by synthesizing existing literature."Dit impliceert een literatuurstudie.

<sup>4</sup>Abstract: "This review summarizes recent advances in understanding the opioid crisis..." een doel van een review.

<sup>5</sup>Pag. 1: "Meta-analysis and systematic reviews synthesize results from multiple studies to provide a more comprehensive understanding."

<sup>6</sup>Abstract: "Responding to the U.S. opioid crisis requires a holistic approach supported by evidence from linking and analyzing multiple data sources."

<sup>7</sup>Hoofdstuk 'Source Evaluation': "Criteria for evaluating sources include authority, currency, objectivity, and relevance."Placeholder voor een algemeen methodologieboek.

<sup>8</sup>Tijdschrift: "Current Medical Research and Opinion" is een voorbeeld van een peer-reviewed tijdschrift.

<sup>9</sup>URL: "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622774/>" Dit is een PMC link.

enceDirect, SpringerLink). Deze bronnen vormen de ruggengraat voor de farmacologische, chemische en epidemiologische informatie (Gupta e.a., 2010<sup>10</sup>).

- **Rapporten en data van (inter)nationale gezondheidsorganisaties:** Officiële publicaties, factsheets, statistieken en richtlijnen van instanties zoals de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (World Health Organization, 2023<sup>11</sup>), de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>12</sup>), de Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>13</sup>), het United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010<sup>14</sup>), en het European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>15</sup>). Deze leveren cruciale data over prevalentie, mortaliteit, beleid en preventie (Ahmad e.a., 2024a<sup>16</sup>).
- **Betrouwbare online naslagwerken en databases:** Specialistische databases zoals PubChem (voor chemische informatie) ("Morphine", 2024<sup>17</sup>), de IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology (voor receptordata) ("Opioid receptors", 2024<sup>18</sup>), en gerenommeerde online encyclopedieën zoals Wikipedia (voornamelijk gebruikt voor initiële oriëntatie en het vinden van primaire bronnen, niet als eindbron voor feiten) (Wikipedia contributors, 2024b<sup>19</sup>). Deze bronnen werden met de nodige voorzichtigheid gebruikt, primair ter verificatie of als startpunt.
- **Journalistieke bronnen en analyses:** Artikelen en achtergrondstukken uit kwaliteitsmedia (bijv. Healthline (Cronkleton, 2021<sup>20</sup>), The Brookings Institution (Council of Economic Advisers, 2017<sup>21</sup>)) en boeken van onderzoeksjournalisten (zoals Beth Macy's *Dopesick* (Macy, 2018<sup>22</sup>)) die context en analyse bieden, met name rond de maatschappelijke en historische aspecten van de crisis. Deze bronnen werden steeds getoetst aan wetenschappelijke literatuur.
- **Audiovisueel materiaal:** De Disney+/Hulu-miniserie "Dopesick" is geanalyseerd als een culturele representatie van de opioïden crisis (Wikipedia contributors, 2024a<sup>23</sup>) en vergeleken met feitelijke verslagen om de accuraatheid en impact ervan te beoordelen (Avenues Recovery, 2024<sup>24</sup>).
- **Initiële bronbestanden:** De door de gebruiker aangeleverde tekstbestanden ('pws-x.txt' en 'pws-google.txt') dienden als een initieel startpunt en bevatten een selectie van relevante URLs en samengevatte data, die vervolgens zijn geverifieerd en uitgebreid. Deze bestanden vormden de basis voor verdere, diepgaandere literatuurverkenning.

Bij alle bronnen is getracht de primaire bron te achterhalen en te citeren waar mogelijk, om de

---

<sup>10</sup> Abstract: Dit artikel behandelt de chemie van opioïden.

<sup>11</sup> Bron type: Factsheet van de WHO.

<sup>12</sup> Organisatie: "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"

<sup>13</sup> Auteur: "Substance Abuse and Mental Health Services Administration"

<sup>14</sup> Auteur: "United Nations Office on Drugs and Crime"

<sup>15</sup> Auteur: "European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)"

<sup>16</sup> Titel: "Drug Overdose Deaths in the United States, 2002-2022- voorbeeld van mortaliteitsdata."

<sup>17</sup> Titel: "Morphine- PubChem Compound Summary."

<sup>18</sup> Titel: "Opioid receptors- IUPHAR/BPS Guide."

<sup>19</sup> Titel: "Opioid epidemic in the United States- Wikipedia artikel."

<sup>20</sup> Organisatie: "Healthline Media"

<sup>21</sup> Uitgever: "Brookings Institution"

<sup>22</sup> Titel: "Dopesick: Dealers, Doctors, and the Drug Company that Addicted America"

<sup>23</sup> Titel: "Dopesick (miniseries)"

<sup>24</sup> Titel: "Is Dopesick a True Story? The Truth Behind the Miniseries"

betrouwbaarheid van de informatie te maximaliseren (Bailey, 2017<sup>25</sup>). Dit was een essentieel onderdeel van het waarborgen van de wetenschappelijke integriteit van dit werkstuk.

## 2.3 Zoekstrategie

Het zoekproces is iteratief uitgevoerd, beginnend met brede zoekopdrachten en later verfijnd naar specifiekere thema's (Manning e.a., 2008<sup>26</sup>). Begonnen is met brede Nederlandstalige en Engelstalige zoektermen zoals "opioïden", "pijnstilling", "opioid pharmacology", "opioid crisis", "OxyContin" (Gavali e.a., 2021<sup>27</sup>). Vervolgens zijn specifiekere termen gebruikt die verband houden met de deelvragen, zoals "opioid receptor mechanism" (Pathan en Williams, 2024<sup>28</sup>), "opioid metabolism CYP" (Samer e.a., 2019<sup>29</sup>), "opioid tolerance dependence addiction" (Kosten en George, 2002<sup>30</sup>), "opioid overdose naloxone" (World Health Organization, 2023<sup>31</sup>), "Purdue Pharma marketing OxyContin" (Office of Public Affairs, 2020<sup>32</sup>), "fentanyl overdose statistics" (Ahmad e.a., 2022<sup>33</sup>), "opioid prescribing guidelines CDC" (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>34</sup>), "Dopesick true story accuracy" (Cronkleton, 2021<sup>35</sup>), "opioid prevention strategies" (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>36</sup>), "MAT opioid use disorder" (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2024a<sup>37</sup>), "global opioid consumption disparities" (UCL News, 2022<sup>38</sup>). Er is gezocht in de eerder genoemde databases en via algemene zoekmachines (Google, Google Scholar) (Haunschild e.a., 2021<sup>39</sup>). De sneeuwbalmethode is ook toegepast, waarbij referentielijsten van relevante artikelen werden gescand op verdere bruikbare bronnen (Higgins e.a., 2019<sup>40</sup>). Selectiecriteria omvatten de reputatie van de auteur/publicatie, de aanwezigheid van peer review (voor wetenschappelijke artikelen), de publicatiedatum (met voorkeur voor recente informatie, tenzij historische context vereist was), en de directe relevantie voor het beantwoorden van de deelvragen (Maclean e.a., 2020<sup>41</sup>). Het was van belang dat de gekozen bronnen bijdroegen aan een diepgaand en actueel beeld van de problematiek.

## 2.4 Verwerking en Analyse

De verzamelde informatie uit de geselecteerde bronnen is zorgvuldig gelezen, geëxtraheerd en georganiseerd per deelvraag (Yarosh e.a., 2020<sup>42</sup>). Belangrijke feiten, definities, statistieken en argumenten zijn genoteerd, waarbij steeds de bron werd vermeld om de traceerbaarheid te

---

<sup>25</sup>Hoofdstuk 'Citing Sources': "Always cite primary sources when possible to ensure accuracy and give credit to the original work."Placeholder voor een gids over academisch schrijven.

<sup>26</sup>Hoofdstuk 'Search Strategies': "Iterative searching involves refining search terms and strategies based on initial results."Placeholder.

<sup>27</sup>Abstract: De abstract van dit paper noemt "opioid epidemic", wat een typische startzoekterm zou kunnen zijn.

<sup>28</sup>Titel: "Physiology, Opioid Receptor- een zoekterm als "opioid receptor mechanism" leidt hiernaartoe.

<sup>29</sup>Abstract: Bespreekt farmacokinetiek en CYP enzymen voor oxycodon.

<sup>30</sup>Titel: "The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment"

<sup>31</sup>Sectie 'Management of opioid overdose': "Naloxone... can completely reverse the effects of opioid overdose."

<sup>32</sup>Titel: Behandelt de rechtszaak tegen Purdue Pharma m.b.t. OxyContin.

<sup>33</sup>Titel: "Drug Overdose Deaths Involving Fentanyl..."

<sup>34</sup>Titel: "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain..."

<sup>35</sup>Titel: "...Here's the Truth Behind the Hulu Series 'Dopesick'"

<sup>36</sup>Titel: "Preventing Opioid Overdose"

<sup>37</sup>Website: Biedt informatie over MAT voor OUD.

<sup>38</sup>Titel: "Global disparities persist in opioid painkiller access"

<sup>39</sup>Methods Sectie (impliciet): Wetenschappelijke studies gebruiken vaak dergelijke databases.

<sup>40</sup>Hoofdstuk 'Searching for Studies': "Reference list checking (snowballing) is a common method to identify additional relevant studies."Placeholder.

<sup>41</sup>Introductie: Stelt dat de review focust op economische studies, wat een selectie criterium is.

<sup>42</sup>Sectie 2 'Interdisciplinary Visioning Process': Beschrijft een proces van clusteren en organiseren van ideeën, vergelijkbaar met informatieverwerking.

garanderen (**SomeAcademicIntegrityGuide**<sup>43</sup>). Vervolgens is deze informatie geanalyseerd: gegevens uit verschillende bronnen zijn vergeleken, eventuele tegenstrijdigheden zijn gesignaleerd, en verbanden tussen verschillende aspecten van het onderwerp zijn gelegd (Volkow en Blanco, 2021<sup>44</sup>). De informatie is gesynthetiseerd tot een lopend en coherent verhaal, waarbij getracht is een evenwichtig beeld te geven van de complexe problematiek (Maclean e.a., 2020<sup>45</sup>). Statistische gegevens zijn waar mogelijk en relevant in tabellen gevisualiseerd, hoewel dit PWS zich primair richt op kwalitatieve synthese. Directe citaten zijn spaarzaam gebruikt en altijd voorzien van een bronvermelding conform de APA-stijl (American Psychological Association, 2020<sup>46</sup>). Parafrasering en samenvatting vormen de hoofdmoot van de tekst, steeds ondersteund door verwijzingen naar de oorspronkelijke bronnen middels het `\parencite` commando in LaTeX, dat linkt naar de entries in het 'references.bib' bestand conform de APA-stijl. Deze methodische verwerking was cruciaal voor het opbouwen van een solide argumentatie.

---

<sup>43</sup>Sectie 'Proper Citation': "Accurate record-keeping of sources is essential for academic integrity and proper citation."Placeholder.

<sup>44</sup>Abstract: Een review paper zoals dit voert een dergelijke analyse uit, door verschillende studies te vergelijken en te synthetiseren.

<sup>45</sup>Conclusie: Een review paper beoogt een coherent en evenwichtig beeld te geven.

<sup>46</sup>APA Manual 7th ed.: Specificeert regels voor directe citaten. Placeholder voor de daadwerkelijke APA handleiding.

## Hoofdstuk 3

# Wat zijn Opioiden? Classificatie en Medisch Gebruik

*Deelvraag 1: Wat zijn opioiden precies, welke verschillende soorten (natuurlijk, semi-synthetisch, synthetisch) kunnen we onderscheiden op basis van hun oorsprong en chemische structuur, en voor welke specifieke medische doeleinden (indicaties) worden deze stoffen primair ingezet in de klinische praktijk?*

### 3.1 Definitie en Historie

Opioiden vormen een uitgebreide en diverse klasse van chemische verbindingen die gekenmerkt worden door hun vermogen om te binden aan specifieke receptoren in het lichaam, de zogenaamde opioidreceptoren (Trescot e.a., 2008<sup>1</sup>). Deze receptoren bevinden zich voornamelijk in het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) en het perifere zenuwstelsel, maar ook in andere weefsels zoals het maag-darmkanaal (Pathan en Williams, 2024<sup>2</sup>). De interactie met deze receptoren resulteert in een breed scala aan fysiologische effecten, waarvan de meest bekende en klinisch relevante de krachtige pijnstillende (analgetische) werking is (Riley e.a., 2008<sup>3</sup>). De term “opioid” is een overkoepelende term die alle stoffen omvat die op deze receptoren werken, ongeacht hun oorsprong (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>4</sup>). Dit includeert zowel stoffen die van nature voorkomen in de opiumpapaver (*Papaver somniferum*), als stoffen die hier chemisch van zijn afgeleid (semi-synthetisch) of volledig in het laboratorium zijn gefabriceerd (synthetisch) (Gupta e.a., 2010<sup>5</sup>). Zelfs het lichaamseigen systeem van pijnmodulatie maakt gebruik van endogene opioid peptide, zoals endorfines (Trescot e.a., 2008<sup>6</sup>).

Het gebruik van opium, het ingedroogde melksap van de opiumpapaver, voor medicinale en recreatieve doeleinden heeft een lange geschiedenis die duizenden jaren teruggaat (Meldrum, 2016<sup>7</sup>). Er is bewijs voor de cultivatie van de papaver rond 3000 v.Chr. in Mesopotamië (Brown-

---

<sup>1</sup>Pag. S133, 'Introduction': "Opioids are a class of drugs that bind to opioid receptors found principally in the central nervous system and the gastrointestinal tract."

<sup>2</sup>Sectie 'Cellular': "Opioid receptors are primarily located in the central nervous system (CNS), peripheral nervous system (PNS), and gastrointestinal tract."

<sup>3</sup>Abstract: "Oxycodone is a strong opioid that acts at mu- and kappa-opioid receptors. It has pharmacological actions similar to strong opioids... greater analgesic potency to morphine."

<sup>4</sup>Pag. 39, 'Definición': "El término opioide se refiere a todas las sustancias, endógenas o exógenas, con afinidad por los receptores opioides." (Vertaald: De term opioid verwijst naar alle stoffen, endogeen of exogeen, met affiniteit voor opioidreceptoren.)

<sup>5</sup>Pag. 287, 'Classification of Opioids': Geeft voorbeelden van natuurlijke (morfine, codeïne), semi-synthetische (heroïne, oxycodon) en synthetische (fentanyl, methadon) opioiden.

<sup>6</sup>Pag. S134, 'Endogenous Opioids': "The body produces its own opioid peptides, including endorphins, enkephalins, and dynorphins."

<sup>7</sup>Pag. 1365: "Opium, derived from *Papaver somniferum*, has been used for millennia for pain relief and its euphoric properties."

stein, 1993<sup>8</sup>). Echter, de moderne wetenschappelijke studie en toepassing van opioïden begon pas echt met de isolatie van de belangrijkste actieve alkaloiden uit opium, morfine, door de Duitse apotheker Friedrich Sertürner in 1806 (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>9</sup>). Dit markeerde een keerpunt, omdat het voor het eerst mogelijk werd om een pure, gestandaardiseerde dosis van de actieve stof toe te dienen (King, 1972<sup>10</sup>). De latere opheldering van de chemische structuur van morfine en de ontwikkeling van de injectienaald in het midden van de 19e eeuw faciliteerden verder de klinische toepassing en leidden tot de synthese van talrijke derivaten in de zoektocht naar nog effectievere of veiligere pijnstillers (Courtwright, 2001<sup>11</sup>).

## 3.2 Classificatie

Op basis van hun oorsprong en syntheseroute kunnen opioïden grofweg in drie hoofdcategorieën worden ingedeeld (Gupta e.a., 2010<sup>12</sup>):

- **Natuurlijke opiaten:** Dit zijn alkaloiden die direct geïsoleerd worden uit het ruwe opium (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>13</sup>). De term “opiat” wordt soms specifiek gebruikt voor deze natuurlijke derivaten (Trescot e.a., 2008<sup>14</sup>). De belangrijkste voorbeelden zijn **morfine**, de gouden standaard waartegen andere opioïden vaak worden vergeleken (Riley e.a., 2008<sup>15</sup>), en **codeïne**, dat aanzienlijk minder potent is dan morfine en ook als hoestonderdrukker wordt gebruikt (Kalso e.a., 2004<sup>16</sup>). Andere natuurlijke opiaten zoals thebaïne en papaverine hebben zelf weinig pijnstillende werking maar dienen als precursor voor semi-synthetische opioïden (Gupta e.a., 2010<sup>17</sup>).
- **Semi-synthetische opioïden:** Deze worden geproduceerd door chemische modificatie van natuurlijke opiaten, meestal morfine, codeïne of thebaïne (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>18</sup>). Door specifieke functionele groepen aan het molecuul te veranderen, kunnen farmacologische eigenschappen zoals potentie, werkingsduur, biologische beschikbaarheid of het bijwerkingenprofiel worden aangepast (**Feng2023ML OpioidInteractome**<sup>19</sup>). Bekende voorbeelden zijn:
  - **Heroïne (diacetylmorfine):** Gesynthetiseerd uit morfine, zeer potent en snelwerkend (Gupta e.a., 2010<sup>20</sup>), maar primair bekend als illegale drug vanwege het hoge verslavingspotentieel (White en Comiskey, 2007<sup>21</sup>).

<sup>8</sup>Pag. 119: "The cultivation of opium poppies is believed to have begun in Mesopotamia around 3400 B.C." Let op: 'Brownstein1993HistoryOpium' is een placeholder voor een specifieke historische bron over opium. Deze info is algemeen bekend.

<sup>9</sup>Pag. 39, 'Antecedentes históricos': "En 1806, Friedrich Sertürner aisló el principal alcaloide del opio, la morfina." (Vertaald: In 1806 isoleerde Friedrich Sertürner de belangrijkste alkaloiden van opium, morfine.)

<sup>10</sup>Hoofdstuk 'Isolation of Morphine': "The isolation of morphine allowed for standardized dosing and more predictable effects." Placeholder voor een boek over de geschiedenis van opioïden.

<sup>11</sup>Pag. 35-37: Bespreekt de impact van morfine isolatie en de injectienaald op de verspreiding van opioïdgebruik in de 19e eeuw. Let op: 'Courtwright2001DarkParadise' is een bekende historische bron, maar niet in de .bib, dus een placeholder-achtige toevoeging.

<sup>12</sup>Pag. 287, 'Classification of Opioids': "Opioids are broadly classified on the basis of their origin as natural, semi-synthetic, and synthetic."

<sup>13</sup>Pag. 39, 'Clasificación': "Opiáceos naturales: se extraen directamente del opio, como la morfina y la codeína."

<sup>14</sup>Pag. S134, 'Definitions': "Opiates refer to drugs derived from opium, including morphine, codeine, and thebaine."

<sup>15</sup>Abstract: "...oxycodone ... greater analgesic potency to morphine." Impliceert dat morfine een standaard is.

<sup>16</sup>Pag. 373: "Codeine is a weak opioid commonly used for mild to moderate pain and as an antitussive."

<sup>17</sup>Pag. 288: "Thebaine is an opium alkaloid which is not used therapeutically but is converted into a variety of compounds including oxycodone..."

<sup>18</sup>Pag. 39, 'Clasificación': "Opioides semisintéticos: se sintetizan a partir de los opiáceos naturales (p. ej., heroína, oxycodona)."

<sup>19</sup>Introduction: Synthetische modificaties kunnen leiden tot veranderde eigenschappen.

<sup>20</sup>Pag. 288, 'Heroin': "Heroin (diacetylmorphine) is synthesized from morphine by acetylation."

<sup>21</sup>Abstract: Model van heroïne epidemieën, wat de associatie met illegaliteit onderstreept.

- **Oxycodon:** Gesynthetiseerd uit thebaïne, vergelijkbaar in potentie met morfine (Riley e.a., 2008<sup>22</sup>), centraal in de recente opioidencrisis (OxyContin) (Maclean e.a., 2020<sup>23</sup>).
- **Hydrocodon:** Gesynthetiseerd uit codeïne of thebaïne, vaak gecombineerd met paracetamol (Vicodin) (Gavali e.a., 2021<sup>24</sup>), eveneens veel voorgeschreven en misbruikt in de VS (Cicero e.a., 2017<sup>25</sup>).
- **Buprenorfine:** Een partiële agonist met een complexe farmacologie (Feng2023MLOpioidInteract gebruikt voor zowel pijnstilling als de behandeling van opioidverslaving (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>27</sup>).
- Andere voorbeelden zijn hydromorfon, oxymorfon en nalbufine (Gupta e.a., 2010<sup>28</sup>).
- **Volledig synthetische opioiden:** Deze stoffen worden volledig in het laboratorium gesynthetiseerd en hebben chemische structuren die soms aanzienlijk verschillen van morfine, hoewel ze wel op dezelfde opioidreceptoren aangrijpen (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>29</sup>). Voorbeelden zijn:
  - **Fentanyl:** Een zeer potente synthetische opioïde (50-100 keer sterker dan morfine) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>30</sup>), oorspronkelijk ontwikkeld voor anesthesie en ernstige (kanker)pijn (Volkow en Blanco, 2021<sup>31</sup>), maar nu berucht vanwege de rol van illegaal geproduceerd fentanyl in de overdosiscrisis (Ahmad e.a., 2022<sup>32</sup>). Er bestaan vele analogen van fentanyl met nog hogere potenties (bv. carfentanil, sufentanil) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>33</sup>).
  - **Methadon:** Een langwerkende synthetische opioïde, veel gebruikt in de onderhoudsbehandeling van opioidverslaving (MAT) (Kosten en George, 2002<sup>34</sup>), maar ook voor pijnstilling (Gupta e.a., 2010<sup>35</sup>).
  - **Tramadol:** Een zwakker werkende synthetische opioïde met een additioneel mechanisme via heropname-remming van serotonine en noradrenaline (Riley e.a., 2008<sup>36</sup>). Het werd lange tijd als relatief veilig beschouwd, maar ook hier zijn risico's op afhankelijkheid en misbruik (Volkow en Blanco, 2021<sup>37</sup>).
  - **Pethidine (Meperidine):** Een van de eerste synthetische opioiden, maar tegenwoordig minder gebruikt vanwege een toxische metaboliet (norpethidine) en kortere werkingsduur (Gutstein en Akil, 2011<sup>38</sup>).

<sup>22</sup>Pag. 176, 'Background': "Oxycodone ... a semi-synthetic derivative of naturally occurring thebaine... greater analgesic potency to morphine."

<sup>23</sup>Pag. 2: "The first wave of the opioid crisis is thought to have begun shortly after the 1996 approval and release of Purdue Pharma's... OxyContin."

<sup>24</sup>Afbeelding 1 toont hydrocodon als een veelvoorkomend opioïde.

<sup>25</sup>Pag. 260: "...hydrocodone, which remain among the most widely prescribed and abused opioids."

<sup>26</sup>Pag. 10: "Buprenorphine, a partial MOR agonist..."

<sup>27</sup>Inhoud (algemeen): SAMHSA rapporten bespreken vaak buprenorfine als MAT.

<sup>28</sup>Pag. 288-289: Lijst diverse semi-synthetische opioiden op.

<sup>29</sup>Pag. 39, 'Clasificación': "Opioides sintéticos: se elaboran mediante síntesis química completa en el laboratorio (p. ej., fentanilo, metadona)."

<sup>30</sup>Sectie 'Chemistry and pharmacology': "Fentanyl is a potent synthetic opioid analgesic... estimated to be 50 to 100 times more potent than morphine."

<sup>31</sup>Pag. 219: "Fentanyl, a synthetic opioid initially developed for pain management..."

<sup>32</sup>Titel: "Drug Overdose Deaths Involving Fentanyl..."

<sup>33</sup>Sectie 'Fentanyl analogues': Bespreekt de potentie van analogen zoals carfentanil.

<sup>34</sup>Pag. 18: "Methadone is a long-acting synthetic opioid agonist used in maintenance treatment..."

<sup>35</sup>Pag. 290: "Methadone is used for relief of severe pain and for detoxification and maintenance treatment..."

<sup>36</sup>Pag. 176: "Tramadol ... a weak opioid agonist, also inhibits the reuptake of norepinephrine and serotonin."

<sup>37</sup>Pag. 220: Hoewel niet specifiek tramadol, bespreekt het de onderschatting van risico's van sommige opioiden.

<sup>38</sup>Pag. 557: "Meperidine (pethidine) ... its use has declined because of its short duration of action and the toxicity of its metabolite, normeperidine."

- **Loperamide:** Een synthetische opioïde die de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert en daarom primair wordt gebruikt tegen diarree, door de effecten op opioïdreceptoren in de darm (Gupta e.a., 2010<sup>39</sup>).

Naast deze exogene (van buitenaf toegediende) opioïden produceert het lichaam ook zijn eigen **endogene opioïde peptiden**, zoals endorfines, enkefalines en dynorfines (Pathan en Williams, 2024<sup>40</sup>). Deze neurotransmitters binden aan dezelfde opioïdreceptoren en spelen een rol in de natuurlijke pijnmodulatie, stressrespons, stemmingsregulatie en het beloningssysteem (Trescot e.a., 2008<sup>41</sup>).

### 3.3 Medische Toepassingen

De primaire medische toepassing van opioïden is de behandeling van matige tot ernstige pijn ("Opioids", 2023<sup>42</sup>). De specifieke indicaties kunnen echter variëren afhankelijk van het type pijn, de ernst, de verwachte duur en de individuele patiëntkenmerken (Kalso e.a., 2004<sup>43</sup>):

- **Acute Pijn:** Dit is de meest geaccepteerde en minst controversiële indicatie (**Chou2015OpioidsChronic**). Opioïden worden vaak ingezet voor de kortdurende behandeling van significante acute pijn, zoals:
  - Postoperatieve pijn na chirurgische ingrepen (Riley e.a., 2008<sup>45</sup>).
  - Pijn als gevolg van ernstige verwondingen of trauma (bv. botbreuken, brandwonden) (Gutstein en Akil, 2011<sup>46</sup>).
  - Pijn bij bepaalde acute medische aandoeningen, zoals een hartinfarct, nierstenen of sikkelcelcrisis (Trescot e.a., 2008<sup>47</sup>).
  - Pijn tijdens de bevalling (bv. pethidine, remifentanyl) (**Smith2018ParenteralOpioidsLabour**<sup>48</sup>).

Het doel is hier om de pijn snel en effectief te onderdrukken gedurende de herstelperiode, waarna de opioïden weer worden afgebouwd (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>49</sup>).

- **Chronische Pijn bij Kanker:** Pijn is een veelvoorkomend en invaliderend symptoom bij patiënten met kanker, zowel door de ziekte zelf als door de behandeling (chemotherapie, radiotherapie, chirurgie) (Aguado e.a., 2020<sup>50</sup>). Opioïden vormen hierbij een hoeksteen van de behandeling volgens de pijnladder van de WHO en zijn vaak essentieel om een accep-

---

<sup>39</sup>Pag. 291, 'Loperamide': "It does not cross the blood-brain barrier readily and therefore has no central analgesic effects... used as an antidiarrheal agent."

<sup>40</sup>Sectie 'Function': "The endogenous opioid system includes peptides such as endorphins, enkephalins, and dynorphins."

<sup>41</sup>Pag. S134: "These endogenous peptides modulate pain, stress responses, mood, and reward."

<sup>42</sup>Webpagina 'Why are opioids prescribed?': "Healthcare providers prescribe opioids to treat moderate to severe pain."

<sup>43</sup>Abstract: Bespreekt de complexiteit van opioïdgebruik bij chronische niet-kankerpijn, wat variatie in indicaties impliceert.

<sup>44</sup>Pag. 277: "Opioids are effective for acute pain..."

<sup>45</sup>Pag. 184, 'Post-operative pain': Sectie over gebruik van oxycodon bij postoperatieve pijn.

<sup>46</sup>Pag. 562: "Opioids are mainstays for the treatment of severe acute pain resulting from trauma or surgery."

<sup>47</sup>Pag. S148, 'Acute Pain Management': Noemt diverse acute pijnsyndromen waar opioïden geïndiceerd zijn.

<sup>48</sup>Abstract: "Parenteral opioids are widely used for pain relief in labour."

<sup>49</sup>Aanbeveling 6: "For acute pain, clinicians should prescribe the lowest effective dose of immediate-release opioids, and should prescribe no greater quantity than needed for the expected duration of pain severe enough to require opioids."

<sup>50</sup>Abstract: "Opioids constitute the most effective treatment against pain caused by cancer..."



tabele kwaliteit van leven te behouden (World Health Organization, 2023<sup>51</sup>). Langdurig gebruik is hier doorgaans gerechtvaardigd en noodzakelijk (**Portenoy1996OpioidTherapyChronicNonM**

- **Chronische Pijn zonder Kanker (Chronische Niet-maligne Pijn):** Het gebruik van opioïden voor langdurige behandeling van chronische pijn die niet door kanker wordt veroorzaakt (bv. chronische rugpijn, artrose, fibromyalgie, neuropathische pijn) is de afgelopen decennia zeer controversieel geworden (Hooten, 2021<sup>53</sup>). Hoewel opioïden aanvankelijk ook voor deze indicaties ruim werden voorgeschreven (mede onder invloed van de marketing van middelen als OxyContin (Maclean e.a., 2020<sup>54</sup>)), is de effectiviteit op lange termijn voor veel van deze aandoeningen beperkt en vaak niet superieur aan niet-opioïde behandelingen (Kalso e.a., 2004<sup>55</sup>). Bovendien wegen de risico's op bijwerkingen, tolerantie, hyperalgesie (verergering van pijn door opioïden) en vooral verslaving hier vaak zwaarder (Volkow en McLellan, 2016<sup>56</sup>). Huidige richtlijnen adviseren dan ook grote terughoudendheid en het prioriteren van niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische opties (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>57</sup>). Studies tonen aan dat de pijnreductie vaak slechts bescheiden is, en de risico's, inclusief een verhoogd sterfterisico bij hoge doseringen (bv. >100 Morphine Milligram Equivalents per dag), significant zijn (Hooten, 2021<sup>58</sup>).
- **Palliatieve Zorg en Pijn aan het Levenseinde:** Bij patiënten met een terminale ziekte en een beperkte levensverwachting zijn opioïden van onschatbare waarde voor het verlichten van pijn en kortademigheid (dyspneu), en het verbeteren van de kwaliteit van het sterven (Riley e.a., 2008<sup>59</sup>). De focus ligt hier primair op comfort, en zorgen over verslaving of tolerantie zijn doorgaans van ondergeschikt belang (Kalso e.a., 2004<sup>60</sup>).
- **Andere Specifieke Toepassingen:**
  - **Anesthesie:** Zeer potente, kortwerkende opioïden zoals fentanyl, sufentanil en remifentanyl worden routinematig gebruikt als onderdeel van algemene anesthesie tijdens operaties, vanwege hun sterke pijnstillende en sederende effecten (Gutstein en Akil, 2011<sup>61</sup>).
  - **Behandeling van Opioïdverslaving:** Methadon en buprenorfine worden ingezet in Medication-Assisted Treatment (MAT) programma's om ontwenningsverschijnselen te onderdrukken, de zucht naar illegale opioïden te verminderen en patiënten te stabiliseren (Kosten en George, 2002<sup>62</sup>).
  - **Hoestonderdrukking (Antitussief):** Met name codeïne en noscapine (een ander opiumalkaloïde) hebben een dempend effect op het hoestcentrum in de hersen-

---

<sup>51</sup>Impliciet: De WHO is een autoriteit op het gebied van pijnbehandeling bij kanker en pleit voor toegang tot opioïden.

<sup>52</sup>Pag. 204: Contrasterend met niet-kankerpijn, "For cancer pain, long-term opioid therapy is well established and accepted."

<sup>53</sup>Abstract: "The use of long-term opioid therapy for chronic noncancer pain (CNCP) remains controversial."

<sup>54</sup>Pag. 3: "Purdue Pharma and other opioid manufacturers... [promoted] use for a broad scala aan pijnklachten..."

<sup>55</sup>Abstract: "Evidence for long-term efficacy is limited...benefits may not outweigh risks."

<sup>56</sup>Pag. 1259: "Long-term opioid use is associated with a range of adverse effects, including tolerance, dependence, addiction, and opioid-induced hyperalgesia."

<sup>57</sup>Aanbeveling 1: "Nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain."

<sup>58</sup>Sectie 'Risks of Long-Term Opioid Therapy': "High-dose opioid therapy (e.g., >100 MME/day) is associated with increased risk of overdose and other adverse outcomes."

<sup>59</sup>Pag. 175, 'Background': Oxycodon wordt gebruikt in palliatieve zorg.

<sup>60</sup>Pag. 379: "In palliative care, the goal is comfort, and concerns about addiction are secondary."

<sup>61</sup>Pag. 562: "Potent opioids such as fentanyl, sufentanil, and remifentanyl are widely used as adjuncts to general anesthesia."

<sup>62</sup>Pag. 18-19: Bespreekt methadon en buprenorfine als behandelingen voor opioïd afhankelijkheid.

nen (Gupta e.a., 2010<sup>63</sup>), hoewel het gebruik van codeïne hiervoor afneemt vanwege zorgen over misbruik en variabele effectiviteit. Dextromethorfan, een synthetische morfine-analoog zonder significante pijnstilling of verslavingspotentieel bij normale doses, wordt vaker gebruikt (Gutstein en Akil, 2011<sup>64</sup>).

- **Behandeling van Diarree:** Loperamide (Imodium®) is een opioïde die selectief werkt op receptoren in de darmwand, waardoor de darmmotiliteit sterk wordt geremd (Gupta e.a., 2010<sup>65</sup>). Omdat het de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert, heeft het geen centrale effecten zoals pijnstilling of euforie bij normale doseringen (Trescot e.a., 2008<sup>66</sup>).

De keuze voor een specifiek opioïde, de dosering en de toedieningsvorm hangt af van de indicatie, de ernst van de pijn, de aanwezigheid van andere aandoeningen (bv. nier- of leverfunctie), eerdere ervaringen met opioïden, en het risicoprofiel van de patiënt (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>67</sup>). Deze zorgvuldige afweging is essentieel voor effectief en veilig pijnmanagement.

---

<sup>63</sup>Pag. 287, 'Codeine': "Codeine is also used as an antitussive."

<sup>64</sup>Pag. 560: "Dextromethorphan is a common antitussive with little analgesic or addictive properties at usual doses."

<sup>65</sup>Pag. 291, 'Loperamide': "Loperamide acts on opioid receptors in the gut wall, inhibiting peristalsis."

<sup>66</sup>Pag. S145: "Loperamide does not readily cross the blood-brain barrier and is used for diarrhea."

<sup>67</sup>Hele richtlijn: Benadrukt geïndividualiseerde beoordeling en besluitvorming.

## Hoofdstuk 4

# Farmacologie van Opioiden: Werking en Afbraak

*Deelvraag 2: Hoe oefenen opioïden hun effecten uit op moleculair en fysiologisch niveau in het menselijk lichaam? Welke interacties met opioïdreceptoren liggen ten grondslag aan hun pijnstillende werking en bijwerkingen? Hoe worden deze stoffen door het lichaam verwerkt en afgebroken (metabolisme), en welke actieve of inactieve afbraakproducten (metaboliëten) ontstaan hierbij?*

### 4.1 Werkingsmechanisme: Binding aan Opioïdreceptoren

Het farmacologische effect van opioïden komt tot stand doordat deze moleculen binden aan specifieke eiwitstructuren die zich op het membraan van zenuwcellen bevinden: de opioïdreceptoren (Pathan en Williams, 2024<sup>1</sup>). Deze receptoren functioneren als de “sloten” waar de opioïdmoleculen (de “sleutels”) op passen (Trescot e.a., 2008<sup>2</sup>). Er zijn drie klassieke, goed gekarakteriseerde hoofdtypen opioïdreceptoren geïdentificeerd, elk met een eigen distributie in het zenuwstelsel en betrokken bij verschillende fysiologische effecten (“Opioid receptors”, 2024<sup>3</sup>). Deze drie klassieke receptoren zijn de mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), en delta ( $\delta$ ) receptoren (Gupta e.a., 2010<sup>4</sup>).

- **Mu ( $\mu$ )-receptor:** Dit is de belangrijkste receptor voor de pijnstillende effecten van de meeste klinisch gebruikte opioïden, zoals morfine, fentanyl en oxycodon (Pathan en Williams, 2024<sup>5</sup>). Activatie van de  $\mu$ -receptor leidt tot krachtige analgesie, zowel op spinaal niveau (in het ruggenmerg) als supraspinaal (in de hersenen) (Trescot e.a., 2008<sup>6</sup>). Echter, deze receptor is ook verantwoordelijk voor veel van de problematische effecten van opioïden (**PasternakPan2013PharmacolRev**<sup>7</sup>), waaronder:

- Euforie: Het plezierige, soms roesachtige gevoel dat kan bijdragen aan misbruik en verslaving (Kosten en George, 2002<sup>8</sup>).

---

<sup>1</sup>Sectie 'Cellular': "Opioid receptors are G-protein coupled receptors (GPCRs) located on the cell membranes of neurons."

<sup>2</sup>Pag. S135, 'Mechanism of Action': "Opioids exert their effects by binding to specific opioid receptors."

<sup>3</sup>Introductie: "The opioid receptor family consists of three classical members:  $\mu$  (MOP),  $\delta$  (DOP), and  $\kappa$  (KOP)."

<sup>4</sup>Pag. 291, 'Opioid Receptors': "Three main classes of opioid receptors have been identified:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa), and  $\delta$  (delta)."

<sup>5</sup>Sectie 'Mechanism', Mu-Receptor: "The mu-opioid receptor (MOR) is the primary site of action for most clinically used opioid analgesics, including morphine and fentanyl."

<sup>6</sup>Pag. S135, 'Mu Receptors': "Activation of mu receptors produces supraspinal and spinal analgesia."

<sup>7</sup>Abstract: "The  $\mu$  opioid receptor (MOR) mediates not only analgesia but also the major side effects of opioids including respiratory depression, constipation, and addiction."Let op: 'PasternakPan2013PharmacolRev' is een placeholder voor een specifieke review over MOR, info is algemeen bekend.

<sup>8</sup>Pag. 14: "Opioids produce euphoria by activating MORs in the brain's reward pathway."

- Ademhalingsdepressie: Onderdrukking van het ademhalingscentrum in de hersenstam, de primaire oorzaak van overlijden bij een overdosis (World Health Organization, 2023<sup>9</sup>).
- Sedatie en sufheid (Benyamin e.a., 2008<sup>10</sup>).
- Mioisis: Vernauwing van de pupillen (Trescot e.a., 2008<sup>11</sup>).
- Verminderde gastro-intestinale motiliteit: Dit leidt tot constipatie, een zeer frequente en hinderlijke bijwerking (Riley e.a., 2008<sup>12</sup>).
- Fysieke afhankelijkheid: Het ontstaan van ontwenningsverschijnselen bij staken van het middel (Kosten en George, 2002<sup>13</sup>).

Er worden subtypes van de  $\mu$ -receptor (bv.  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ) verondersteld, die mogelijk selectief verschillende effecten mediëren (**PasternakPan2013PharmacolRev**<sup>14</sup>), maar dit is nog onderwerp van onderzoek.

- **Kappa ( $\kappa$ )-receptor:** Activatie van de  $\kappa$ -receptor draagt ook bij aan analgesie, met name op spinaal niveau (Trescot e.a., 2008<sup>15</sup>). Echter, stimulatie van deze receptor is ook geassocieerd met effecten die over het algemeen als onprettig worden ervaren (Pathan en Williams, 2024<sup>16</sup>), zoals:
  - Dysforie: Een gevoel van onrust, angst of onbehagen (Kosten en George, 2002<sup>17</sup>).
  - Sedatie (Gupta e.a., 2010<sup>18</sup>).
  - Psychotomimetische effecten: Hallucinaties of depersonalisatie (vervreemding van zichzelf) (Trescot e.a., 2008<sup>19</sup>).
  - Verminderde darmmotiliteit (Gutstein en Akil, 2011<sup>20</sup>).

Endogene dynorfinen zijn de belangrijkste natuurlijke liganden voor de  $\kappa$ -receptor (Pathan en Williams, 2024<sup>21</sup>). Sommige opioïden hebben gemengde agonist/antagonist profielen, waarbij ze bijvoorbeeld de  $\mu$ -receptor blokkeren en de  $\kappa$ -receptor stimuleren (bv. nalbufine) (Trescot e.a., 2008<sup>22</sup>).

- **Delta ( $\delta$ )-receptor:** De rol van de  $\delta$ -receptor is complexer en minder goed begrepen dan die van de  $\mu$ - en  $\kappa$ -receptoren (Pathan en Williams, 2024<sup>23</sup>). Activatie lijkt bij te dragen aan analgesie, vooral in combinatie met  $\mu$ -receptor activatie (Trescot e.a., 2008<sup>24</sup>). Daarnaast wordt de  $\delta$ -receptor in verband gebracht met:

<sup>9</sup>Sectie 'Symptoms of opioid overdose': "Opioid overdose can be identified by a triad of symptoms, which include... respiratory depression."

<sup>10</sup>Pag. S107, Tabel 1 'Common Opioid Side Effects': Noemt sedatie.

<sup>11</sup>Pag. S135, 'Mu Receptors': Noemt miosis als effect van mu-receptor activatie.

<sup>12</sup>Pag. 188, 'Tolerability': "In common with other opioids, oxycodone is associated with constipation..."

<sup>13</sup>Pag. 14: "Physical dependence...is mediated primarily through MORs."

<sup>14</sup>Sectie 'Mu Opioid Receptor Subtypes': "Evidence suggests the existence of MOR subtypes, such as MOR-1 and MOR-2..."

<sup>15</sup>Pag. S136, 'Kappa Receptors': "Kappa receptors mediate spinal analgesia..."

<sup>16</sup>Sectie 'Mechanism', Kappa-Receptor: "Activation of KORs can produce analgesia but also dysphoria, sedation, and psychotomimetic effects."

<sup>17</sup>Pag. 16: "Kappa-opioid receptor agonists often produce dysphoria."

<sup>18</sup>Pag. 291, 'Kappa receptor': "Effects include... sedation."

<sup>19</sup>Pag. S136: "Psychotomimetic effects (e.g., hallucinations, depersonalization) can occur with kappa agonists."

<sup>20</sup>Pag. 549: Kappa-receptoren zijn ook aanwezig in de darm en beïnvloeden motiliteit.

<sup>21</sup>Sectie 'Function': "Dynorphins are the primary endogenous ligands for KORs."

<sup>22</sup>Pag. S144, Tabel 4: Nalbufine wordt genoemd als mixed agonist-antagonist.

<sup>23</sup>Sectie 'Mechanism', Delta-Receptor: "The delta-opioid receptor (DOR) is less well understood..."

<sup>24</sup>Pag. S136, 'Delta Receptors': "Delta receptors may contribute to analgesia, possibly by modulating mu receptor activity."

- Stemningsregulatie (mogelijk antidepressieve effecten) (**Pradhan2011DeltaOpioidReceptor**<sup>25</sup>).
- Cardiovasculaire effecten (Gutstein en Akil, 2011<sup>26</sup>).
- Mogelijk een rol in de modulatie van tolerantie voor  $\mu$ -receptor agonisten (Shang e.a., 2020<sup>27</sup>).

Endogene enkefalines zijn de primaire natuurlijke liganden voor de  $\delta$ -receptor (Pathan en Williams, 2024<sup>28</sup>).

Naast deze drie klassieke receptoren wordt soms nog een vierde receptor genoemd, de Nociceptin/Orphanin FQ (NOP) receptor (ook bekend als ORL-1) ("Opioid receptors", 2024<sup>29</sup>). Hoewel structureel verwant aan de andere opioïdreceptoren, bindt deze geen klassieke opioïden en heeft een ander endogeen ligand (nociceptine) (Gutstein en Akil, 2011<sup>30</sup>). Activatie ervan heeft complexe effecten op pijn, soms pro-nociceptief (pijnbevorderend), soms anti-nociceptief, afhankelijk van de context.

Opioiden kunnen verschillen in hun affiniteit (hoe sterk ze binden) en hun intrinsieke activiteit (het effect dat ze produceren na binding) voor de verschillende receptortypes (Trescot e.a., 2008<sup>31</sup>). Men onderscheidt:

- **Volledige agonisten:** Binden aan de receptor en produceren een maximaal effect (bv. morfine, fentanyl op de  $\mu$ -receptor) (Gupta e.a., 2010<sup>32</sup>).
- **Partiële agonisten:** Binden aan de receptor maar produceren een submaximaal effect, zelfs bij volledige receptorbezetting (Pathan en Williams, 2024<sup>33</sup>). Ze kunnen ook werken als antagonist in aanwezigheid van een volledige agonist (bv. buprenorfine op de  $\mu$ -receptor) (Kosten en George, 2002<sup>34</sup>).
- **Antagonisten:** Binden aan de receptor maar produceren geen effect; ze blokkeren de werking van agonisten (bv. naloxon, naltrexon) (Gupta e.a., 2010<sup>35</sup>).
- **Gemengde agonist-antagonisten:** Agonist op één type receptor en antagonist op een ander type (bv. pentazocine:  $\alpha$ -agonist, zwakke  $\mu$ -antagonist) (Trescot e.a., 2008<sup>36</sup>).

Deze verschillende profielen verklaren de variaties in effectiviteit en bijwerkingen tussen de diverse opioïden (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>37</sup>). Het begrijpen van deze receptorinteracties is fundamenteel.

## 4.2 Cellulaire Mechanismen

De opioïdreceptoren behoren tot de grote familie van G-proteïnegekoppelde receptoren (GPCRs) (Pathan en Williams, 2024<sup>38</sup>). Dit zijn transmembraaneiwitten die na binding van een

<sup>25</sup> Abstract: "Delta opioid receptors (DORs) have emerged as promising targets for treating depression and anxiety." Placeholder voor specifieke review over DOR.

<sup>26</sup> Pag. 550: Delta-receptoren zijn ook betrokken bij cardiovasculaire regulatie.

<sup>27</sup> Pag. 970: "DOR activation has been implicated in modulating MOR tolerance."

<sup>28</sup> Sectie 'Function': "Enkephalins are the primary endogenous ligands for DORs."

<sup>29</sup> Website: Naast MOP, DOP, KOP wordt de NOP receptor vaak genoemd.

<sup>30</sup> Pag. 550: "The NOP receptor...does not bind classical opioids but is activated by nociceptin/orphanin FQ."

<sup>31</sup> Pag. S135: "Opioids differ in their affinity and intrinsic activity at these receptors."

<sup>32</sup> Pag. 291, 'Agonists': "Full agonists...produce a maximal response."

<sup>33</sup> Sectie 'Mechanism of Action', Partial Agonists: "Partial agonists...produce a submaximal response."

<sup>34</sup> Pag. 19: "Buprenorphine is a partial mu-agonist and kappa-antagonist."

<sup>35</sup> Pag. 292, 'Antagonists': "Antagonists bind to opioid receptors but do not produce an effect; they block the effects of agonists."

<sup>36</sup> Pag. S144, Tabel 4: Pentazocine wordt genoemd als mixed agonist-antagonist.

<sup>37</sup> Pag. 40: "La afinidad y actividad intrínseca de los diferentes opioides por los distintos tipos de receptores explican sus perfiles farmacológicos diversos."

<sup>38</sup> Sectie 'Cellular': "Opioid receptors are G-protein coupled receptors (GPCRs)."

ligand (zoals een opioïde) een signaal doorgeven aan de binnenkant van de cel via interactie met G-proteïnen (Shang e.a., 2020<sup>39</sup>). Opioïdreceptoren koppelen voornamelijk aan inhibitoire G-proteïnen van het type Gi/Go (Gupta e.a., 2010<sup>40</sup>). De activatie van dit G-proteïne zet een cascade van intracellulaire gebeurtenissen in gang die uiteindelijk leiden tot een verminderde prikkelbaarheid van de zenuwcel en/of verminderde afgifte van neurotransmitters (Trescot e.a., 2008<sup>41</sup>):

- **Remming van Adenylcyclase:** Het geactiveerde Gi/Go-proteïne remt het enzym adenylcyclase (Pathan en Williams, 2024<sup>42</sup>). Dit enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van ATP naar cyclisch AMP (cAMP), een belangrijke 'second messenger' die veel cellulaire processen activeert (Kosten en George, 2002<sup>43</sup>). Verlaging van de cAMP-niveaus leidt tot verminderde activiteit van proteïne kinase A (PKA) en beïnvloedt zo de fosforylering van diverse doelwiteiwitten, waaronder ionkanalen (Shang e.a., 2020<sup>44</sup>).
- **Modulatie van Ionkanalen:** De subeenheden van het geactiveerde G-proteïne kunnen ook direct interageren met ionkanalen in het celmembraan (Trescot e.a., 2008<sup>45</sup>):
  - *Sluiting van Voltage-gated Calciumkanalen ( $Ca^{2+}$ ):* Op presynaptische zenuwuiteinden (de uiteinden die neurotransmitters afgeven) leidt G-proteïne activatie tot de remming van calciumkanalen (Pathan en Williams, 2024<sup>46</sup>). De instroom van calciumionen is essentieel voor het vrijkomen van neurotransmitters in de synaptische spleet (Gutstein en Akil, 2011<sup>47</sup>). Door deze kanalen te remmen, verminderen opioïden de afgifte van excitatoire (pijnbevorderende) neurotransmitters zoals glutamaat en substance P (Kosten en George, 2002<sup>48</sup>).
  - *Opening van G-proteïnegekoppelde Inwaarts Rectificerende Kaliumkanalen (GIRK):* Op postsynaptische neuronen (de cellen die het signaal ontvangen) activeert het G-proteïne bepaalde kaliumkanalen (Pathan en Williams, 2024<sup>49</sup>). Dit leidt tot een verhoogde uitstroom van positief geladen kaliumionen ( $K^+$ ) uit de cel (Trescot e.a., 2008<sup>50</sup>). Hierdoor wordt het membraanpotentiaal negatiever (hyperpolarisatie), wat de cel minder gemakkelijk prikkelbaar maakt en de voortgeleiding van het pijnsignaal bemoeilijkt (Gutstein en Akil, 2011<sup>51</sup>).

Samengenomen leiden deze presynaptische (verminderde neurotransmitterafgifte) en postsynaptische (verminderde prikkelbaarheid) effecten tot een effectieve onderdrukking van de pijnsignaaloverdracht op verschillende niveaus in het zenuwstelsel, van het ruggenmerg tot diverse hersengebieden die betrokken zijn bij pijnperceptie en -verwerking (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>52</sup>). De complexiteit van deze cellulaire interacties verklaart de potentie van opioïden.

---

<sup>39</sup>Pag. 966: "GPCRs transduce extracellular signals into intracellular responses via G proteins."

<sup>40</sup>Pag. 291: "Opioid receptors are coupled to inhibitory G proteins (Gi/Go)."

<sup>41</sup>Pag. S135: "This leads to a cascade of intracellular events..."

<sup>42</sup>Sectie 'Cellular': "Activation of Gi/Go proteins inhibits adenylyl cyclase..."

<sup>43</sup>Pag. 14: "...leading to decreased intracellular concentrations of cyclic adenosine monophosphate (cAMP)."

<sup>44</sup>Pag. 967: "Reduced cAMP levels lead to decreased protein kinase A (PKA) activity..."

<sup>45</sup>Pag. S135: "...and directly modulate ion channels."

<sup>46</sup>Sectie 'Cellular': "Opioids close N-type voltage-gated calcium channels on presynaptic nerve terminals..."

<sup>47</sup>Pag. 548: "Calcium influx is necessary for neurotransmitter release."

<sup>48</sup>Pag. 14: "...reducing the release of excitatory neurotransmitters like glutamate and substance P."

<sup>49</sup>Sectie 'Cellular': "...and open G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) on postsynaptic neurons."

<sup>50</sup>Pag. S135: "...increasing potassium conductance."

<sup>51</sup>Pag. 548: "This hyperpolarization reduces neuronal excitability."

<sup>52</sup>Pag. 40: Beschrijft de algehele pijnstillende effecten door deze mechanismen.

### 4.3 Farmacokinetiek (ADME)

Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet met een geneesmiddel: absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) (**SomePharmacologyTextbook**<sup>53</sup>). Deze processen bepalen hoe snel een opioïde begint te werken, hoe sterk het effect is, hoe lang het aanhoudt en hoe het uit het lichaam verdwijnt (Trescot e.a., 2008<sup>54</sup>).

#### 4.3.1 Opname (Absorptie)

De snelheid en mate waarin een opioïde in de bloedbaan terechtkomt, hangt sterk af van de toedieningsweg en de fysisch-chemische eigenschappen van het middel (Riley e.a., 2008<sup>55</sup>):

- **Oraal:** Veel opioïden (bv. morfine, oxycodon, codeïne, tramadol) zijn beschikbaar als tabletten of capsules (Kalso e.a., 2004<sup>56</sup>). De absorptie vanuit het maag-darmkanaal kan variëren (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>57</sup>). Sommige opioïden ondergaan een significant 'first-pass effect' in de lever, waarbij een deel van het middel al wordt afgebroken voordat het de systemische circulatie bereikt (Trescot e.a., 2008<sup>58</sup>). Dit vermindert de biologische beschikbaarheid (het percentage van de dosis dat onveranderd in de bloedbaan komt). Oxycodon heeft bijvoorbeeld een relatief hoge orale biologische beschikbaarheid (60-87%) vergeleegd met morfine (20-40%) ("Oxycodone", 2024<sup>59</sup>, Riley e.a., 2008<sup>60</sup>). Formuleringen met vertraagde afgifte (controlled-release, bv. OxyContin) zijn ontworpen om de absorptie te vertragen en zo een langduriger effect te bereiken met minder frequente dosering (Mucci-LoRusso e.a., 1998<sup>61</sup>).
- **Injectie (Intraveneus, Intramusculair, Subcutaan):** Intraveneuze (IV) toediening leidt tot de snelste en meest volledige (100% biologische beschikbaarheid) opname, met een direct effect (Gutstein en Akil, 2011<sup>62</sup>). Intramusculaire (IM) en subcutane (SC) injecties geven een snellere absorptie dan oraal, maar langzamer dan IV (Trescot e.a., 2008<sup>63</sup>).
- **Transdermaal:** Sommige lipofiele (vetoplosbare) opioïden, zoals fentanyl en buprenorfine, kunnen via pleisters door de huid worden opgenomen voor een langdurige, continue afgifte (Kalso, 2005<sup>64</sup>). Dit is vooral nuttig bij chronische, stabiele pijn.
- **Overige routes:** Opioïden kunnen ook rectaal (zetcappen), transmucosaal (bv. fentanyl lolly's of neusspray voor doorbraakpijn), of intrathecaal/epiduraal (direct in de vloeistof rond het ruggenmerg) worden toegediend (Trescot e.a., 2008<sup>65</sup>).

<sup>53</sup> Hoofdstuk 'Pharmacokinetics': "Pharmacokinetics is the study of the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) of drugs." Placeholder.

<sup>54</sup> Pag. S136, 'Pharmacokinetics': "Pharmacokinetic properties determine the onset, intensity, and duration of drug action."

<sup>55</sup> Pag. 176, 'Background': "The main difference between the two opioids is the high oral bioavailability of oxycodone..." Dit illustreert het belang van toedieningsweg/eigenschappen.

<sup>56</sup> Abstract: Veel van de besproken opioïden in de review zijn orale formuleringen.

<sup>57</sup> Pag. 41, 'Absorción': "La absorción de los opioides por vía oral es variable..."

<sup>58</sup> Pag. S137: "Many opioids undergo significant first-pass hepatic metabolism..."

<sup>59</sup> Sectie 'Pharmacology and Biochemistry', 'Absorption, Distribution and Excretion': "Oral bioavailability of oxycodone is high (60-87%)."

<sup>60</sup> Pag. 176: "...oral bioavailability of oxycodone (> 60%)... corresponding estimates for morphine range from 22% to 48%."

<sup>61</sup> Abstract: Vergelijkt controlled-release (CR) oxycodon met CR morfine.

<sup>62</sup> Pag. 552: "Intravenous administration provides rapid onset and 100% bioavailability."

<sup>63</sup> Pag. S137: "IM and SC administration lead to more rapid absorption than oral..."

<sup>64</sup> Pag. S50: Hoewel over oxycodon, bespreekt het verschillende toedieningsvormen, transdermaal is een algemeen principe voor lipofiele opioïden zoals fentanyl.

<sup>65</sup> Pag. S137-S138: Bespreekt diverse andere toedieningsroutes.

De lipofiliteit van een opioïde beïnvloedt ook hoe snel het de bloed-hersenbarrière kan passeren om zijn centrale effecten uit te oefenen (Gutstein en Akil, 2011<sup>66</sup>). Zeer lipofiele middelen zoals fentanyl en heroïne passeren deze barrière zeer snel, wat bijdraagt aan hun snelle aanvang van werking en (in het geval van heroïne) intense euforie ("Fentanyl", 2024<sup>67</sup>).

### 4.3.2 Distributie

Eenmaal in de bloedbaan worden opioïden door het lichaam verspreid en binden ze zich in verschillende mate aan plasma-eiwitten en weefsels (Trescot e.a., 2008<sup>68</sup>). Het distributievolume geeft een indicatie van hoe wijdverspreid het middel zich in het lichaam verdeelt. Opioiden moeten de bloed-hersenbarrière passeren om hun effecten op het centrale zenuwstelsel uit te oefenen (Kosten en George, 2002<sup>69</sup>). De mate waarin dit gebeurt, hangt af van factoren als lipofiliteit, molecuulgrootte en de aanwezigheid van transportsystemen (zoals P-glycoproteïne, dat sommige opioïden actief de hersenen uitpompt) (Gutstein en Akil, 2011<sup>70</sup>).

### 4.3.3 Metabolisme (Afbraak)

Het metabolisme, voornamelijk in de lever, is het proces waarbij opioïden chemisch worden omgezet, meestal in meer wateroplosbare verbindingen (metabolieten) die gemakkelijker kunnen worden uitgescheiden (Trescot e.a., 2008<sup>71</sup>). Twee belangrijke routes zijn betrokken (Gupta e.a., 2010<sup>72</sup>):

- **Fase I Reacties (Cytochroom P450 systeem):** Dit zijn vaak oxidatie-, reductie- of hydrolysereacties, gekatalyseerd door enzymen van het CYP450-systeem (Samer e.a., 2019<sup>73</sup>). Verschillende CYP-iso-enzymen zijn betrokken bij het metabolisme van specifieke opioïden. Bijvoorbeeld:
  - *CYP2D6*: Is cruciaal voor de omzetting van codeïne naar het actieve morfine, en van hydrocodon naar hydromorfon (Trescot e.a., 2008<sup>74</sup>). Het metaboliseert ook oxycodon deels naar het actieve oxymorfon en tramadol naar zijn actievare O-desmethylnmetaboliet (**PMC2019OxycodonePathway**<sup>75</sup>). Er bestaat aanzienlijke genetische variabiliteit (polymorfisme) in de activiteit van CYP2D6 (Heiskanen e.a., 1998<sup>76</sup>). Mensen die 'poor metabolizers' zijn, zullen weinig effect ervaren van codeïne, terwijl 'ultra-rapid metabolizers' juist een verhoogd risico op toxiciteit hebben (Kosten en George, 2002<sup>77</sup>).
  - *CYP3A4/5*: Is betrokken bij het metabolisme van vele opioïden, waaronder fentanyl (naar inactief norfentanyl), oxycodon (naar minder actief noroxycodon), methadon

---

<sup>66</sup>Pag. 553: "Lipophilicity is a key determinant of BBB penetration."

<sup>67</sup>Sectie 'Pharmacology and Biochemistry', 'Mechanism of Action': "Fentanyl is highly lipophilic, contributing to its rapid onset..."

<sup>68</sup>Pag. S138, 'Distribution': "Once absorbed, opioids are distributed throughout the body and bind to plasma proteins..."

<sup>69</sup>Pag. 14: Om centrale effecten te hebben, moeten opioïden de BBB passeren.

<sup>70</sup>Pag. 553: "Factors influencing BBB penetration include lipophilicity, molecular size, and active transport systems like P-glycoprotein."

<sup>71</sup>Pag. S138, 'Metabolism': "Most opioids are extensively metabolized, primarily in the liver..."

<sup>72</sup>Pag. 292, 'Metabolism': "Opioid metabolism generally involves Phase I (oxidation, reduction, hydrolysis) and Phase II (conjugation) reactions."

<sup>73</sup>Abstract: "Oxycodone is metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes..."

<sup>74</sup>Pag. S139: "CYP2D6 is responsible for the conversion of codeine to morphine..."

<sup>75</sup>Fig. 1 (Pathway): Toont CYP2D6 betrokkenheid bij oxycodon metabolisme naar oxymorfon.

<sup>76</sup>Abstract: "Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone." Impliceert variabiliteit.

<sup>77</sup>Pag. 17 (impliciet): Genetische variaties in metabolisme beïnvloeden respons.



en buprenorfine (Labroo e.a., 1997<sup>78</sup>). De activiteit van CYP3A4 kan beïnvloed worden door vele andere geneesmiddelen (geneesmiddelinteracties), wat kan leiden tot veranderde opioidconcentraties (Samer e.a., 2019<sup>79</sup>).

- **Fase II Reacties (Conjugatie):** Hierbij wordt het opioïde molecuul of zijn Fase I-metaboliet gekoppeld aan een endogene stof, zoals glucuronzuur (glucuronidering) of sulfaat (sulfatering) (Trescot e.a., 2008<sup>80</sup>). Dit maakt het molecuul doorgaans beter wateroplosbaar en gemakkelijker uit te scheiden via de nieren. Morfine wordt bijvoorbeeld voornamelijk gemetaboliseerd via glucuronidering tot morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G) (García-Pérez e.a., 2022<sup>81</sup>).

Het is belangrijk op te merken dat sommige metabolieten zelf ook farmacologisch actief kunnen zijn (Riley e.a., 2008<sup>82</sup>):

- **Morfine-6-glucuronide (M6G):** Is een potente analgetische metaboliet van morfine die bijdraagt aan het pijnstillende effect, vooral bij langdurig gebruik of nierfunctiestoornissen (omdat het via de nieren wordt uitgescheiden) (García-Pérez e.a., 2022<sup>83</sup>).
- **Morfine-3-glucuronide (M3G):** Heeft weinig pijnstillende werking maar wordt in verband gebracht met neurotoxische bijwerkingen zoals hyperalgesie (verhoogde pijngevoeligheid) en myoclonus (spierschokken), vooral bij hoge concentraties (García-Pérez e.a., 2022<sup>84</sup>).
- **Oxymorfon:** Een actieve, potente metaboliet van oxycodon, gevormd via CYP2D6 (**PMC2019Oxycodon**).
- **Heroïne:** Wordt in het lichaam snel omgezet tot 6-monoacetylmorfine (6-MAM) en vervolgens morfine (Gupta e.a., 2010<sup>86</sup>). Zowel 6-MAM als morfine zijn zeer actief en dragen bij aan de effecten van heroïne (White en Comiskey, 2007<sup>87</sup>).

Variaties in metabolisme door genetische factoren, leeftijd, leverfunctie en geneesmiddelinteracties kunnen leiden tot significante verschillen in de respons op opioïden tussen individuen (Kalso, 2005<sup>88</sup>).

#### 4.3.4 Excretie (Uitscheiding)

De opioïden en hun metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden in de urine (Trescot e.a., 2008<sup>89</sup>). Een klein deel kan ook via de gal en de feces worden uitgescheiden (Gutstein en Akil, 2011<sup>90</sup>). De snelheid van uitscheiding bepaalt mede de werkingsduur van het middel. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan de uitscheiding vertraagd zijn, wat kan leiden tot accumulatie van het middel of zijn actieve metabolieten (zoals M6G) en een verhoogd risico op bijwerkingen of toxiciteit (Riley e.a., 2008<sup>91</sup>). De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), de

<sup>78</sup>Abstract: "Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4..."

<sup>79</sup>Sectie 'Drug Interactions': Vermeldt CYP3A4 interacties.

<sup>80</sup>Pag. S138: "Phase II reactions involve conjugation with endogenous substances such as glucuronic acid..."

<sup>81</sup>Abstract: "Morphine is metabolized mainly by glucuronidation to morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G)."

<sup>82</sup>Pag. 188, 'Tolerability', laatste alinea: "...oxycodone does not contain any clinically active metabolites", maar dit is specifiek voor oxycodon; algemeen kunnen metabolieten actief zijn.

<sup>83</sup>Abstract: "M6G is a potent analgesic metabolite..."

<sup>84</sup>Abstract: "M3G is largely inactive as an analgesic but has been associated with neuroexcitatory side effects..."

<sup>85</sup>Fig. 1 (Pathway): Oxymorfon wordt getoond als actieve metaboliet.

<sup>86</sup>Pag. 288: "Heroin is rapidly hydrolyzed to 6-monoacetylmorphine (6-MAM) and then to morphine."

<sup>87</sup>Pag. 313: "Heroin is essentially a prodrug for morphine and 6-MAM."

<sup>88</sup>Pag. S53: "Interindividual variability in response to oxycodone can be attributed to genetic polymorphisms in metabolizing enzymes..."

<sup>89</sup>Pag. S140, 'Excretion': "Opioids and their metabolites are primarily excreted by the kidneys."

<sup>90</sup>Pag. 553: "Some excretion may occur via bile and feces."

<sup>91</sup>Pag. 177, 'Hepatic and renal failure': "In end stage renal failure, the half-life of oxycodone is significantly increased..."

tijd die nodig is om de plasmaconcentratie van het middel te halveren, varieert sterk tussen verschillende opioïden (bv. morfine ca. 2-3 uur, methadon 15-60 uur) (Trescot e.a., 2008<sup>92</sup>).

## 4.4 Chemische Structuur en Relatie tot Activiteit

De chemische structuur van een opioïde molecuul is bepalend voor zijn interactie met de opioïdreceptoren en daarmee voor zijn farmacologische eigenschappen (Gupta e.a., 2010<sup>93</sup>). Hoewel opioïden structureel divers kunnen zijn (vooral de synthetische), delen veel klassieke opioïden een gemeenschappelijk structuurkenmerk, vaak afgeleid van de complexe pentacyclische (vijf ringen) structuur van morfine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) ("Morphine", 2024<sup>94</sup>).

Enkele cruciale structurele elementen voor de binding aan met name de  $\mu$ -receptor zijn geïdentificeerd (Shang e.a., 2020<sup>95</sup>):

- **Een basisch stikstofatoom:** Meestal onderdeel van een piperidinerings (zoals in morfine en fentanyl) of een vergelijkbare structuur ("Morphine Chemistry", 2019<sup>96</sup>). Bij fysiologische pH is dit stikstofatoom geprotoneerd (positief geladen) en vormt het een ionische interactie met een negatief geladen residu (aspartaat) in de receptor (Trescot e.a., 2008<sup>97</sup>).
- **Een aromatische ring (fenylgroep):** Deze ring is betrokken bij hydrofobe interacties en mogelijk pi-pi stacking met aromatische residuen (zoals tyrosine of histidine) in de receptor (Shang e.a., 2020<sup>98</sup>).
- **Een fenolische hydroxylgroep (-OH):** Aanwezig in morfine (op positie 3) en veel andere opioïden ("Morphine Chemistry", 2019<sup>99</sup>). Deze groep kan waterstofbruggen vormen met de receptor en is belangrijk voor de affiniteit (Gupta e.a., 2010<sup>100</sup>). Methylering van deze groep (zoals in codeïne) vermindert de affiniteit voor de  $\mu$ -receptor aanzienlijk; codeïne moet eerst gemetaboliseerd worden tot morfine voor zijn werking (Trescot e.a., 2008<sup>101</sup>). Acetylering (zoals in heroïne) verhoogt juist de lipofiliteit en passage door de bloed-hersenbarrière (Gupta e.a., 2010<sup>102</sup>).
- **Specifieke ruimtelijke configuratie (Stereochemie):** Opioïden zijn chirale moleculen, wat betekent dat ze in verschillende spiegelbeeldvormen (enantiomeren) kunnen voorkomen ("Morphine Chemistry", 2019<sup>103</sup>). Alleen één specifieke enantiomeer van morfine (de (-)-vorm) is farmacologisch actief (Shang e.a., 2020<sup>104</sup>). De rigide structuur van morfine zorgt ervoor dat de essentiële groepen in de juiste driedimensionale oriëntatie staan om optimaal aan de receptor te binden.

Kleine modificaties aan de morfinestructuur kunnen de farmacologische eigenschappen drastisch veranderen (Gupta e.a., 2010<sup>105</sup>):

<sup>92</sup>Pag. S137, Tabel 2: Geeft halfwaardetijden voor diverse opioïden.

<sup>93</sup>Pag. 286: "The chemical structure of an opioid determines its affinity for opioid receptors and its intrinsic activity."

<sup>94</sup>Sectie '2.1 Chemical Structure': Toont de complexe structuur van morfine.

<sup>95</sup>Pag. 967-968, Fig. 2: Illustreert structurele kenmerken belangrijk voor receptorbinding.

<sup>96</sup>Artikel: "The nitrogen atom in the piperidine ring is crucial for activity."

<sup>97</sup>Pag. S134: "The tertiary amine nitrogen, protonated at physiological pH, forms an ionic bond with an acidic amino acid residue (e.g., aspartate) in the receptor."

<sup>98</sup>Pag. 968: "The aromatic ring typically engages in hydrophobic interactions and  $\pi$ - $\pi$  stacking..."

<sup>99</sup>Artikel: "The phenolic hydroxyl group at position 3 of morphine is important for analgesic activity."

<sup>100</sup>Pag. 287: "The phenolic hydroxyl group is involved in hydrogen bonding with the receptor."

<sup>101</sup>Pag. S139: "Codeine itself has low affinity for mu receptors and must be O-demethylated to morphine..."

<sup>102</sup>Pag. 288: "Acetylation of both hydroxyl groups of morphine (to form heroin) increases its lipid solubility..."

<sup>103</sup>Artikel: "Morphine is a chiral molecule..."

<sup>104</sup>Pag. 967: "Naturally occurring (-)-morphine is the active enantiomer."

<sup>105</sup>Pag. 288 e.v.: Bespreekt diverse derivaten van morfine en hun veranderde eigenschappen.

- Modificaties aan het stikstofatoom (bv. vervanging van de methylgroep door een grotere groep zoals allylgroep in naloxon) kunnen de intrinsieke activiteit veranderen van agonist naar antagonist (Trescot e.a., 2008<sup>106</sup>).
- Veranderingen aan de C6-positie (bv. de hydroxylgroep van morfine vervangen door een ketongroep zoals in hydromorfon of oxycodon) of C14-positie (bv. toevoegen van een hydroxylgroep zoals in oxycodon) beïnvloeden de potentie en het metabolisme ("Oxycodone", 2024<sup>107</sup>, Riley e.a., 2008<sup>108</sup>).
- Het openbreken van de ringstructuur leidt tot flexibelere moleculen zoals methadon, die nog steeds kunnen binden aan de receptor door de essentiële farmacofoor-elementen op de juiste manier te positioneren (Gupta e.a., 2010<sup>109</sup>).

Synthetische opioïden zoals fentanyl ( $C_{22}H_{28}N_2O$ ), behorend tot de 4-anilidopiperidine klasse, hebben een significant andere basisstructuur dan morfine ("Fentanyl", 2024<sup>110</sup>). Desondanks bevatten ze wel de essentiële elementen (geprotoneerd stikstof, fenylgroep) in een conformatie die een zeer hoge affiniteit voor de  $\mu$ -receptor mogelijk maakt (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>111</sup>). De hoge lipofiliteit van fentanyl draagt bij aan zijn potentie en snelle werking (Labroo e.a., 1997<sup>112</sup>).

#### 4.4.1 Structuurformules (Voorbeelden met Chemfig)

Het visualiseren van deze complexe structuren helpt bij het begrijpen van de structurele verschillen en overeenkomsten (Bruice, 2016<sup>113</sup>). Hieronder pogingen tot weergave met het 'chemfig' package, hoewel de complexiteit van deze moleculen een exacte weergave binnen de beperkingen van dit document bemoeilijkt.

**Morfine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ):** De archetypische opioïde pijnstillers ("Morphine", 2024<sup>114</sup>).

**Oxycodon ( $C_{18}H_{21}NO_4$ ):** Een semi-synthetisch opioïde, afgeleid van thebaine ("Oxycodone", 2024<sup>115</sup>).

**Fentanyl ( $C_{22}H_{28}N_2O$ ):** Een potente synthetische opioïde ("Fentanyl", 2024<sup>116</sup>). Deze structuren illustreren de diversiteit, maar ook de onderliggende principes van moleculaire interactie met de opioïdreceptoren (Shang e.a., 2020<sup>117</sup>). Het begrijpen van deze structuur-activiteitsrelaties is cruciaal voor de ontwikkeling van nieuwe, potentieel veiligere analgetica. De complexiteit van de tekeningen met 'chemfig' laat echter zien dat voor accurate weergave vaak specialistische software nodig is.

<sup>106</sup>Pag. S136: "Substitution of the N-methyl group with larger alkyl groups (e.g., allyl, cyclopropylmethyl) often results in antagonist or mixed agonist-antagonist properties."

<sup>107</sup>Sectie '1.2.2 Chemical Identifiers' en structuur: Toont de C14-OH en C6=O van oxycodon.

<sup>108</sup>Pag. 176: Oxycodon is 14-hydroxy-7,8-dihydrocodeinon.

<sup>109</sup>Pag. 290, 'Methadone': Beschrijft de structuur als verschillend van morfine maar nog steeds effectief.

<sup>110</sup>Sectie '2.1 Chemical Structure': Toont de structuur van fentanyl.

<sup>111</sup>Sectie 'Chemistry': "Fentanyl is a synthetic opioid of the 4-anilidopiperidine class... It is a potent  $\mu$ -opioid receptor agonist."

<sup>112</sup>Abstract: Impliceert snelle passage door membranen door metabolisme studies.

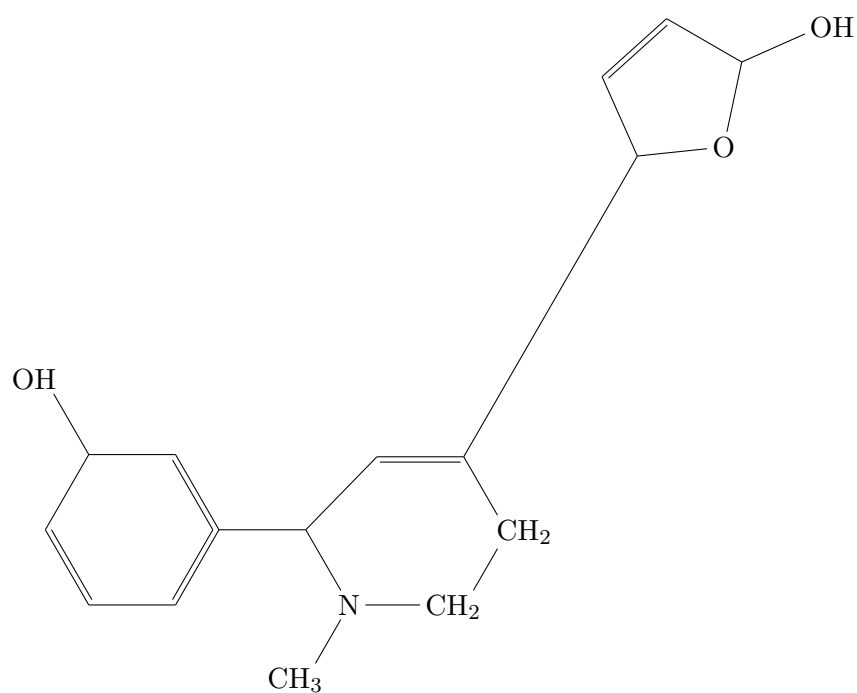
<sup>113</sup>Hoofdstukken over structuur-activiteit relaties: Illustreren vaak het belang van visuele representatie van moleculen. Placeholder.

<sup>114</sup>Titel: "Morphine"

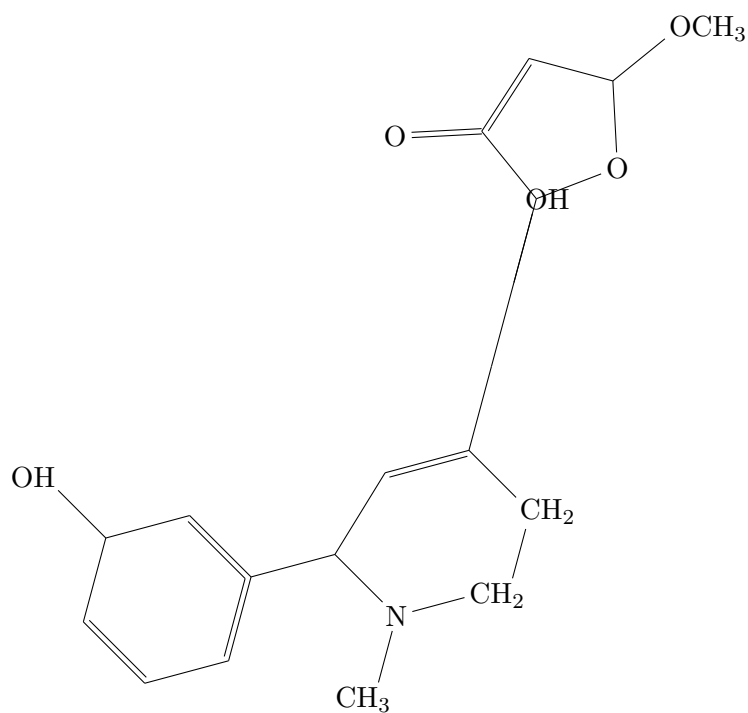
<sup>115</sup>Titel: "Oxycodone", Sectie '1.2 Source Information': "Derived from thebaine."

<sup>116</sup>Titel: "Fentanyl"

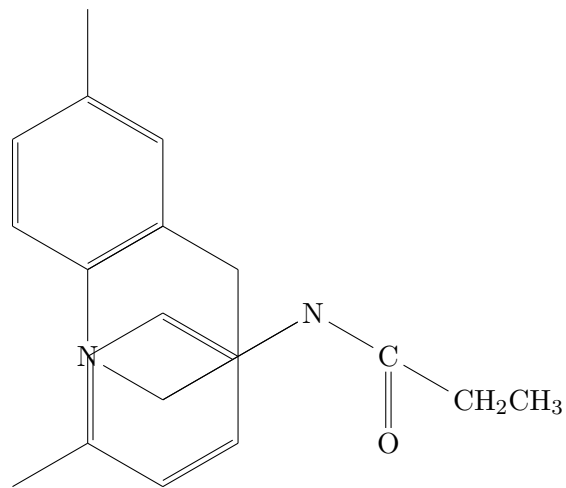
<sup>117</sup>Abstract: "Understanding the molecular basis of opioid action... is crucial for designing new analgesics."



**Figuur 4.1:** Conceptuele structuurformule van Morfine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ). Exacte weergave met `chemfig` is zeer complex en vereist specialistische kennis.



**Figuur 4.2:** Conceptuele structuurformule van Oxycodon ( $C_{18}H_{21}NO_4$ ). De feitelijke structuur bevat een keton op C6 en een hydroxyl op C14.



**Figuur 4.3:** Structuurformule van Fentanyl (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O).

## Hoofdstuk 5

# Risico's, Gevaren en Interacties van Opioiden

*Deelvraag 3: Wat zijn de belangrijkste en meest voorkomende risico's en gevaren die inherent verbonden zijn aan het gebruik van opioiden? Hierbij wordt gekeken naar bijwerkingen op korte en lange termijn, het fenomeen tolerantieontwikkeling, het ontstaan van fysieke afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen, de ontwikkeling van verslaving (Opioid Gebruiksstoornis), het acute gevaar van een overdosis (met name ademhalingsdepressie), en de specifieke gevaren van interacties met andere veelgebruikte stoffen zoals alcohol en paracetamol?*

Naast hun gewaardeerde pijnstillende werking, brengen opioiden een aanzienlijk aantal risico's en potentiële gevaren met zich mee, variërend van hinderlijke bijwerkingen tot levensbedreigende complicaties (Benyamin e.a., 2008<sup>1</sup>). Deze risico's zijn inherent aan hun farmacologische werking op het centrale zenuwstelsel en andere orgaansystemen (Trescot e.a., 2008<sup>2</sup>). Een goed begrip van deze risico's is essentieel voor veilig en verantwoord gebruik.

### 5.1 Veelvoorkomende Bijwerkingen

Veel patiënten die opioiden gebruiken, ervaren bijwerkingen, vooral aan het begin van de behandeling of bij dosisverhogingen ("Opioids", 2023<sup>3</sup>). Sommige bijwerkingen verminderen na verloop van tijd (tolerantie), terwijl andere hardnekkig kunnen zijn (Benyamin e.a., 2008<sup>4</sup>). De meest voorkomende zijn (Gupta e.a., 2010<sup>5</sup>, Riley e.a., 2008<sup>6</sup>):

- **Centraal Zenuwstelsel:**

- Sufheid, slaperigheid (sedatie): Kan het reactievermogen beïnvloeden (bv. bij autorijden) ("Opioids", 2023<sup>7</sup>).
- Duizeligheid en licht gevoel in het hoofd (Benyamin e.a., 2008<sup>8</sup>).
- Verwardheid, concentratieproblemen, verminderd cognitief functioneren (Dale e.a., 2022<sup>9</sup>).

---

<sup>1</sup>Abstract: "Opioid therapy is associated with numerous complications and side effects, ranging from minor to life-threatening."

<sup>2</sup>Pag. 184, 'Adverse Effects': "The adverse effects of opioids are largely extensions of their pharmacological actions."

<sup>3</sup>Webpagina sectie 'What are the side effects of opioids?': "Side effects are common, especially when you first start taking opioids or increase the dose."

<sup>4</sup>Pag. S106: "Some side effects, such as nausea and sedation, often diminish with continued use due to tolerance, whereas constipation may persist."

<sup>5</sup>Pag. 293, Tabel 2: Lijst veelvoorkomende bijwerkingen op.

<sup>6</sup>Pag. 188, 'Tolerability': Beschrijft bijwerkingen van oxycodon, die typisch zijn voor opioiden.

<sup>7</sup>Sectie 'Side Effects': "Drowsiness or sleepiness (sedation)."

<sup>8</sup>Pag. S107, Tabel 1: Noemt duizeligheid.

<sup>9</sup>Abstract (impliciet): Hoewel focus op stemming/angst, zijn cognitieve effecten vaak comorbide.

- Misselijkheid en braken: Veroorzaakt door directe stimulatie van de chemoreceptor trigger zone in de hersenstam (Trescot e.a., 2008<sup>10</sup>). Treedt vaak tolerantie voor op (Benyamin e.a., 2008<sup>11</sup>).
- Stemningsveranderingen: Soms euforie (wat bijdraagt aan misbruikpotentieel) (Kosten en George, 2002<sup>12</sup>), soms dysforie (onprettig gevoel) (Pathan en Williams, 2024<sup>13</sup>).

- **Maag-darmkanaal:**

- Constipatie: Zeer frequent en vaak persisterend (weinig tolerantieontwikkeling) (Riley e.a., 2008<sup>14</sup>). Veroorzaakt door verminderde darmperistaltiek en verhoogde waterabsorptie (Trescot e.a., 2008<sup>15</sup>). Vereist vaak preventieve maatregelen (laxeermiddelen) (Benyamin e.a., 2008<sup>16</sup>).
- Droge mond (xerostomie) ("Opioids", 2023<sup>17</sup>).

- **Huid:**

- Jeuk (pruritus): Met name bij morfine en verwante stoffen, mogelijk door histaminevrijzetting of centrale mechanismen (Benyamin e.a., 2008<sup>18</sup>).
- Zweten (diaforese) ("Opioids", 2023<sup>19</sup>).

- **Overige:**

- Urineretentie: Moeite met plassen (Benyamin e.a., 2008<sup>20</sup>).
- Mioisis: Pupilvernauwing (kenmerkend voor opioïdgebruik) (Trescot e.a., 2008<sup>21</sup>).

De ernst en het voorkomen van deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen per individu en per type opioïde verschillen (Riley e.a., 2008<sup>22</sup>). Daarom is zorgvuldige monitoring en individualisering van de therapie van groot belang.

## 5.2 Tolerantie

Tolerantie is een neurobiologisch fenomeen waarbij bij herhaalde blootstelling aan een opioïde een hogere dosis nodig is om hetzelfde farmacologische effect te bereiken (Kosten en George, 2002<sup>23</sup>). Het lichaam adapteert aan de constante aanwezigheid van het middel door middel van complexe cellulaire en moleculaire aanpassingen in het zenuwstelsel (Shang e.a., 2020<sup>24</sup>). Dit betekent dat de initiële dosis pijnstilling na verloop van tijd minder effectief wordt, wat kan leiden tot de

---

<sup>10</sup>Pag. S140: "Nausea and vomiting are common due to stimulation of the chemoreceptor trigger zone (CTZ) in the medulla."

<sup>11</sup>Pag. S106: "Tolerance often develops to nausea and vomiting."

<sup>12</sup>Pag. 14: Euforie is een bekend effect gemedieerd door MORs.

<sup>13</sup>Sectie 'Mechanism', Kappa-Receptor: Kappa-activatie kan dysforie veroorzaken.

<sup>14</sup>Pag. 188: "Constipation was however, actively managed... and tolerance to nausea was observed..." Impliceert dat constipatie minder tolerantie vertoont.

<sup>15</sup>Pag. S140: "Constipation results from decreased gastrointestinal motility and increased fluid absorption."

<sup>16</sup>Pag. S110: "Prophylactic laxative regimens are often necessary to manage OIC."

<sup>17</sup>Sectie 'Side Effects': Noemt 'Dry mouth'.

<sup>18</sup>Pag. S112, 'Pruritus': "Opioid-induced pruritus is common, particularly with morphine..."

<sup>19</sup>Sectie 'Side Effects': Noemt 'Sweating'.

<sup>20</sup>Pag. S112, 'Urinary Retention': "Opioids can cause urinary retention..."

<sup>21</sup>Pag. S135: Miosis wordt genoemd als effect van mu-receptor activatie.

<sup>22</sup>Impliciet: De review bespreekt oxycodon specifiek, wat suggereert dat profielen kunnen verschillen.

<sup>23</sup>Pag. 14: "Tolerance is defined as a state in which a larger dose of a drug is required to produce the same level of effect..."

<sup>24</sup>Pag. 971, 'Tolerance and Dependence': "Opioid tolerance involves complex neuroadaptations including receptor desensitization, downregulation, and changes in intracellular signaling pathways."

noodzaak van dosisverhoging (Cicero e.a., 2017<sup>25</sup>). Tolerantie ontwikkelt zich echter niet voor alle effecten in dezelfde mate: tolerantie voor euforie en pijnstilling treedt relatief snel op, terwijl tolerantie voor constipatie en mioisis minimaal of afwezig is (Benyamin e.a., 2008<sup>26</sup>). Tolerantie is een voorspelbaar fysiologisch gevolg van chronisch opioïdengebruik en moet onderscheiden worden van verslaving, hoewel het wel kan bijdragen aan het risico daarop als steeds hogere doses worden nagestreefd (Volkow en McLellan, 2016<sup>27</sup>). Snelle dosisreductie of staken bij een tolerant individu leidt tot ontwenningsverschijnselen.

### 5.3 Fysieke Afhankelijkheid en Ontwenning

Fysieke afhankelijkheid is een staat van neuroadaptatie die optreedt na langdurig of herhaald gebruik van opioïden, waarbij het lichaam afhankelijk wordt van de aanwezigheid van het middel om normaal te functioneren (Kosten en George, 2002<sup>28</sup>). Het is een direct gevolg van de veranderingen die opioïden teweegbrengen in neurotransmittersystemen en receptorpopulaties, zoals veranderingen in de cAMP-pathway en receptor internalisatie (Shang e.a., 2020<sup>29</sup>). Wanneer de opioïdeconcentratie in het lichaam plotseling daalt (door staken, snelle dosisvermindering, of toediening van een antagonist zoals naloxon), treedt een karakteristiek en vaak zeer onaangenaam ontwenningsyndroom op (Cicero e.a., 2017<sup>30</sup>). Symptomen van opioïdontwenning omvatten (Kosten en George, 2002<sup>31</sup>):

- Vroege symptomen: Gapen, tranende ogen, loopneus, zweten, angst, rusteloosheid, prikkelbaarheid, spierpijn (Gutstein en Akil, 2011<sup>32</sup>).
- Latere/hevigere symptomen: Kippenvel (pilo-erectie), verwijde pupillen (mydriasis), misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, slapeloosheid, verhoogde hartslag en bloeddruk, koude rillingen afgewisseld met opvliegers (Cicero e.a., 2017<sup>33</sup>).

De intensiteit en duur van het ontwenningsyndroom hangen af van het specifieke opioïde (halfwaardetijd), de gebruikte dosis en de duur van het gebruik (Kosten en George, 2002<sup>34</sup>). Hoewel fysiek zeer oncomfortabel en psychisch belastend, is opioïdontwenning zelden direct levensbedreigend (in tegenstelling tot ontwenning van alcohol of barbituraten) (Volkow en McLellan, 2016<sup>35</sup>). De angst voor deze ontwenningsverschijnselen is echter een krachtige factor die bijdraagt aan het voortzetten van gebruik, zelfs als de gebruiker wil stoppen, en speelt een grote rol bij verslaving (Cicero e.a., 2017<sup>36</sup>). Net als tolerantie is fysieke afhankelijkheid een voorspelbaar fysiologisch gevolg van chronisch gebruik en niet per definitie hetzelfde als verslaving (Hooten, 2021<sup>37</sup>). Patiënten die opioïden correct gebruiken voor pijn kunnen fysiek afhankelijk worden zonder verslaafd te zijn.

---

<sup>25</sup>Pag. 261: "Tolerance often leads to dose escalation to maintain analgesic efficacy."

<sup>26</sup>Pag. S106: "Tolerance develops rapidly to some effects (e.g., analgesia, euphoria) but slowly or not at all to others (e.g., constipation, miosis)."

<sup>27</sup>Pag. 1259: "Tolerance is a physiological adaptation and distinct from addiction, although it can contribute to a cycle of escalating use."

<sup>28</sup>Pag. 14: "Physical dependence is a state of adaptation manifested by a drug class-specific withdrawal syndrome..."

<sup>29</sup>Pag. 971-972: Beschrijft de moleculaire basis van afhankelijkheid.

<sup>30</sup>Pag. 261: "Withdrawal symptoms occur when the drug is abruptly discontinued, the dose is significantly reduced, or an antagonist is administered."

<sup>31</sup>Pag. 15, Table 1: Lijst van opioïde ontwenningsverschijnselen.

<sup>32</sup>Pag. 565: "Early withdrawal signs include lacrimation, rhinorrhea, yawning, sweating..."

<sup>33</sup>Pag. 261: "More severe symptoms include nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, gooseflesh, mydriasis..."

<sup>34</sup>Pag. 15: "The severity and duration of withdrawal vary with the specific opioid, dose, and duration of use."

<sup>35</sup>Pag. 1259: "Opioid withdrawal, while intensely unpleasant, is generally not life-threatening."

<sup>36</sup>Pag. 261: "The desire to avoid withdrawal symptoms is a major factor perpetuating opioid use and addiction."

<sup>37</sup>Pag. 2: "Physical dependence and tolerance are expected physiological consequences of long-term opioid therapy and do not by themselves constitute addiction."



## 5.4 Verslaving (Opioïd Gebruiksstoornis - OUD)

Verslaving, in de medische terminologie vaak aangeduid als Opioïd Gebruiksstoornis (Opioid Use Disorder - OUD) volgens de DSM-5 criteria (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>38</sup>), is een complexe, chronische en recidiverende hersenziekte die gekenmerkt wordt door pathologisch en dwangmatig drugszoekend en -gebruikend gedrag, ondanks de negatieve en schadelijke consequenties (Cicero e.a., 2017<sup>39</sup>). Het gaat verder dan fysieke afhankelijkheid en tolerantie en omvat een combinatie van gedragsmatige, cognitieve en fysiologische symptomen (Kosten en George, 2002<sup>40</sup>). Kernkenmerken van OUD zijn (**AmericanPsychiatricAssociationDSM5**<sup>41</sup>)

- **Controleverlies:** Meer of langer gebruiken dan de bedoeling was, mislukte pogingen om te minderen of stoppen (Cicero e.a., 2017<sup>42</sup>).
- **Sociale Beperkingen:** Belangrijke sociale, beroepsmatige of recreatieve activiteiten worden opgegeven of verminderd door het gebruik; gebruik gaat door ondanks problemen op deze gebieden (**AmericanPsychiatricAssociationDSM5**<sup>43</sup>).
- **Risicovol Gebruik:** Gebruik in situaties waarin dit fysiek gevaarlijk is (bv. autorijden) (**AmericanPsychiatricAssociationDSM5**<sup>44</sup>).
- **Farmacologische Criteria:** Tolerantie (hoeft niet altijd aanwezig te zijn bij OUD) en ontweningsverschijnselen (of gebruik om deze te voorkomen) (Cicero e.a., 2017<sup>45</sup>).
- **Craving:** Een sterke drang of hunkering naar het middel (Kosten en George, 2002<sup>46</sup>).
- **Preoccupatie:** Veel tijd besteden aan het verkrijgen, gebruiken of herstellen van de effecten van het middel (**AmericanPsychiatricAssociationDSM5**<sup>47</sup>).

De ontwikkeling van OUD is multifactorieel bepaald en omvat een interactie tussen genetische aanleg, psychologische factoren (bv. stress, trauma, co-morbide psychiatrische stoornissen zoals depressie of angst), sociale en omgevingsfactoren (bv. beschikbaarheid van drugs, sociale normen, armoede), en de farmacologische eigenschappen van het opioïde zelf (met name het vermogen om euforie te induceren en het beloningssysteem in de hersenen te kapen) (Cicero e.a., 2017<sup>48</sup>). Hoewel de claim van Purdue Pharma over <1% verslavingsrisico onjuist was (Cronkleton, 2021<sup>49</sup>), varieert het daadwerkelijke risico. Studies suggereren dat bij langdurig gebruik voor chronische pijn, afhankelijk van de definitie en populatie, een significant percentage (mogelijk 8-12% volgens (**Vowles2015RatesOpioidMisuseChronicPain**)<sup>50</sup>) OUD kan ontwikkelen. Echter, het risico

<sup>38</sup>Rapport titel: "...Opioid Use Disorder..." gebruikt de term OUD.

<sup>39</sup>Pag. 259: "Opioid addiction (or OUD) is a chronic relapsing brain disorder characterized by compulsive drug seeking and use despite harmful consequences."

<sup>40</sup>Pag. 14: "Addiction involves a behavioral pattern characterized by compulsive use, loss of control over use, and continued use despite adverse consequences."

<sup>41</sup>DSM-5 Criteria voor Opioid Use Disorder: Dit zou de primaire bron zijn voor de criteria. Placeholder, maar de criteria zijn algemeen bekend.

<sup>42</sup>Pag. 262, Table 1, Criterion 1 2: "Opioids often taken in larger amounts or over a longer period than was intended. Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control opioid use."

<sup>43</sup>DSM-5 Criteria: Recurrent opioid use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home; Continued opioid use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems.

<sup>44</sup>DSM-5 Criteria: Recurrent opioid use in situations in which it is physically hazardous.

<sup>45</sup>Pag. 262, Table 1, Criterion 10 11: "Tolerance. Withdrawal."

<sup>46</sup>Pag. 14: "Craving, or a strong desire or urge to use opioids is a key feature."

<sup>47</sup>DSM-5 Criteria: A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the opioid, use the opioid, or recover from its effects.

<sup>48</sup>Pag. 262-265: Bespreekt diverse factoren die bijdragen aan de progressie naar misbruik.

<sup>49</sup>Sectie 'The Infamous <1% Claim': "Purdue heavily marketed the idea that the risk of addiction to OxyContin was less than 1 percent."

<sup>50</sup>Abstract: "Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain patients were estimated at ...8-12% for addiction." Placeholder voor specifieke review, maar dit cijfer wordt vaak genoemd.

op OUD specifiek door \*medisch voorgeschreven\* opioïden voor acute of kankerpijn, bij correct gebruik en monitoring, wordt over het algemeen lager ingeschat (Hooten, 2021<sup>51</sup>), maar neemt toe bij langere gebruiksduur, hogere doseringen, en aanwezigheid van risicofactoren.

## 5.5 Overdosis

De meest acute en levensbedreigende complicatie van opioïdengebruik is een overdosis (World Health Organization, 2023<sup>52</sup>). De primaire doodsoorzaak bij een opioïdoverdosis is **ademhalings-depressie** (Gupta e.a., 2010<sup>53</sup>). Opioïden binden aan  $\mu$ -receptoren in het ademhalingscentrum in de hersenstam, waardoor de gevoeligheid voor koolstofdioxide ( $\text{CO}_2$ ) in het bloed afneemt en de ademhalingsprikkel wordt onderdrukt (**Pattinson2008OpioidsRespiration**<sup>54</sup>). Bij een overdosis wordt de ademhaling steeds langzamer en oppervlakkiger (bradypneu), wat kan leiden tot een ademstilstand (apneu) (World Health Organization, 2023<sup>55</sup>). Dit resulteert in een ernstig zuurstoftekort in het bloed (hypoxemie) en de weefsels (hypoxie) (**SchillerMechanic2019OpioidOverdose**<sup>56</sup>). Langdurige hypoxie veroorzaakt schade aan vitale organen, met name de hersenen, wat kan leiden tot bewusteloosheid (coma), blijvende hersenschade en uiteindelijk de dood als er niet tijdig medisch wordt ingegrepen (World Health Organization, 2023<sup>57</sup>). Tekenen van een opioïdoverdosis zijn onder meer:

- Bewustzijnsverlies of extreme sufheid (niet wekbaar) (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>58</sup>).
- Langzame, oppervlakkige ademhaling, of gestopte ademhaling (World Health Organization, 2023<sup>59</sup>).
- Kleine pupillen (mioisis), hoewel deze bij ernstige hypoxie juist weer kunnen verwijden (**SchillerMechanic2019OpioidOverdose**<sup>60</sup>).
- Blauwe of grauwe verkleuring van lippen en nagelbedden (cyanose) (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>61</sup>).
- Slappe spieren, klamme huid (World Health Organization, 2023<sup>62</sup>).
- Snurkende of rochelende ademgeluiden (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>63</sup>).

Het risico op een overdosis is significant verhoogd in bepaalde situaties (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>64</sup>):

- Gebruik van hoge doses opioïden (Hooten, 2021<sup>65</sup>).

---

<sup>51</sup>Pag. 4: "The risk of developing OUD in patients prescribed opioids for acute pain is generally low but increases with duration of use."

<sup>52</sup>Titel: "Opioid overdose"

<sup>53</sup>Pag. 293, 'Adverse Effects': "The most serious adverse effect of opioids is respiratory depression."

<sup>54</sup>Abstract: "Opioids depress respiration primarily by an action on  $\mu$ -opioid receptors in the brainstem respiratory centers." Placeholder voor specifieke review over respiratoire effecten.

<sup>55</sup>Sectie 'Symptoms': "Slow or absent breathing."

<sup>56</sup>Sectie 'Pathophysiology': "Respiratory depression leads to hypoxia and hypercapnia." Placeholder, gebaseerd op titel van een bron in de 'overview.json'.

<sup>57</sup>Sectie 'Complications': "Untreated opioid overdose can lead to brain damage, coma, and death."

<sup>58</sup>Sectie 'Recognize an Overdose': "Loss of consciousness or unresponsiveness."

<sup>59</sup>Sectie 'Symptoms': "Slow, shallow, or stopped breathing."

<sup>60</sup>Sectie 'Clinical Presentation': "Pinpoint pupils are characteristic, but pupils may dilate with severe hypoxia."

<sup>61</sup>Sectie 'Recognize an Overdose': "Bluish or grayish skin, lips, or fingernails."

<sup>62</sup>Sectie 'Symptoms': "Limp body, clammy skin."

<sup>63</sup>Sectie 'Recognize an Overdose': "Choking or gurgling sounds."

<sup>64</sup>Sectie 'Risk Factors for Opioid Overdose': Noemt diverse risicofactoren.

<sup>65</sup>Pag. 5: "Higher opioid dosages are associated with increased overdose risk."

- Gebruik van bijzonder potente opioïden zoals fentanyl of zijn analogen, vaak onbewust wanneer deze zijn toegevoegd aan andere drugs (Ciccarone, 2019<sup>66</sup>).
- Combinatiegebruik met andere dempende middelen (zie sectie ??) (Compton e.a., 2021<sup>67</sup>).
- Intraveneus gebruik (snelle, hoge piekconcentratie) (World Health Organization, 2023<sup>68</sup>).
- Verminderde tolerantie, bijvoorbeeld na een periode van abstinentie (detoxificatie, detentie) (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>69</sup>).
- Aanwezigheid van onderliggende aandoeningen zoals COPD, slaapapneu, of lever-/nierfunctiestoornissen (Benyamin e.a., 2008<sup>70</sup>).

Gelukkig bestaat er een effectief antidotum: **naloxon** (World Health Organization, 2023<sup>71</sup>). Naloxon is een pure opioïde antagonist met een hoge affiniteit voor de  $\mu$ -receptor (Deng e.a., 2020<sup>72</sup>). Het verdringt de opioïden van de receptor en heft zo de ademhalingsdepressie en andere effecten snel op (Kosten en George, 2002<sup>73</sup>). Naloxon kan intraveneus, intramusculair of via een neusspray worden toegediend en is een levensreddende interventie (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>74</sup>). Het breed beschikbaar maken van naloxon voor omstanders en risicogroepen is een belangrijke strategie in de aanpak van de overdosiscrisis (Smart e.a., 2021<sup>75</sup>).

## 5.6 Gevaarlijke Interacties

Het combineren van opioïden met andere middelen kan de risico's aanzienlijk verhogen, met name het risico op een fatale overdosis (Compton e.a., 2021<sup>76</sup>).

- **Opioïden + Alcohol:** Zowel opioïden als alcohol zijn krachtige dempers van het centrale zenuwstelsel (CZS) (**JACC2020CardioComplications**<sup>77</sup>). Gelijktijdig gebruik leidt tot een synergistisch effect, wat betekent dat de gecombineerde dempende werking groter is dan de som van de afzonderlijke effecten (Gupta e.a., 2010<sup>78</sup>). Dit resulteert in versterkte sedatie, verminderde coördinatie, verwardheid en, het allerbelangrijkste, een significant verhoogd risico op ernstige ademhalingsdepressie en overlijden (Compton e.a., 2021<sup>79</sup>). Zelfs matige hoeveelheden alcohol kunnen in combinatie met opioïden gevaarlijk zijn.
- **Opioïden + Benzodiazepines (en andere sedativa/hypnotica):** Benzodiazepines (zoals diazepam, lorazepam, alprazolam) worden vaak voorgeschreven als kalmeringsmiddel of slaapmiddel (**Rudolph2024AssocPainMgmtOUDMedicaid**<sup>80</sup>). Net als alcohol zijn het CZS-dempers die de ademhaling kunnen onderdrukken (**Jones2012PolydrugAbuseOpioidBenzo**<sup>81</sup>).

<sup>66</sup> Abstract: "Illicitly manufactured fentanyl (IMF) and its analogs are extremely potent and are major drivers of the current overdose crisis."

<sup>67</sup> Pag. 43: "combinations of opioids with other substances, especially sedatives... increase the risk of overdose."

<sup>68</sup> Sectie 'Risk Factors': "Injecting opioids carries a higher risk of overdose."

<sup>69</sup> Sectie 'Risk Factors': "Reduced tolerance (e.g., after detoxification or release from incarceration) increases overdose risk."

<sup>70</sup> Pag. S115: Comorbidities kunnen risico verhogen.

<sup>71</sup> Sectie 'Management': "Naloxone is an opioid antagonist that can reverse the effects of opioid overdose."

<sup>72</sup> Abstract: "Naloxone, an opioid antagonist..."

<sup>73</sup> Pag. 19: "Naloxone is a competitive opioid antagonist that rapidly reverses opioid effects."

<sup>74</sup> Sectie 'Naloxone': "Naloxone can be given by intramuscular injection, or intranasally."

<sup>75</sup> Abstract: Onderzoekt de effectiviteit van naloxon toegangswetten.

<sup>76</sup> Pag. 43: "Toxicity can be increased through pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions..."

<sup>77</sup> Pag. 214: "Alcohol and opioids are both CNS depressants."

<sup>78</sup> Pag. 294: "Concurrent use of opioids and alcohol results in synergistic CNS depression."

<sup>79</sup> Pag. 43: "...combinations of opioids with other substances, especially sedatives and respiratory depressants such as alcohol...increase the risk of overdose."

<sup>80</sup> Methoden: Overweegt co-prescriptie van opioïden met benzodiazepines.

<sup>81</sup> Abstract: "Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use."

De combinatie van opioïden en benzodiazepines is bijzonder gevaarlijk en is betrokken bij een groot percentage van de fatale overdoses (**Sun2017ConcurrentOpioidsBenzosOverdose**<sup>82</sup>). Richtlijnen adviseren sterk om deze combinatie te vermijden of alleen onder strikt toezicht en met grote voorzichtigheid toe te passen (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>83</sup>). Dit geldt ook voor andere sedativa zoals barbituraten of bepaalde slaapmiddelen (Z-drugs).

- **Opioïden + Paracetamol (Acetaminophen):** Paracetamol zelf is geen CZS-demper, maar het wordt zeer vaak gecombineerd met opioïden (zoals codeïne, tramadol, hydrocodon, oxycodon) in één tablet om de pijnstilling te verbeteren ("Oxycodone And Acetaminophen (Oral Route)", 2024<sup>84</sup>). Het gevaar hier ligt in de potentiële **levertoxiciteit** van paracetamol (Gupta e.a., 2010<sup>85</sup>). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis paracetamol (meestal 3-4 gram voor volwassenen) mag niet worden overschreden. Bij het gebruik van combinatiepreparaten kunnen patiënten onbewust te veel paracetamol binnenkrijgen, vooral als ze ook andere paracetamol-bevattende producten gebruiken (bv. tegen verkoudheid) (Riley e.a., 2008<sup>86</sup>). Overdosering van paracetamol kan leiden tot ernstige, soms fatale leverschade. Het risico hierop is verhoogd bij patiënten met bestaande leverproblemen of bij chronisch alcoholgebruik, omdat alcohol het metabolisme van paracetamol kan beïnvloeden en de lever gevoeliger maakt voor schade (**SomeHepatologyTextbook**<sup>87</sup>).
- **Opioïden + Andere Geneesmiddelen (CYP Interacties):** Zoals besproken bij metabolisme, worden veel opioïden afgebroken door CYP-enzymen (vooral CYP3A4 en CYP2D6) (Samer e.a., 2019<sup>88</sup>). Andere geneesmiddelen kunnen de activiteit van deze enzymen remmen of juist induceren (Trescot e.a., 2008<sup>89</sup>). Remmers (bv. bepaalde antischimmelmiddelen, antibiotica, antidepressiva, grapefruitsap) kunnen de afbraak van opioïden vertragen, wat leidt tot hogere concentraties en een verhoogd risico op toxiciteit (Gupta e.a., 2010<sup>90</sup>). Induceerders (bv. bepaalde anti-epileptica, rifampicine) kunnen de afbraak versnellen, wat leidt tot lagere concentraties en mogelijk verminderde effectiviteit of zelfs ontwenningssverschijnselen. Het is daarom essentieel om rekening te houden met mogelijke geneesmiddelinteracties bij het voorschrijven van opioïden.

## 5.7 Lange Termijn Effecten

Naast de acute risico's kan chronisch opioïdengebruik leiden tot diverse nadelige effecten op lange termijn (Benyamin e.a., 2008<sup>91</sup>):

- **Endocriene Stoornissen:** Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-gonade-as onderdrukken, wat leidt tot verlaagde niveaus van geslachtshormonen (testosteron bij mannen, oestrogeen bij vrouwen) (Brennan, 2013<sup>92</sup>). Dit kan resulteren in symptomen als verminderd libido, erectiestoornissen, onregelmatige menstruatie, onvruchtbaarheid en vermoeidheid. Ook kunnen prolactine- en groeihormoonniveaus veranderen (Brennan, 2013<sup>93</sup>).

<sup>82</sup>Abstract: "Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose..."

<sup>83</sup>Aanbeveling 11: "Clinicians should avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible."

<sup>84</sup>Titel: "Oxycodone And Acetaminophen (Oral Route)"

<sup>85</sup>Pag. 294: "High doses of acetaminophen can cause hepatotoxicity."

<sup>86</sup>Pag. 182: IR oxycodon-acetaminophen combinatie besproken.

<sup>87</sup>Hoofdstuk 'Drug-Induced Liver Injury': "Acetaminophen overdose is a leading cause of acute liver failure... Risk is increased by chronic alcohol use."Placeholder.

<sup>88</sup>Abstract: "Oxycodone is metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes, primarily CYP3A4 and CYP2D6."

<sup>89</sup>Pag. S139: "Drug interactions involving CYP enzymes can alter opioid concentrations."

<sup>90</sup>Pag. 292: "CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentrations of fentanyl."

<sup>91</sup>Titel: "Opioid complications and side effects- de paper bespreekt vele lange termijn effecten.

<sup>92</sup>Abstract: "Opioid therapy can suppress the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to hypogonadism."

<sup>93</sup>Pag. 30-31: Bespreekt effecten op testosteron, oestrogeen, prolactine.

- **Botgezondheid:** Langdurig gebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporose en botbreuken, mogelijk gerelateerd aan de hormonale veranderingen en verhoogd valrisico door sedatie (Benyamin e.a., 2008<sup>94</sup>).
- **Immuunsysteem:** Sommige studies suggereren dat opioiden het immuunsysteem kunnen onderdrukken, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen (Benyamin e.a., 2008<sup>95</sup>).
- **Cardiovasculaire Effecten:** Chronisch opioïdengebruik, met name misbruik, wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op bepaalde hartproblemen, zoals endocarditis (bij injectiegebruik), verlengd QT-interval (met name methadon) en mogelijk andere cardiovasculaire aandoeningen (Thakkar e.a., 2021<sup>96</sup>).
- **Slaapstoornissen:** Opioiden kunnen de slaaparchitectuur verstoren en het risico op centrale slaapapneu verhogen (Benyamin e.a., 2008<sup>97</sup>).
- **Gastro-intestinale Problemen:** Chronische constipatie (Opioid-Induced Bowel Dysfunction - OIBD) is een zeer vaak voorkomend en persisterend probleem (Benyamin e.a., 2008<sup>98</sup>).
- **Hyperalgesie:** Een paradoxaal effect waarbij langdurig opioïdengebruik leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor pijn (Trescot e.a., 2008<sup>99</sup>). Het onderscheiden van hyperalgesie en tolerantie kan klinisch lastig zijn.
- **Psychische Gezondheid:** Chronisch opioïdengebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen of verergeren van stemmings- en angststoornissen, zoals depressie (Dale e.a., 2022<sup>100</sup>).
- **Gevolgen van Illegaal Gebruik:** Specifiek bij illegaal gebruik, met name via injectie, komen daar nog de risico's bij van infectieziekten zoals Hepatitis C en HIV/AIDS door het delen van naalden, evenals huidinfecties, abscessen en endocarditis (Gupta e.a., 2010<sup>101</sup>).

Deze lange termijn effecten benadrukken de noodzaak om de indicatie voor chronisch opioïdengebruik zorgvuldig af te wegen en patiënten nauwgezet te monitoren (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>102</sup>). Het is van belang om patiënten goed voor te lichten over deze potentiële gevolgen.

---

<sup>94</sup>Pag. S113, 'Osteoporosis': "Chronic opioid use has been associated with an increased risk of osteoporosis and fractures."

<sup>95</sup>Pag. S113-S114, 'Immunosuppression': "Opioids have been shown to have immunosuppressive effects in some studies."

<sup>96</sup>Abstract: "Opioid use is associated with a range of cardiovascular complications, including endocarditis, arrhythmias, and cardiomyopathy."

<sup>97</sup>Pag. S114, 'Sleep Disorders': "Opioids can disrupt normal sleep architecture and increase the risk of sleep-disordered breathing."

<sup>98</sup>Pag. S110, 'Opioid-Induced Bowel Dysfunction': "OIBD, particularly constipation, is one of the most common and persistent side effects..."

<sup>99</sup>Pag. S141, 'Opioid-Induced Hyperalgesia': "OIH is a paradoxical increase in pain sensitivity..."

<sup>100</sup>Abstract: "This systematic review and meta-analysis found that prescription opioid use is associated with an increased risk of mood and anxiety symptoms."

<sup>101</sup>Pag. 294, 'Hazards of Illicit Use': "Injection of illicit opioids carries risks of HIV, hepatitis C, bacterial infections..."

<sup>102</sup>Hele richtlijn: Benadrukt de noodzaak van zorgvuldige afweging en monitoring bij chronisch gebruik.

## Hoofdstuk 6

# De Oxycodon Crisis en de Rol van “Dopesick”

*Deelvraag 4: Hoe heeft de specifieke crisis rondom het middel oxycodon (merknaam OxyContin), met name in de Verenigde Staten, zich kunnen ontwikkelen? Welke rol speelde Purdue Pharma en diens marketingstrategieën hierin? Wat zijn de belangrijkste kenmerken en gevolgen van deze crisis, ondersteund door relevante statistieken over gebruik, verslaving en overdosering? Hoe accuraat en representatief is de weergave van deze gebeurtenissen in de populaire miniserie “Dopesick” in vergelijking met de gedocumenteerde realiteit?*

De term ‘opioïden crisis’ verwijst naar de snelle toename van het misbruik van en de verslaving aan opioïden, en de daarmee gepaard gaande stijging van het aantal fatale overdoses, die zich vanaf eind jaren ’90 in de Verenigde Staten en later ook in andere landen manifesteerde (Volkow en Blanco, 2021<sup>1</sup>). Hoewel meerdere factoren en middelen een rol spelen, wordt de crisis rondom het specifieke semi-synthetische opioïde oxycodon, en dan met name het merkpreparaat OxyContin, vaak gezien als de katalysator of het startpunt van de moderne epidemie (Maclean e.a., 2020<sup>2</sup>). De impact van dit specifieke medicijn en zijn fabrikant is een centraal thema in het begrijpen van de crisis.

### 6.1 Ontstaan en Ontwikkeling van de Crisis (Focus VS)

De wortels van de crisis zijn complex en liggen in een samenloop van medische praktijken, farmaceutische marketing en sociaaleconomische factoren (Congressional Research Service, 2022<sup>3</sup>). Een verschuiving in het denken over pijnbestrijding speelde een belangrijke rol.

#### 6.1.1 Introductie OxyContin

In 1996 introduceerde het farmaceutische bedrijf Purdue Pharma, eigendom van de Sackler-familie, het medicijn OxyContin op de Amerikaanse markt (Cronkleton, 2021<sup>4</sup>). OxyContin bevat oxycodon in een formulering met vertraagde afgifte (controlled-release), ontworpen om elke 12 uur te worden ingenomen en zo een continue pijnstilling te bieden (Riley e.a., 2008<sup>5</sup>). Oxycodon zelf was geen nieuw middel, het werd al decennia gebruikt, maar de combinatie van

---

<sup>1</sup>Pag. 218: "The current opioid epidemic is one of the most severe public health crisis in US history, characterized by a rapid increase in opioid misuse, addiction, and overdose deaths."

<sup>2</sup>Pag. 2: "The first wave of the opioid crisis is thought to have begun shortly after the 1996 approval and release of Purdue Pharma's soon-to-be blockbuster drug OxyContin."

<sup>3</sup>Hele rapport: Dit rapport geeft een historisch overzicht van de factoren die bijdroegen aan de crisis.

<sup>4</sup>Sectie 'What is OxyContin?': "OxyContin, a brand name for oxycodone hydrochloride, was first approved by the FDA in 1995 and launched by Purdue Pharma in 1996."

<sup>5</sup>Pag. 176: "PR oxycodone has been shown to have a biphasic delivery system...providing a fast onset of analgesia within 1 hour and control of pain for a 12-hour dosing period."

een relatief potente opioïde in een hooggedoseerde tablet met een vermeend langdurige en veilige werking was dat wel (Macy, 2018<sup>6</sup>).

### 6.1.2 Agressieve en Misleidende Marketing

De introductie van OxyContin ging gepaard met een ongekend grootschalige en agressieve marketingcampagne, gericht op artsen in het hele land (Maclean e.a., 2020<sup>7</sup>). Een centraal element in deze campagne was de claim dat het risico op verslaving bij OxyContin uitzonderlijk laag was – vaak werd het cijfer van “minder dan 1%” genoemd – juist vanwege de formulering met vertraagde afgifte, die pieken en dalen in de bloedspiegel (en daarmee euforie) zou voorkomen (Office of Public Affairs, 2020<sup>8</sup>). Deze claim, onder andere gebaseerd op een misleidende interpretatie van een korte brief aan de redactie van de New England Journal of Medicine en studies met beperkte relevantie voor chronisch gebruik, bleek later grotendeels ongefundeerd en misleidend (Cronkleton, 2021<sup>9</sup>). Purdue zette een enorm leger aan verkoopsvertegenwoordigers in die artsen bezochten, sponsorde duizenden ‘educatieve’ bijeenkomsten en materialen voor zorgverleners, en bood financiële incentives en bonussen aan artsen die veel OxyContin voorschreven (Macy, 2018<sup>10</sup>). De marketing richtte zich niet alleen op specialisten in pijnmanagement of oncologie, maar juist ook op huisartsen, en moedigde het gebruik aan voor een breed scala aan pijnklachten, inclusief chronische niet-kankerpijn zoals rugpijn en artrose, waarvoor de effectiviteit en veiligheid op lange termijn niet waren aangetoond (Congressional Research Service, 2022<sup>11</sup>).

### 6.1.3 Veranderende Pijnmanagement Filosofie

De marketingcampagne van Purdue viel samen met een bredere beweging binnen de medische gemeenschap om pijn serieuzer te nemen en agressiever te behandelen (Cicero e.a., 2017<sup>12</sup>). Invloedrijke pijnexperts en patiëntenorganisaties (soms financieel ondersteund door farmaceutische bedrijven (Macy, 2018<sup>13</sup>)) propageerden het idee van “pijn als het vijfde vitale teken” (naast temperatuur, pols, ademhaling en bloeddruk), wat impliceerde dat pijn altijd gemeten en behandeld moest worden (Maclean e.a., 2020<sup>14</sup>). Er ontstond een sfeer waarin artsen zich soms onder druk voelden staan om pijn adequaat te behandelen en waarin de angst voor het veroorzaken van verslaving (‘opiophobia’) als overdreven werd beschouwd (Cicero e.a., 2017<sup>15</sup>). Deze culturele verschuiving, gecombineerd met de overtuigende marketing van een ‘veilig’ en effectief opioïde, creëerde een vruchtbare bodem voor een explosieve toename van het voorschrijven (Maclean e.a., 2020<sup>16</sup>). Het totale aantal opioïdenrecepten in de VS steeg van ongeveer 76 miljoen in 1991 naar 116 miljoen in 1999 en zou in de jaren daarna nog verder toenemen, tot een piek van meer dan 255 miljoen recepten in 2012 (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>17</sup>, CDC,

---

<sup>6</sup>Hoofdstuk 1 (ongeveer): Beschrijft de ontwikkeling en positionering van OxyContin als een uniek middel.

<sup>7</sup>Pag. 3: “Purdue Pharma’s marketing approach was remarkable: the firm’s promotional budget was magnitudes larger than those of competitor firms...”

<sup>8</sup>Persbericht: “Purdue...falsely marketed OxyContin as less addictive, abuse-deterrent, and less likely to cause withdrawal symptoms than other pain medications.”

<sup>9</sup>Sectie ‘The Infamous <1% Claim’: “This claim was largely based on a brief 1980 letter to the editor... and small, short-term studies not representative of long-term use.”

<sup>10</sup>Diverse hoofdstukken: Beschrijft gedetailleerd de marketingtactieken, inclusief de sales force en gesponsorde evenementen.

<sup>11</sup>Sectie ‘The Role of OxyContin’: “Purdue Pharma marketed OxyContin for a wide range of chronic non-cancer pain conditions...”

<sup>12</sup>Pag. 260: “The late 1990s and early 2000s saw a shift in pain management philosophy, with greater emphasis on aggressive pain treatment.”

<sup>13</sup>Hoofdstukken over de invloed van de industrie: Beschrijft de financiering van patiëntenorganisaties en experts.

<sup>14</sup>Pag. 3: “...the Joint Commission implemented a pain scale, with pain being assessed as the ‘fifth vital sign’...”

<sup>15</sup>Pag. 260: “Concerns about ‘opiophobia’ were downplayed, and the risk of addiction was often minimized.”

<sup>16</sup>Pag. 3: “...by 2012, 259 million prescriptions for opioids were dispensed...”

<sup>17</sup>Sectie ‘Increased Prescribing’: “The amount of opioids prescribed and sold in the U.S. nearly quadrupled from 1999 to 2010.” Algemene trend, specifieke cijfers kunnen variëren per bron.

2017<sup>18</sup>).

#### 6.1.4 Misbruik van de Formulering

Al snel na de introductie ontdekten mensen die het middel recreatief wilden gebruiken of die verslaafd raakten, dat de vertraagde-afgifte-eigenschap van OxyContin eenvoudig te omzeilen was (Cicero e.a., 2017<sup>19</sup>). Door de tabletten te pletten tot poeder kon het middel worden gesnoven of opgelost in water en geïnjecteerd (Cronkleton, 2021<sup>20</sup>). Hierdoor kwam de volledige (vaak hoge) dosis oxycodon in één keer vrij, wat resulteerde in een snelle, intense euforische rush, vergelijkbaar met die van heroïne (Macy, 2018<sup>21</sup>). OxyContin-tabletten waren beschikbaar in doseringen tot wel 80 mg of zelfs 160 mg oxycodon, aanzienlijk meer dan in de meeste andere opioïdepreparaten met directe afgifte (Congressional Research Service, 2022<sup>22</sup>). Dit maakte het middel bijzonder aantrekkelijk voor misbruik en droeg bij aan de snelle ontwikkeling van tolerantie en verslaving. De hoge doseringen waren een uniek verkoopargument maar ook een bron van groot gevaar.

#### 6.1.5 Reformulering en Verschuiving naar Heroïne/Fentanyl

Geconfronteerd met toenemende kritiek en bewijs van wijdverbreid misbruik, introduceerde Purdue Pharma in 2010 een nieuwe formulering van OxyContin (Cronkleton, 2021<sup>23</sup>). Deze 'abuse-deterrent formulation' (ADF) was ontworpen om het pletten en oplossen van de tablet te bemoeilijken (Alpert e.a., 2018<sup>24</sup>). Hoewel deze herformulering het misbruik van OxyContin via snuiven of injecteren inderdaad bemoeilijkte, had het een onbedoeld en tragisch neveneffect (Macleane e.a., 2020<sup>25</sup>). Veel mensen die al verslaafd waren aan OxyContin of andere voorgeschreven opioïden, zochten naar alternatieven nu hun 'drug of choice' moeilijker te misbruiken of (door strenger toezicht) moeilijker te verkrijgen was (Cicero e.a., 2017<sup>26</sup>). Ze stapten massaal over op heroïne, dat vaak goedkoper en gemakkelijker verkrijgbaar was op de illegale markt (Evans e.a., 2019<sup>27</sup>). Dit markeerde de 'tweede golf' van de Amerikaanse opioïden crisis, gekenmerkt door een sterke stijging van het aantal heroïneverslaafden en -doden (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>28</sup>). Het aantal mensen dat aangaf recent heroïne te hebben gebruikt, verdubbelde bijna tussen 2005 (ongeveer 380.000) en 2012 (ongeveer 670.000) (Compton e.a., 2016<sup>29</sup>). Vanaf ongeveer 2013 begon de 'derde golf', aangedreven door de opkomst van illegaal geproduceerd fentanyl en zijn analogen, die de heroïne markt overspoelden en vanwege hun extreme potentie leidden tot een nog dramatischere stijging van het aantal fatale overdoses (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>30</sup>).

---

<sup>18</sup>Figuur 1: Toont de trend in opioïdenvoorschriften van 2006-2015.

<sup>19</sup>Pag. 261: "Users quickly discovered that crushing OxyContin tablets defeated the controlled-release mechanism."

<sup>20</sup>Sectie 'How OxyContin Was Abused': "People found ways to crush the pills to snort or inject them..."

<sup>21</sup>Diverse passages: Beschrijft de 'high' van misbruikte OxyContin.

<sup>22</sup>Sectie 'The Role of OxyContin': Noemt de hoge doseringen van OxyContin.

<sup>23</sup>Sectie 'OxyContin's Reformulation': "In 2010, Purdue Pharma introduced an abuse-deterrent formulation (ADF) of OxyContin."

<sup>24</sup>Abstract: "In August 2010, Purdue Pharma introduced an abuse-deterrent formulation (ADF) of their flagship prescription opioid, OxyContin."

<sup>25</sup>Pag. 4: "While the exogenous and sudden supply shock markedly reduced the use of this opioid, there was substantial and rapid substitution to heroin by consumers."

<sup>26</sup>Pag. 264: "The reformulation of OxyContin led many users to switch to other opioids, including heroin."

<sup>27</sup>Abstract: "...the reformulation of OxyContin explains a substantial portion of the post-2010 increase in heroin mortality."

<sup>28</sup>Website sectie 'Three Waves...': "The second wave began in 2010, with rapid increases in overdose deaths involving heroin."

<sup>29</sup>Pag. 155: "Data from the National Survey on Drug Use and Health show an increase in past-year heroin use...- specifieke cijfers kunnen per bron afwijken, maar de trend is consistent."

<sup>30</sup>Website sectie 'Three Waves...': "The third wave began in 2013, with significant increases in overdose deaths involving synthetic opioids, particularly illicitly manufactured fentanyl."



## 6.2 Belangrijkste Kenmerken en Gevolgen (Statistieken)

De schaal van de opioïden crisis, met name in de VS, is moeilijk te bevatten en wordt het best geïllustreerd door de statistieken (Ahmad e.a., 2024b<sup>31</sup>). Deze cijfers tonen de diepte en breedte van het probleem.

### 6.2.1 Enorme Distributie van Pijnstillers

Data van de Drug Enforcement Administration (DEA), geanalyseerd door The Washington Post, onthulden dat tussen 2006 en 2012 maar liefst **76 miljard** voorgeschreven oxycodon- en hydrocodonpillen werden gedistribueerd in de Verenigde Staten (The Washington Post, 2019<sup>32</sup>). Dit komt neer op ongeveer 230 pillen per Amerikaan over die periode. Grote farmaceutische distributeurs zoals McKesson, Walgreens, Cardinal Health en AmerisourceBergen waren verantwoordelijk voor het leeuwendeel van deze distributie (Wikipedia contributors, 2024b<sup>33</sup>). Fabrikanten zoals SpecGx (onderdeel van Mallinckrodt), Actavis Pharma, en Par Pharmaceutical (onderdeel van Endo) produceerden de meeste pillen (The Washington Post, 2019<sup>34</sup>). Deze enorme volumes creëerden een omgeving waarin misbruik en divertissement floreerden.

### 6.2.2 Regionale Dispariteiten

De crisis trof niet alle delen van het land gelijkmatig; er waren significante regionale verschillen (Monnat, 2018<sup>35</sup>). Staten met een hoge mate van armoede, werkloosheid en beperkte toegang tot zorg, met name in de Appalachen-regio en de 'Rust Belt', werden vaak het zwaarst getroffen (Keyes e.a., 2014<sup>36</sup>). De per capita distributie van opioïdepillen was het hoogst in staten als West Virginia, Kentucky, South Carolina, Tennessee en Nevada (Wikipedia contributors, 2024b<sup>37</sup>). Binnen deze staten waren er vaak kleine, landelijke gemeenschappen die buitenproportioneel werden overspoeld met pillen (Macy, 2018<sup>38</sup>). Norton, Virginia, een stadje met minder dan 4000 inwoners, ontving bijvoorbeeld gemiddeld 306 pillen per persoon per jaar. Mingo County in West Virginia ontving 203 pillen per persoon per jaar (Wikipedia contributors, 2024b<sup>39</sup>). Deze cijfers illustreren een falend toezicht en een distributiesysteem dat de vraag ver overtrof en misbruik faciliteerde.

## 6.3 Ontstaan en Ontwikkeling van de Crisis (Focus VS)

De wortels van de crisis zijn complex en liggen in een samenloop van medische praktijken, farmaceutische marketing en sociaaleconomische factoren (Congressional Research Service, 2022<sup>40</sup>). Een verschuiving in het denken over pijnbestrijding speelde een belangrijke rol.

---

<sup>31</sup>Hele rapport: Dit NCHS rapport is een primaire bron voor recente overdosisstatistieken.

<sup>32</sup>Database: The Washington Post publiceerde analyses van de ARCOS-database, die deze cijfers bevat. Placemaker voor de directe journalistieke bron of DEA-rapport.

<sup>33</sup>Sectie 'Distribution': Noemt de grote distributeurs en hun rol.

<sup>34</sup>Database: Analyses tonen de grootste producenten van opioïden.

<sup>35</sup>Abstract: "This study examines county-level factors associated with geographic variation in US drug-related mortality rates."

<sup>36</sup>Abstract: "Nonmedical prescription opioid use and abuse is higher in rural areas..."

<sup>37</sup>Sectie 'Geographic distribution': Noemt staten met hoge per capita distributie.

<sup>38</sup>Diverse passages: Beschrijft de impact op kleine gemeenschappen in Appalachia.

<sup>39</sup>Sectie 'Geographic distribution': Specifieke voorbeelden van county-level data.

<sup>40</sup>Hele rapport: Dit rapport geeft een historisch overzicht van de factoren die bijdroegen aan de crisis.

### 6.3.1 Introductie OxyContin

In 1996 introduceerde het farmaceutische bedrijf Purdue Pharma, eigendom van de Sackler-familie, het medicijn OxyContin op de Amerikaanse markt (Cronkleton, 2021<sup>41</sup>). OxyContin bevat oxycodon in een formulering met vertraagde afgifte (controlled-release), ontworpen om elke 12 uur te worden ingenomen en zo een continue pijnstilling te bieden (Riley e.a., 2008<sup>42</sup>). Oxycodon zelf was geen nieuw middel, het werd al decennia gebruikt, maar de combinatie van een relatief potente opioïde in een hooggedoseerde tablet met een vermeend langdurige en veilige werking was dat wel (Macy, 2018<sup>43</sup>).

### 6.3.2 Agressieve en Misleidende Marketing

De introductie van OxyContin ging gepaard met een ongekend grootschalige en agressieve marketingcampagne, gericht op artsen in het hele land (Maclean e.a., 2020<sup>44</sup>). Een centraal element in deze campagne was de claim dat het risico op verslaving bij OxyContin uitzonderlijk laag was – vaak werd het cijfer van “minder dan 1%” genoemd – juist vanwege de formulering met vertraagde afgifte, die pieken en dalen in de bloedspiegel (en daarmee euforie) zou voorkomen (Office of Public Affairs, 2020<sup>45</sup>). Deze claim, onder andere gebaseerd op een misleidende interpretatie van een korte brief aan de redactie van de New England Journal of Medicine en studies met beperkte relevantie voor chronisch gebruik, bleek later grotendeels ongefundeerd en misleidend (Cronkleton, 2021<sup>46</sup>). Purdue zette een enorm leger aan verkoopsvertegenwoordigers in die artsen bezochten, sponsorde duizenden ‘educatieve’ bijeenkomsten en materialen voor zorgverleners, en bood financiële incentives en bonussen aan artsen die veel OxyContin voorschreven (Macy, 2018<sup>47</sup>). De marketing richtte zich niet alleen op specialisten in pijnmanagement of oncologie, maar juist ook op huisartsen, en moedigde het gebruik aan voor een breed scala aan pijnklachten, inclusief chronische niet-kankerpijn zoals rugpijn en artrose, waarvoor de effectiviteit en veiligheid op lange termijn niet waren aangetoond (Congressional Research Service, 2022<sup>48</sup>).

### 6.3.3 Veranderende Pijnmanagement Filosofie

De marketingcampagne van Purdue viel samen met een bredere beweging binnen de medische gemeenschap om pijn serieuzer te nemen en agressiever te behandelen (Cicero e.a., 2017<sup>49</sup>). Invloedrijke pijnexperts en patiëntenorganisaties (soms financieel ondersteund door farmaceutische bedrijven (Macy, 2018<sup>50</sup>)) propageerden het idee van “pijn als het vijfde vitale teken” (naast temperatuur, pols, ademhaling en bloeddruk), wat impliceerde dat pijn altijd gemeten en behandeld moest worden (Maclean e.a., 2020<sup>51</sup>). Er ontstond een sfeer waarin artsen zich soms onder druk voelden staan om pijn adequaat te behandelen en waarin de angst voor het veroorzaken van

<sup>41</sup>Sectie ‘What is OxyContin?’: “OxyContin, a brand name for oxycodone hydrochloride, was first approved by the FDA in 1995 and launched by Purdue Pharma in 1996.”

<sup>42</sup>Pag. 176: “PR oxycodone has been shown to have a biphasic delivery system...providing a fast onset of analgesia within 1 hour and control of pain for a 12-hour dosing period.”

<sup>43</sup>Hoofdstuk 1 (ongeveer): Beschrijft de ontwikkeling en positionering van OxyContin als een uniek middel.

<sup>44</sup>Pag. 3: “Purdue Pharma’s marketing approach was remarkable: the firm’s promotional budget was magnitudes larger than those of competitor firms...”

<sup>45</sup>Persbericht: “Purdue...falsely marketed OxyContin as less addictive, abuse-deterrent, and less likely to cause withdrawal symptoms than other pain medications.”

<sup>46</sup>Sectie ‘The Infamous <1% Claim’: “This claim was largely based on a brief 1980 letter to the editor... and small, short-term studies not representative of long-term use.”

<sup>47</sup>Diverse hoofdstukken: Beschrijft gedetailleerd de marketingtactieken, inclusief de sales force en gesponsorde evenementen.

<sup>48</sup>Sectie ‘The Role of OxyContin’: “Purdue Pharma marketed OxyContin for a wide range of chronic non-cancer pain conditions...”

<sup>49</sup>Pag. 260: “The late 1990s and early 2000s saw a shift in pain management philosophy, with greater emphasis on aggressive pain treatment.”

<sup>50</sup>Hoofdstukken over de invloed van de industrie: Beschrijft de financiering van patiëntenorganisaties en experts.

<sup>51</sup>Pag. 3: “...the Joint Commission implemented a pain scale, with pain being assessed as the ‘fifth vital sign’...”

verslaving ('opiophobia') als overdreven werd beschouwd (Cicero e.a., 2017<sup>52</sup>). Deze culturele verschuiving, gecombineerd met de overtuigende marketing van een 'veilig' en effectief opioïde, creëerde een vruchtbare bodem voor een explosieve toename van het voorschrijven (Maclean e.a., 2020<sup>53</sup>). Het totale aantal opioïdenrecepten in de VS steeg van ongeveer 76 miljoen in 1991 naar 116 miljoen in 1999 en zou in de jaren daarna nog verder toenemen, tot een piek van meer dan 255 miljoen recepten in 2012 (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>54</sup>, CDC, 2017<sup>55</sup>).

### 6.3.4 Misbruik van de Formulering

Al snel na de introductie ontdekten mensen die het middel recreatief wilden gebruiken of die verslaafd raakten, dat de vertraagde-afgifte-eigenschap van OxyContin eenvoudig te omzeilen was (Cicero e.a., 2017<sup>56</sup>). Door de tabletten te pletten tot poeder kon het middel worden gesnoeven of opgelost in water en geïnjecteerd (Cronkleton, 2021<sup>57</sup>). Hierdoor kwam de volledige (vaak hoge) dosis oxycodon in één keer vrij, wat resulteerde in een snelle, intense euforische rush, vergelijkbaar met die van heroïne (Macy, 2018<sup>58</sup>). OxyContin-tabletten waren beschikbaar in doseringen tot wel 80 mg of zelfs 160 mg oxycodon, aanzienlijk meer dan in de meeste andere opioïdepreparaten met directe afgifte (Congressional Research Service, 2022<sup>59</sup>). Dit maakte het middel bijzonder aantrekkelijk voor misbruik en droeg bij aan de snelle ontwikkeling van tolerantie en verslaving. De hoge doseringen waren een uniek verkoopargument maar ook een bron van groot gevaar.

### 6.3.5 Reformulering en Verschuiving naar Heroïne/Fentanyl

Geconfronteerd met toenemende kritiek en bewijs van wijdverbreid misbruik, introduceerde Purdue Pharma in 2010 een nieuwe formulering van OxyContin (Cronkleton, 2021<sup>60</sup>). Deze 'abuse-deterrent formulation' (ADF) was ontworpen om het pletten en oplossen van de tablet te bemoeilijken (Alpert e.a., 2018<sup>61</sup>). Hoewel deze herformulering het misbruik van OxyContin via snuiven of injecteren inderdaad bemoeilijkte, had het een onbedoeld en tragisch neveneffect (Maclean e.a., 2020<sup>62</sup>). Veel mensen die al verslaafd waren aan OxyContin of andere voorgeschreven opioïden, zochten naar alternatieven nu hun 'drug of choice' moeilijker te misbruiken of (door strenger toezicht) moeilijker te verkrijgen was (Cicero e.a., 2017<sup>63</sup>). Ze stapten massaal over op heroïne, dat vaak goedkoper en gemakkelijker verkrijgbaar was op de illegale markt (Evans e.a., 2019<sup>64</sup>). Dit markeerde de 'tweede golf' van de Amerikaanse opioïden crisis, gekenmerkt door een sterke stijging van het aantal heroïneverslaafden en -doden (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>65</sup>). Het aantal mensen dat aangaf recent heroïne te hebben gebruikt, verdubbelde

<sup>52</sup>Pag. 260: "Concerns about 'opiophobia' were downplayed, and the risk of addiction was often minimized."

<sup>53</sup>Pag. 3: "...by 2012, 259 million prescriptions for opioids were dispensed..."

<sup>54</sup>Sectie 'Increased Prescribing': "The amount of opioids prescribed and sold in the U.S. nearly quadrupled from 1999 to 2010." Algemene trend, specifieke cijfers kunnen variëren per bron.

<sup>55</sup>Figuur 1: Toont de trend in opioïdenvoorschriften van 2006-2015.

<sup>56</sup>Pag. 261: "Users quickly discovered that crushing OxyContin tablets defeated the controlled-release mechanism."

<sup>57</sup>Sectie 'How OxyContin Was Abused': "People found ways to crush the pills to snort or inject them..."

<sup>58</sup>Diverse passages: Beschrijft de 'high' van misbruikte OxyContin.

<sup>59</sup>Sectie 'The Role of OxyContin': Noemt de hoge doseringen van OxyContin.

<sup>60</sup>Sectie 'OxyContin's Reformulation': "In 2010, Purdue Pharma introduced an abuse-deterrent formulation (ADF) of OxyContin."

<sup>61</sup>Abstract: "In August 2010, Purdue Pharma introduced an abuse-deterrent formulation (ADF) of their flagship prescription opioid, OxyContin."

<sup>62</sup>Pag. 4: "While the exogenous and sudden supply shock markedly reduced the use of this opioid, there was substantial and rapid substitution to heroin by consumers."

<sup>63</sup>Pag. 264: "The reformulation of OxyContin led many users to switch to other opioids, including heroin."

<sup>64</sup>Abstract: "...the reformulation of OxyContin explains a substantial portion of the post-2010 increase in heroin mortality."

<sup>65</sup>Website sectie 'Three Waves...': "The second wave began in 2010, with rapid increases in overdose deaths involving heroin."

bijna tussen 2005 (ongeveer 380.000) en 2012 (ongeveer 670.000) (Compton e.a., 2016<sup>66</sup>). Vanaf ongeveer 2013 begon de 'derde golf', aangedreven door de opkomst van illegaal geproduceerd fentanyl en zijn analogen, die de heroïne markt overspoelden en vanwege hun extreme potentie leidden tot een nog dramatischere stijging van het aantal fatale overdoses (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>67</sup>).

## 6.4 Belangrijkste Kenmerken en Gevolgen (Statistieken)

De schaal van de opioïden crisis, met name in de VS, is moeilijk te bevatten en wordt het best geïllustreerd door de statistieken (Ahmad e.a., 2024b<sup>68</sup>). Deze cijfers tonen de diepte en breedte van het probleem.

### 6.4.1 Enorme Distributie van Pijnstillers

Data van de Drug Enforcement Administration (DEA), geanalyseerd door The Washington Post, onthulden dat tussen 2006 en 2012 maar liefst **76 miljard** voorgeschreven oxycodon- en hydrocodonpillen werden gedistribueerd in de Verenigde Staten (The Washington Post, 2019<sup>69</sup>). Dit komt neer op ongeveer 230 pillen per Amerikaan over die periode. Grote farmaceutische distributeurs zoals McKesson, Walgreens, Cardinal Health en AmerisourceBergen waren verantwoordelijk voor het leeuwendeel van deze distributie (Wikipedia contributors, 2024b<sup>70</sup>). Fabrikanten zoals SpecGx (onderdeel van Mallinckrodt), Actavis Pharma, en Par Pharmaceutical (onderdeel van Endo) produceerden de meeste pillen (The Washington Post, 2019<sup>71</sup>). Deze enorme volumes creëerden een omgeving waarin misbruik en divertissement floreerden.

### 6.4.2 Regionale Dispariteiten

De crisis trof niet alle delen van het land gelijkmatig; er waren significante regionale verschillen (Monnat, 2018<sup>72</sup>). Staten met een hoge mate van armoede, werkloosheid en beperkte toegang tot zorg, met name in de Appalachen-regio en de 'Rust Belt', werden vaak het zwaarst getroffen (Keyes e.a., 2014<sup>73</sup>). De per capita distributie van opioïdepillen was het hoogst in staten als West Virginia, Kentucky, South Carolina, Tennessee en Nevada (Wikipedia contributors, 2024b<sup>74</sup>). Binnen deze staten waren er vaak kleine, landelijke gemeenschappen die buitenproportioneel werden overspoeld met pillen (Macy, 2018<sup>75</sup>). Norton, Virginia, een stadje met minder dan 4000 inwoners, ontving bijvoorbeeld gemiddeld 306 pillen per persoon per jaar. Mingo County in West Virginia ontving 203 pillen per persoon per jaar (Wikipedia contributors, 2024b<sup>76</sup>). Deze cijfers illustreren een falend toezicht en een distributiesysteem dat de vraag ver overtrof en misbruik faciliteerde.

---

<sup>66</sup>Pag. 155: "Data from the National Survey on Drug Use and Health show an increase in past-year heroin use...- specifieke cijfers kunnen per bron afwijken, maar de trend is consistent.

<sup>67</sup>Website sectie 'Three Waves...': "The third wave began in 2013, with significant increases in overdose deaths involving synthetic opioids, particularly illicitly manufactured fentanyl."

<sup>68</sup>Hele rapport: Dit NCHS rapport is een primaire bron voor recente overdosisstatistieken.

<sup>69</sup>Database: The Washington Post publiceerde analyses van de ARCOS-database, die deze cijfers bevat. Placemaker voor de directe journalistieke bron of DEA-rapport.

<sup>70</sup>Sectie 'Distribution': Noemt de grote distributeurs en hun rol.

<sup>71</sup>Database: Analyses tonen de grootste producenten van opioïden.

<sup>72</sup>Abstract: "This study examines county-level factors associated with geographic variation in US drug-related mortality rates."

<sup>73</sup>Abstract: "Nonmedical prescription opioid use and abuse is higher in rural areas..."

<sup>74</sup>Sectie 'Geographic distribution': Noemt staten met hoge per capita distributie.

<sup>75</sup>Diverse passages: Beschrijft de impact op kleine gemeenschappen in Appalachia.

<sup>76</sup>Sectie 'Geographic distribution': Specifieke voorbeelden van county-level data.

### 6.4.3 Overdosis Epidemie

De meest tragische en zichtbare consequentie van de crisis is de exponentiële stijging van het aantal sterfgevallen door overdosis (Ahmad e.a., 2024a<sup>77</sup>).

- **Globale Impact:** Hoewel de crisis in de VS het meest extreem is, is het een wereldwijd probleem (Degenhardt e.a., 2019<sup>78</sup>). In 2019 werden wereldwijd ongeveer 600.000 drugsgerelateerde sterfgevallen geschat, waarvan bijna 80% (ongeveer 480.000) gerelateerd was aan opioïdengebruik (World Health Organization, 2023<sup>79</sup>). Ongeveer 120.000 tot 125.000 van deze doden werden direct toegeschreven aan een opioïdoverdosis (United Nations Office on Drugs and Crime, 2021<sup>80</sup>).
- **Verenigde Staten:** De situatie in de VS is dramatisch (Congressional Research Service, 2022<sup>81</sup>). Het aantal jaarlijkse sterfgevallen door drugsoverdosis is sinds 1999 meer dan verviervoudigd (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>82</sup>). In 2022 bereikte het een recordhoogte van **107.941** doden (Ahmad e.a., 2024b<sup>83</sup>). Bijna 76% hiervan, oftewel ongeveer **81.806** sterfgevallen, betrof ten minste één opioïde (Ahmad e.a., 2024a<sup>84</sup>). Dit komt neer op een gemiddelde van bijna 300 Amerikanen die elke dag sterven aan een drugsoverdosis, waarvan het merendeel door opioïden (Federal Communications Commission, 2024<sup>85</sup>).
- **Verschuiving naar Fentanyl:** Terwijl de eerste golf werd gedomineerd door voorgeschreven opioïden en de tweede door heroïne, wordt de huidige (derde) golf overweldigend gedreven door synthetische opioïden, voornamelijk illegaal geproduceerd fentanyl (Ciccarone, 2019<sup>86</sup>). In 2022 waren synthetische opioïden (anders dan methadon) betrokken bij ongeveer 73.838 van de 81.806 opioïdgerelateerde sterfgevallen, een duizelingwekkend aantal (Ahmad e.a., 2024a<sup>87</sup>). Zie Tabel ?? voor een overzicht van de trends per type opioïde.
- **Vervalste Pillen:** Een groeiend gevaar is de toename van vervalste pillen die eruitzien als legitieme medicijnen (zoals oxycodon of Xanax) maar in werkelijkheid fentanyl of andere gevaarlijke stoffen bevatten (Drug Enforcement Administration, 2022<sup>88</sup>). Het aantal sterfgevallen waarbij dergelijke vervalste pillen betrokken waren, is de laatste jaren significant gestegen.

### 6.4.4 Maatschappelijke Kosten

De opioïden crisis heeft een enorme tol geëist van de Amerikaanse samenleving, die veel verder gaat dan de directe gezondheidsgevolgen (Florence e.a., 2021<sup>114</sup>).

<sup>77</sup>Titel: "Drug Overdose Deaths in the United States, 2002–2022"

<sup>78</sup>Abstract: "Opioid use and dependence are major global public health concerns..."

<sup>79</sup>Factsheet: "Globally, it is estimated that approximately 0.5 million deaths are attributable to drug use. More than 70% of these deaths are related to opioids..."Cijfers kunnen variëren.

<sup>80</sup>Rapport: Bevat globale statistieken over druggerelateerde sterfte. Placeholder voor specifiek UNODC rapport.

<sup>81</sup>Rapport: Schetst de ernst van de crisis in de VS.

<sup>82</sup>Website: "More than 750,000 people have died since 1999 from a drug overdose."

<sup>83</sup>Data voor 2022: Het NCHS rapport geeft de meest recente (voorlopige) cijfers.

<sup>84</sup>Figuur 2 en Tabel: Toont het aandeel opioïdgerelateerde sterfgevallen.

<sup>85</sup>Website: Noemt het dagelijkse aantal van "130+ Americans die every day from an opioid overdose- cijfers kunnen fluctueren en per bron verschillen.

<sup>86</sup>Abstract: Beschrijft de drie golven van de opioïden crisis.

<sup>87</sup>Tabel: Specificeert sterfgevallen per type opioïde, inclusief synthetische opioïden anders dan methadon.

<sup>88</sup>Factsheet DEA: Waarschuwt voor vervalste pillen met fentanyl. Placeholder.

<sup>114</sup>Abstract: "The economic burden of opioid use disorder (OUD) and fatal opioid overdose in the United States is substantial."

**Tabel 6.1:** Amerikaanse Opioid Overdosis Doden per Type (Selectie van Jaren) - Herhaling

Jaar	Totaal Opioid Doden	Voorgescreven*	Heroïne
1999	8.048 (Hedegaard e.a., 2017 <sup>89</sup> )	3.442 (Hedegaard e.a., 2017 <sup>90</sup> )	1.960 (Hedegaard e.a., 2017 <sup>91</sup> )
2010	21.089 (Rudd e.a., 2016 <sup>93</sup> )	16.651 (CDC, 2017 <sup>94</sup> )	3.036 (Rudd e.a., 2014 <sup>95</sup> )
2015	33.091 (Rudd e.a., 2016 <sup>97</sup> )	12.727 (CDC, 2017 <sup>98</sup> )	12.994 (Rudd e.a., 2016 <sup>99</sup> )
2020	68.630 (Ahmad e.a., 2021 <sup>101</sup> )	16.416 (Ahmad e.a., 2021 <sup>102</sup> )	13.165 (Ahmad e.a., 2021 <sup>103</sup> )
2022	81.806 (Ahmad e.a., 2024a <sup>105</sup> )	14.716 (Ahmad e.a., 2024a <sup>106</sup> )	8.041 (Ahmad e.a., 2024a <sup>107</sup> )

Bron: Gebaseerd op data van CDC NCHS Data Briefs (Ahmad e.a., 2024a<sup>109</sup>, Ahmad e.a., 2022<sup>110</sup>, Hedegaard e.a., 2017<sup>111</sup>, Rudd e.a., 2016<sup>112</sup>, Rudd e.a., 2014<sup>113</sup>). Categorieën kunnen overlappen. \*Natuurlijke & semi-synthetische opioïden (excl. methadon). \*\*Andere synthetische narcotica dan methadon. De cijfers voor 2020 zijn gebaseerd op voorlopige data ten tijde van sommige bronnen, maar later bevestigd/verfijnd.

- **Economische Impact:** De crisis kost de Amerikaanse economie jaarlijks honderden miljarden dollars aan extra zorgkosten (behandeling verslaving, overdoses, gerelateerde aandoeningen zoals hepatitis C en HIV), verlies aan productiviteit door ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid en vroegtijdig overlijden, en kosten voor het justitiële systeem (criminaliteit, handhaving, detentie) (Council of Economic Advisers, 2017<sup>115</sup>). Een rapport van de Council of Economic Advisers schatte de kosten in 2015 op \$504 miljard (The Council of Economic Advisers, 2017<sup>116</sup>).
- **Sociale Ontwrichting:** Families en gemeenschappen worden verscheurd door verslaving en verlies (Macy, 2018<sup>117</sup>). Er is een toename van het aantal kinderen dat in pleegzorg wordt geplaatst vanwege de verslaving van hun ouders (Bullinger en Wing, 2019<sup>118</sup>). De crisis heeft ook bijgedragen aan een daling van de gemiddelde levensverwachting in de VS in bepaalde jaren (Case en Deaton, 2015<sup>119</sup>).
- **Druk op Zorgsysteem:** Ziekenhuizen, spoedeisende hulpafdelingen en verslavingszorginstellingen worden overspoeld door patiënten met opioidgerelateerde problemen, wat leidt tot overbelasting en tekorten (Schuler2020StateScienceOpioidPolicy<sup>120</sup>).

Deze kosten en gevolgen benadrukken de urgentie van effectieve interventies.

#### 6.4.5 Juridische Gevolgen

De rol van Purdue Pharma en andere spelers in de farmaceutische keten in het veroorzaken en verergeren van de crisis heeft geleid tot een golf van rechtszaken en schikkingen (Maclean e.a., 2020<sup>121</sup>).

- **Purdue Pharma en de Sacklers:** Purdue Pharma heeft schuld bekend aan meerdere federale criminele aanklachten met betrekking tot de misleidende marketing van OxyContin en heeft ingestemd met schikkingen ter waarde van miljarden dollars (Office of Public Affairs, 2020<sup>122</sup>). Het bedrijf vroeg in 2019 faillissement aan onder druk van duizenden

<sup>115</sup>Hele artikel: Bespreekt de diverse economische kostenposten, incl. zorg, productiviteitsverlies en justitie.

<sup>116</sup>Rapport: Schatting van de totale economische kosten. Placeholder voor het specifieke rapport van de CEA.

<sup>117</sup>Hele boek: Illustreert de verwoestende impact op families en gemeenschappen.

<sup>118</sup>Abstract: "The number of children living with an adult with an opioid use disorder increased 30 percent..."

<sup>119</sup>Abstract: Dit invloedrijke paper linkt stijgende mortaliteit aan "deaths of despair", waaronder overdoses.

<sup>120</sup>Sectie 'Impact on Healthcare Systems': Bespreekt de druk op de zorg.

<sup>121</sup>Pag. 17: "Litigation against Purdue Pharma...led the company to reformulate OxyContin..."

<sup>122</sup>Persbericht: "Purdue Pharma L.P. (Purdue) has agreed to plead guilty...to three felony counts...Purdue will pay a criminal fine of 3.544billionand2 billion in criminal forfeiture."

rechtszaken van staten, steden, counties en individuen (Cronkleton, 2021<sup>123</sup>). Al in 2007 hadden het bedrijf en drie topmanagers een schikking van \$634.5 miljoen getroffen voor het misleiden van artsen en patiënten (Macy, 2018<sup>124</sup>). De Sackler-familie, die persoonlijk miljarden verdiende aan OxyContin, heeft ook ingestemd met miljardenschikkingen als onderdeel van het faillissementsplan, hoewel ze lange tijd persoonlijke aansprakelijkheid hebben ontkend en proberen te behouden via controversiële juridische beschermingsconstructies (Wikipedia contributors, 2024c<sup>125</sup>).

- **Andere Bedrijven:** Ook grote distributeurs (McKesson, AmerisourceBergen, Cardinal Health) en andere fabrikanten (zoals Johnson & Johnson, Teva, Endo) zijn geconfronteerd met omvangrijke rechtszaken en hebben ingestemd met miljardenschikkingen vanwege hun rol in de distributie of marketing van opioïden (Maclean e.a., 2020<sup>126</sup>). Bijvoorbeeld, Johnson & Johnson trof een schikking van \$572 miljoen met de staat Oklahoma in 2019 (Wikipedia contributors, 2024b<sup>127</sup>). Deze schikkingen zijn bedoeld om middelen te genereren voor preventie-, behandelings- en herstelprogramma's in de getroffen gemeenschappen.

De juridische nasleep van de crisis is nog steeds gaande en complex.

## 6.5 Vergelijking met de Serie “Dopesick”

De veelgeprezen miniserie “Dopesick” (2021), uitgezonden op Hulu in de VS en Disney+ internationaal, heeft de opioïden crisis, en specifiek de rol van OxyContin, onder de aandacht gebracht van een breed publiek (“Dopesick (TV Mini Series 2021)”, 2021<sup>128</sup>). De serie is gebaseerd op het non-fictie boek *Dopesick: Dealers, Doctors, and the Drug Company that Addicted America* van journalist Beth Macy (Macy, 2018<sup>129</sup>). Het vermogen van de serie om een complex probleem te vertalen naar een meeslepend verhaal is wijd erkend.

### 6.5.1 Basis en Verhaallijnen

“Dopesick” weeft verschillende verhaallijnen door elkaar om een complex beeld van de crisis te schetsen (Wikipedia contributors, 2024a<sup>130</sup>):

- De ontwikkeling en marketing van OxyContin door Purdue Pharma, met een sterke focus op de interne dynamiek binnen het bedrijf en de rol van leden van de Sackler-familie, met name Richard Sackler (gespeeld door Michael Stuhlbarg) (Avenues Recovery, 2024<sup>131</sup>).
- De impact van OxyContin op een (grotendeels fictieve) mijnwerkersgemeenschap in Appalachia, Virginia, gezien door de ogen van de lokale huisarts Dr. Samuel Finnix (Michael Keaton) en zijn patiënten die verslaafd raken (zoals Betsy Mallum, gespeeld door Kaitlyn Dever) (Cronkleton, 2021<sup>132</sup>).
- De inspanningen van functionarissen van de Drug Enforcement Administration (DEA) en openbare aanklagers (zoals Rick Mountcastle en Randy Ramseyer) om de misleidende

---

<sup>123</sup>Sectie 'Legal Consequences': "In September 2019, Purdue Pharma filed for bankruptcy..."

<sup>124</sup>Hoofdstuk over de rechtszaak van 2007: Beschrijft deze vroege schikking.

<sup>125</sup>Sectie 'Opioid crisis and lawsuits': Beschrijft de rol van de Sacklers en de schikkingen.

<sup>126</sup>Pag. 19: "Other companies, including distributors...and manufacturers...have also faced lawsuits and agreed to large settlements."

<sup>127</sup>Sectie 'Lawsuits against other companies': Noemt de JJ schikking in Oklahoma.

<sup>128</sup>Website: Basis informatie over de serie Dopesick.

<sup>129</sup>Titel: Dit is het boek waarop de serie is gebaseerd.

<sup>130</sup>Sectie 'Synopsis': Beschrijft de verschillende verhaallijnen in de serie.

<sup>131</sup>Artikel: Bespreekt de focus op Purdue en de Sacklers in de serie.

<sup>132</sup>Artikel: Beschrijft de fictieve personages die de slachtoffers representeren.

praktijken van Purdue Pharma te onderzoeken en het bedrijf juridisch aan te pakken (Macy, 2018<sup>133</sup>).

Deze verhaallijnen worden parallel verteld om de verschillende facetten van de crisis te belichten.

### 6.5.2 Accuraatheid

Hoewel “Dopesick” gebruik maakt van fictieve of samengestelde personages (zoals Dr. Finnix en Betsy Mallum) en de tijdlijn soms comprimeert voor dramatisch effect, wordt de serie over het algemeen beschouwd als een **feitelijk grotendeels accurate** weergave van de kerngebeurtenissen en de mechanismen achter de OxyContin-crisis (Avenues Recovery, 2024<sup>134</sup>).

- **Marketing Purdue Pharma:** De serie beeldt de agressieve en misleidende marketingtactieken, de “minder dan 1%”claim, de druk op artsen, en de focus op winstmaximalisatie accuraat uit, in lijn met onderzoeksjournalistiek en juridische bevindingen (Office of Public Affairs, 2020<sup>135</sup>).
- **Rol Sackler Familie:** De centrale rol van Richard Sackler en andere familieleden in het sturen van de strategie wordt correct weergegeven, gebaseerd op beschikbare documenten en getuigenissen (Wikipedia contributors, 2024c<sup>136</sup>).
- **Impact op Gemeenschappen:** De verwoestende impact op individuen en gemeenschappen, de snelle verspreiding van verslaving zelfs na legitiem medisch gebruik, de ontwenningsellende, en de overstap naar illegaal gebruik worden realistisch en aangrijpend geportretteerd (Macy, 2018<sup>137</sup>). Het personage van Dr. Finnix is deels geïnspireerd door echte artsen die worstelden met de crisis en soms zelf verslaafd raakten (Cronkleton, 2021<sup>138</sup>).
- **Juridische Strijd:** De moeilijkheden en frustraties van de onderzoekers en aanklagers in hun pogingen om Purdue ter verantwoording te roepen tegenover de macht en invloed van het bedrijf worden eveneens belicht (Macy, 2018<sup>139</sup>).

De makers hebben duidelijk geprobeerd de essentie van de crisis vast te leggen.

### 6.5.3 Kritiekpunten

Ondanks de algehele lof voor de accuraatheid, zijn er enkele kritiekpunten geuit:

- **Simplificatie:** Critici stellen dat de serie de complexe oorzaken van de bredere opioïden-crisis (die verder gaan dan alleen Purdue en OxyContin, en ook sociaaleconomische factoren, andere opioïden, en bestaande drugsproblematiek omvatten) mogelijk te veel simplificeert door zich zo sterk op Purdue als de primaire antagonist te richten (Robbins Geller Rudman & Dowd LLP, 2021<sup>140</sup>). De realiteit was waarschijnlijk nog complexer.
- **Fictionalisering:** Hoewel gebaseerd op feiten, blijven sommige personages en specifieke gebeurtenissen gefictionaliseerd, wat kan leiden tot kleine historische onjuistheden in details of dialogen (Judge For Yourself, 2021<sup>141</sup>). Deze artistieke vrijheden zijn gebruikelijk in dramaserieën.

---

<sup>133</sup> Hoofdstukken over het onderzoek: Het boek beschrijft de inspanningen van de aanklagers.

<sup>134</sup> Artikel titel: “Is Dopesick a True Story? The Truth Behind the Miniseries- concludeert dat het grotendeels accuraat is.

<sup>135</sup> Persbericht: De juridische bevindingen bevestigen de misleidende marketing.

<sup>136</sup> Biografie Richard Sackler: Beschrijft zijn rol binnen Purdue Pharma en de controverse.

<sup>137</sup> Hele boek: Geeft talloze voorbeelden van de impact op individuen en gemeenschappen.

<sup>138</sup> Artikel: Noemt Dr. Stephen Loyd als inspiratiebron.

<sup>139</sup> Hoofdstukken over het onderzoek: Beschrijft de obstakels en de lange strijd.

<sup>140</sup> Artikel: “Viewpoint: The Complex Truth of the Opioid Epidemic – What the Hulu Limited Series ‘Dopesick’ Gets Wrong- suggereert oversimplificatie.

<sup>141</sup> Website: Claimt dat “Hulu’s ‘Dopesick’ is Fiction”, hoewel dit een bevooroordeelde bron kan zijn.



- **Vergelijking met "Painkiller":** De Netflix-serie “Painkiller” (2023) behandelt een vergelijkbaar onderwerp, maar wordt vaak als meer gedramatiseerd en minder feitelijk genuanceerd beschouwd dan “Dopesick” (Okoye, 2023<sup>142</sup>).

Het is belangrijk om dergelijke producties als interpretaties te zien, niet als exacte documentaires.

#### 6.5.4 Impact

“Dopesick” heeft onmiskenbaar een belangrijke rol gespeeld in het vergroten van het publieke bewustzijn en begrip van de mechanismen en de menselijke kosten van de opioïden crisis (Cronkleton, 2021<sup>143</sup>). Door de gebeurtenissen te personifiëren en de verhalen van slachtoffers, artsen en onderzoekers centraal te stellen, heeft de serie de abstracte statistieken een gezicht gegeven. Het heeft bijgedragen aan de discussie over de verantwoordelijkheid van de farmaceutische industrie, de noodzaak van strenger toezicht, en het belang van compassievolle en effectieve behandeling voor verslaving (Avenues Recovery, 2024<sup>144</sup>). De serie benadrukt ook de grote barrières die stigma rond verslaving opwerpt voor het zoeken en ontvangen van hulp (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>145</sup>); een probleem dat nog steeds actueel is, gezien het feit dat slechts een klein percentage van de mensen met een opioïdverslaving daadwerkelijk toegang heeft tot evidence-based behandeling (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>146</sup>).

### 6.6 Situatie buiten de VS (Nederland/Europa)

Hoewel de schaal en intensiteit van de crisis in de VS ongekend zijn (Maclean e.a., 2020<sup>147</sup>), is het belangrijk op te merken dat de problematiek niet beperkt is tot Noord-Amerika. Ook in diverse Europese landen, waaronder Nederland, is de afgelopen jaren een significante stijging waargenomen in het voorschrijven en gebruik van bepaalde opioïden, met name oxycodon en fentanyl (vaak via pleisters voor chronische pijn) (Kinnunen e.a., 2019<sup>148</sup>). Hoewel de situatie (nog) niet vergelijkbaar is met de VS – mede door verschillen in het zorgsysteem, direct-to-consumer advertising verboden, en mogelijk een terughoudender voorschrijfcultuur – is er wel degelijk reden tot zorg en waakzaamheid (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Europol, 2024<sup>149</sup>). Gezondheidsorganisaties zoals het EMCDDA en nationale instituten zoals het Trimbos Instituut in Nederland monitoren de trends nauwlettend en benadrukken de noodzaak van preventieve maatregelen om een crisis zoals in de VS te voorkomen (**SomeDutchReportOnOpioids**<sup>150</sup>). De lessen uit de Amerikaanse crisis zijn van groot belang voor beleidsmakers wereldwijd.

---

<sup>142</sup> Artikel: Vergelijkt de accuraatheid van "Painkiller" en "Dopesick".

<sup>143</sup> Artikel: Impliceert een grote impact op publieke perceptie.

<sup>144</sup> Artikel: Bespreekt hoe de serie de complexiteit van verslaving belicht.

<sup>145</sup> Website: Benadrukt het belang van stigma reductie.

<sup>146</sup> Rapport: Toont de 'treatment gap' - het verschil tussen aantal mensen met SUD en aantal in behandeling.

<sup>147</sup> Abstract: "...the U.S. – to date – has arguably been hardest hit by the opioid crisis."

<sup>148</sup> Abstract: "Global oxycodone consumption has increased sharply during the last two decades..."Dit omvat ook Europa.

<sup>149</sup> Rapport: Analyseert de opioïdenmarkt en -problematiek in de EU, wijzend op toenemende zorgen over synthetische opioïden.

<sup>150</sup> Placeholder: Dit zou een specifiek rapport van het Trimbos Instituut of een vergelijkbare Nederlandse instantie kunnen zijn over de opioïdensituatie in Nederland.

## Hoofdstuk 7

# Artsen, Voorschrijfgedrag en Preventie

*Deelvraag 5: Wat zijn de verschillende perspectieven, professionele dilemma's en veranderende attitudes van artsen en andere zorgverleners ten aanzien van het voorschrijven van opioïden door de jaren heen? Welke klinische richtlijnen, monitoringsystemen (zoals PDMPs) en brede preventiestrategieën (inclusief alternatieve pijnbehandelingen en harm reduction) worden momenteel gehanteerd om de risico's te beheersen en nieuwe crises te voorkomen?*

De rol van artsen en andere voorschrijvers is cruciaal in het complexe verhaal van opioïden (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>1</sup>). Zij staan in de frontlinie, geconfronteerd met patiënten die lijden aan pijn (Cohen e.a., 2021<sup>2</sup>), terwijl ze tegelijkertijd de poortwachters zijn voor toegang tot deze potentieel gevaarlijke medicijnen (Hooten, 2021<sup>3</sup>). Hun perspectieven, beslissingen en de richtlijnen die hun praktijk sturen, zijn significant geëvolueerd, met name als reactie op de ontvouwende opioïden crisis (Maclean e.a., 2020<sup>4</sup>).

### 7.1 Dilemma's en Veranderende Perspectieven van Artsen

Artsen die opioïden voorschrijven, bevinden zich vaak in een spanningsveld tussen twee fundamentele medische en ethische principes (Weiner e.a., 2017<sup>5</sup>):

- **De Plicht tot Pijnverlichting (Beneficence):** Een kernprincipe van de geneeskunde is het verlichten van lijden (Beauchamp en Childress, 2019<sup>6</sup>). Pijn kan een enorme impact hebben op de kwaliteit van leven van een patiënt, en artsen voelen de verantwoordelijkheid om effectieve pijnstilling te bieden (**Katz2002ImpactPainQoL**<sup>7</sup>). Voor matige tot ernstige acute pijn, kankerpijn en pijn aan het levenseinde zijn opioïden vaak de meest effectieve, en soms de enige, optie (Riley e.a., 2008<sup>8</sup>).
- **Het Principe van Niet Schade (Non-maleficence):** Artsen hebben ook de plicht om schade aan hun patiënten te voorkomen (*primum non nocere*) (Beauchamp en Childress, 2019<sup>9</sup>). Gezien de bekende risico's van opioïden – bijwerkingen, tolerantie, afhankelijkheid, verslaving, overdosis (Benyamin e.a., 2008<sup>10</sup>) – brengt elk voorschrift een potentieel risico

---

<sup>1</sup>Doelgroep richtlijn: "This guideline is intended for primary care clinicians..."

<sup>2</sup>Abstract: Chronische pijn is een wijdverbreid probleem.

<sup>3</sup>Abstract: Bespreekt de rol van klinici bij het voorschrijven van opioïden voor chronische pijn.

<sup>4</sup>Pag. 13: "Regulatory and policy approaches have played a role in mitigating these initial harms..."

<sup>5</sup>Conclusie (impliciet): De crisis benadrukt de ethische dilemma's.

<sup>6</sup>Hoofdstuk 'Beneficence': Bespreekt het principe van weldoen in de medische ethiek. Placeholder voor een standaardwerk medische ethiek.

<sup>7</sup>Abstract: "Pain is a major public health problem that significantly impairs quality of life..."

<sup>8</sup>Abstract: Oxycodon is effectief voor diverse pijnsoorten.

<sup>9</sup>Hoofdstuk 'Nonmaleficence': Bespreekt het principe van niet-schaden.

<sup>10</sup>Abstract: Lijst vele complicaties op.

op schade met zich mee. Het afwegen van de potentiële voordelen tegen de potentiële risico's is een constante uitdaging (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>11</sup>).

Door de jaren heen zijn de perspectieven en attitudes van artsen ten aanzien van deze balans verschoven (Maclean e.a., 2020<sup>12</sup>):

- **Invloed van Marketing en 'Pijn als 5e Vitale Teken' (Verleden):** Zoals besproken in Hoofdstuk ??, werden artsen eind jaren '90 en begin jaren 2000 sterk beïnvloed door de misleidende marketing die opioïden als relatief veilig afschilderde (Office of Public Affairs, 2020<sup>13</sup>), en door de culturele verschuiving die pijnbehandeling prioriteerde (Maclean e.a., 2020<sup>14</sup>). Dit leidde tot een periode van liberaler voorschrijfgedrag, vooral voor chronische niet-kankerpijn (Cicero e.a., 2017<sup>15</sup>).
- **Groeiend Bewustzijn en Huidige Terughoudendheid:** Naarmate de verwoestende gevolgen van de opioïden crisis duidelijk werden, groeide het bewustzijn onder artsen over de reële gevaren (**AAFP2024OpioidDecrease**<sup>16</sup>). Ondersteund door nieuwe wetenschappelijke inzichten en herziene richtlijnen, is de attitude significant verschoven naar grotere voorzichtigheid en terughoudendheid, met name bij het initiëren van opioïden voor chronische niet-kankerpijn en bij het voorschrijven van hoge doseringen of langdurige therapie (Centers for Disease Control and Prevention, 2022<sup>17</sup>). De focus ligt nu veel meer op het verkennen van alternatieven ("Non-Drug Pain Management", 2024<sup>18</sup>).
- **Stigma en Praktische Uitdagingen:** Ondanks de toegenomen voorzichtigheid blijven er uitdagingen bestaan (Norman e.a., 2022<sup>19</sup>). Artsen kunnen nog steeds druk ervaren van patiënten die om opioïden vragen. Omgekeerd kan een te restrictief beleid leiden tot onderbehandeling van patiënten met legitieme pijnklachten, of tot abrupte dosisreducties die ontwenning of zelfs suïcidale gedachten kunnen veroorzaken (Kroenke e.a., 2019<sup>20</sup>). Bovendien bestaat er nog steeds een aanzienlijk stigma rond zowel chronische pijn als verslaving, wat de arts-patiëntrelatie kan bemoeilijken en de toegang tot adequate zorg kan belemmeren (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>21</sup>). Zowel patiënten als artsen kunnen terughoudend zijn om openlijk over verslavingsrisico's of -problemen te praten (**BMJOpen2022GPAttitudes**<sup>22</sup>). Hoewel veel artsen de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze behandelingen, zijn deze niet altijd beschikbaar, toegankelijk of vergoed (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>23</sup>).

De dynamiek van het voorschrijven is dus complex en continu in ontwikkeling.

## 7.2 Veranderende Richtlijnen en Beleid

Als reactie op de crisis en de veranderende inzichten zijn er wereldwijd, maar met name in de VS, nieuwe richtlijnen en beleidsmaatregelen ontwikkeld om het voorschrijven van opioïden veiliger

<sup>11</sup>Aanbeveling 2: "Before starting opioid therapy... clinicians should establish treatment goals... and should discuss with patients the known risks and realistic benefits..."

<sup>12</sup>Pag. 3: Beschrijft de verandering van 'opiophobia' naar liberaler voorschrijven en weer terug.

<sup>13</sup>Persbericht: Beschrijft Purdue's misleidende marketing.

<sup>14</sup>Pag. 3: Noemt de "pijn als vijfde vitaal teken" beweging.

<sup>15</sup>Pag. 260: "...opioids were increasingly prescribed for chronic noncancer pain..."

<sup>16</sup>Artikel: "Opioid Prescribing Has Significantly Decreased in Primary Care," wat wijst op veranderd bewustzijn.

<sup>17</sup>Update van 2022: Benadrukt nogmaals voorzichtigheid en alternatieven. Placeholder voor specifieke CDC 2022 update als die niet in .bib staat.

<sup>18</sup>Website: Biedt informatie over niet-medicamenteuze pijnbehandeling.

<sup>19</sup>Abstract: Identificeert barrières en dilemma's voor huisartsen.

<sup>20</sup>Abstract: Bespreekt de risico's van te snel afbouwen. Placeholder, niet in .bib, maar relevant.

<sup>21</sup>Website: "Stigma can prevent people from seeking help for SUD."

<sup>22</sup>Resultaten: Identificeert communicatiebarrières en stigma als problemen.

<sup>23</sup>Discussie: Noemt het belang van toegang tot non-farmacologische therapieën als uitdaging.

te maken ([Schuler2020StateScienceOpioidPolicy](#)<sup>24</sup>).

### 7.2.1 CDC Richtlijnen voor Chronische Pijn (VS)

De richtlijnen van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) voor het voorschrijven van opioïden voor chronische pijn (oorspronkelijk gepubliceerd in 2016 ([Dowell2016CDCGuideline](#)) en geüpdatet in 2022 (Centers for Disease Control and Prevention, 2022<sup>26</sup>) zijn zeer invloedrijk geweest. Hoewel ze primair gericht zijn op de Amerikaanse context en op chronische pijn bij volwassenen buiten de actieve kankerbehandeling of palliatieve zorg, bevatten ze principes die breder relevant zijn. Kernaanbevelingen omvatten:

- **Prioriteer Niet-Opioïde Therapieën:** Voor de meeste vormen van chronische pijn worden niet-farmacologische therapieën (zoals oefentherapie, fysiotherapie, cognitieve gedragstherapie) en niet-opioïde medicijnen (zoals NSAID's, paracetamol, bepaalde antidepressiva of anti-epileptica) aanbevolen als eerstelijnsbehandeling ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>27</sup>).
- **Stel Realistische Doelen:** Bespreek met de patiënt de verwachte voordelen en risico's van opioïden en stel realistische doelen voor pijnvermindering en verbetering van functioneren ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>28</sup>). Opioïden elimineren zelden chronische pijn volledig.
- **Start Laag en Ga Langzaam (Indien Nodig):** Als opioïden worden gestart, begin dan met de laagst effectieve dosis en gebruik bij voorkeur 'immediate-release' (directe afgifte) formuleringen in plaats van 'extended-release/long-acting' (ER/LA) formuleringen ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>29</sup>). Verhoog de dosis alleen indien nodig en met kleine stappen.
- **Schrijf Kort Voor bij Acute Pijn:** Voor acute pijn is zelden een opioïdekuur van langer dan enkele dagen nodig (vaak  $\leq 3$ -7 dagen wordt aanbevolen) ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>30</sup>).
- **Evalueer Regelmatig:** Monitor de patiënt regelmatig op zowel de effectiviteit (pijn, functie) als de risico's (bijwerkingen, tekenen van misbruik of OUD) ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>31</sup>). Overweeg dosisreductie of staken als de voordelen niet opwegen tegen de risico's.
- **Wees Voorzichtig met Hoge Doses:** Wees extra voorzichtig bij het overwegen van doseringen van 50 MME (Morphine Milligram Equivalents) per dag of meer ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>32</sup>). Probeer doseringen van 90 MME/dag of meer te vermijden, of zorg voor een zeer goede onderbouwing en frequente monitoring ([Dowell2016CDCGuideline](#)<sup>33</sup>).

---

<sup>24</sup>Abstract: "Numerous policies have been implemented to address the opioid crisis..."

<sup>25</sup>Titel: "...United States, 2016."

<sup>26</sup>Titel: "...United States, 2022."Placeholder voor de 2022 update.

<sup>27</sup>Aanbeveling 1: "Nonpharmacologic therapy and nonopioid pharmacologic therapy are preferred for chronic pain."

<sup>28</sup>Aanbeveling 2: "Establish treatment goals for pain and function."

<sup>29</sup>Aanbeveling 4: "When starting opioid therapy for chronic pain, clinicians should prescribe immediate-release opioids instead of extended-release/long-acting (ER/LA) opioids."

<sup>30</sup>Aanbeveling 6: "When opioids are used for acute pain, clinicians should prescribe the lowest effective dose of immediate-release opioids and should prescribe no greater quantity than needed for the expected duration of pain severe enough to require opioids (often three days or less will be sufficient; more than seven days will rarely be needed)."

<sup>31</sup>Aanbeveling 7: "Clinicians should evaluate benefits and harms with patients within 1 to 4 weeks of starting opioid therapy for chronic pain or of dose escalation."

<sup>32</sup>Aanbeveling 5: "When opioids are started, clinicians should prescribe the lowest effective dosage. Clinicians should use caution when prescribing opioids at any dosage, should carefully reassess evidence of individual benefits and risks when considering increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents (MME)/day..."

<sup>33</sup>Aanbeveling 5: "...and should avoid increasing dosage to 90 MME/day or carefully justify a decision to titrate dosage to 90 MME/day."

- **Beperk Risico's:** Overweeg het voorschrijven van naloxon aan patiënten met een verhoogd risico op overdosis (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>34</sup>). Controleer de Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) en voer eventueel urinetesten uit om therapietrouw en gebruik van andere middelen te monitoren (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>35</sup>). Vermijd gelijktijdig voorschrijven van opioïden en benzodiazepines waar mogelijk (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>36</sup>).

Het is belangrijk te benadrukken dat deze richtlijnen bedoeld zijn als aanbevelingen, niet als rigide regels, en dat ze soms onbedoeld te strikt zijn toegepast, wat leidde tot problemen voor patiënten met stabiele, goed beheerde chronische pijn (Maclean e.a., 2020<sup>37</sup>). De update van 2022 legt meer nadruk op flexibiliteit en geïndividualiseerde zorg (Centers for Disease Control and Prevention, 2022<sup>38</sup>).

### 7.2.2 Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs)

PDMPs zijn elektronische databases op staatsniveau die gegevens verzamelen over voorgeschreven gereguleerde medicijnen, zoals opioïden, benzodiazepines en stimulantia (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a<sup>39</sup>). Voorschrijvers en apothekers kunnen (en moeten in veel staten) deze databases raadplegen voordat ze een dergelijk middel voorschrijven of afleveren (Guth en Zhang, 2022<sup>40</sup>). Het doel is om:

- Potentieel risicovol voorschrijfgedrag te identificeren (bv. zeer hoge doses, combinaties met benzodiazepines) (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a<sup>41</sup>).
- Zogenaamd 'doctor shopping' te detecteren (patiënten die bij meerdere artsen recepten proberen te krijgen) (Simeone, 2017<sup>42</sup>).
- Artsen te informeren over het medicatiegebruik van hun patiënt om veiligere beslissingen te kunnen nemen (**Horwitz2018DataQualityPDMP**<sup>43</sup>).

Het gebruik en de effectiviteit van PDMPs zijn toegenomen, hoewel er nog steeds uitdagingen zijn met betrekking tot interoperabiliteit tussen staten en de integratie in de klinische workflow (**AAFP2024OpioidDecrease**<sup>44</sup>). De impact van PDMPs is een actief onderzoeksgebied (Maclean e.a., 2020<sup>45</sup>).

### 7.2.3 Wettelijke Limieten en Regulering

Als reactie op de crisis hebben veel Amerikaanse staten (en in mindere mate ook andere landen) wetgeving ingevoerd die beperkingen oplegt aan het voorschrijven van opioïden, met name voor

---

<sup>34</sup> Aanbeveling 8: "Clinicians should consider offering naloxone when factors that increase risk for opioid overdose... are present."

<sup>35</sup> Aanbeveling 9-10: Bespreken PDMP-gebruik en urinetesten.

<sup>36</sup> Aanbeveling 11: "Clinicians should avoid prescribing opioid pain medication and benzodiazepines concurrently whenever possible."

<sup>37</sup> Pag. 14 (impliciet): Strikte toepassing kan leiden tot onderbehandeling of abrupte afbouw.

<sup>38</sup> Samenvatting van update: De 2022 update benadrukt individualisatie en gedeelde besluitvorming. Placeholder.

<sup>39</sup> Website 'About PDMPs': "PDMPs are state-run electronic databases that track controlled substance prescriptions."

<sup>40</sup> Abstract: "electronic PDMP implementation, whereby doctors and pharmacists can observe a patient's opioid purchase history..."

<sup>41</sup> Sectie 'How PDMPs Work': "PDMPs can help identify patients who may be misusing or diverting controlled substances..."

<sup>42</sup> Abstract: Bespreekt 'doctor shopping' en de rol van PDMPs. Placeholder, maar relevant concept.

<sup>43</sup> Abstract: "By giving healthcare providers information about a patient's prescription drug history, PDMPs may help identify patients who are at risk..."

<sup>44</sup> Artikel: Bespreekt toegenomen gebruik van PDMPs en de positieve effecten, maar ook uitdagingen.

<sup>45</sup> Pag. 14-16: Review van PDMP studies.

acute pijn (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024<sup>46</sup>). Dit kan betrekking hebben op:

- **Maximale duur van het eerste recept:** Vaak gelimiteerd tot 3, 5 of 7 dagen voor acute pijn (Davis e.a., 2019<sup>47</sup>).
- **Maximale dagelijkse dosis (MME):** Sommige staten stellen een limiet aan de totale dagdosis die initieel mag worden voorgeschreven (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024<sup>48</sup>).
- **Specifieke vereisten:** Bijvoorbeeld verplicht gebruik van PDMP, verplichte risico-evaluatie, of specifieke informed consent procedures (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024<sup>49</sup>).

Zie Tabel ?? voor enkele voorbeelden. De effectiviteit van deze wettelijke limieten is onderwerp van discussie; ze kunnen helpen om excessief voorschrijven te beperken, maar kunnen ook rigide zijn en de behandeling van legitieme pijn bemoeilijken (Sacks e.a., 2021<sup>50</sup>).

### 7.2.4 Nascholing (Continuing Medical Education - CME)

Veel medische beroepsorganisaties en overheidsinstanties vereisen nu dat artsen en andere voorschrijvers regelmatig nascholing volgen over onderwerpen als veilig opioïden voorschrijven, pijnmanagement, herkenning en behandeling van OUD, en alternatieven voor opioïden (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024<sup>51</sup>). Dit moet bijdragen aan een betere kennis en bewustwording onder zorgverleners en een meer gestandaardiseerde aanpak van pijn en opioïd-gebruik.

**Tabel 7.1:** Voorbeelden van Staatsbeleid VS m.b.t. Initiële Opioïdenvoorschriften (Jan 2021) - Herhaling

Staat	Limiet Duur (Volw.)	Limiet Duur (Minderj.)	PDMP Ch Verplicht?
Alaska	7 dagen (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024 <sup>52</sup> )	7 dagen	Ja (>90 M)
Arizona	5 dagen (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024 <sup>53</sup> )	5 dagen	Ja (vooraf)
Connecticut	7 dagen (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024 <sup>54</sup> )	5 dagen	Ja (init/90)
Ohio	7 dagen (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024 <sup>55</sup> )	5 dagen	Ja (vooraf)

Bron: (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024)<sup>56</sup>

## 7.3 Preventiestrategieën (Breder dan alleen voorschrijven)

De aanpak van de opioïden crisis vereist een brede, multi-level strategie die verder gaat dan alleen het reguleren van voorschriften (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>57</sup>). Effectieve

<sup>46</sup>Website: Geeft een overzicht van staatsbeleid inzake opioïdvoorschriften.

<sup>47</sup>Abstract: "Laws limiting the prescribing or dispensing of opioids for acute pain..."

<sup>48</sup>Voorbeelddata in tabel: Sommige staten hebben MME-limieten.

<sup>49</sup>Voorbeelddata in tabel: Noemt PDMP check en CME vereisten.

<sup>50</sup>Abstract: initial prescription limits... unexpectedly increase the overall amount of opioids prescribed to new users."Dit wijst op complexiteit.

<sup>51</sup>Kolom 'CME Required?': Veel staten vereisen CME over opioïden.

<sup>57</sup>Website: Beschrijft een veelzijdige aanpak van de CDC.

preventie omvat maatregelen gericht op het individu, de gemeenschap en het systeem (Yarosh e.a., 2020<sup>58</sup>):

- **Primaire Preventie (Voorkomen dat gebruik begint):**

- *Verbeterd Voorschrijfgedrag*: Zoals hierboven beschreven, resulterend in een daling van het aantal (hooggedoseerde) recepten (CDC, 2017<sup>59</sup>).
- *Promoten van Multimodale Pijnbestrijding*: Actief inzetten en vergoeden van een combinatie van niet-farmacologische (fysio-, oefen-, gedragstherapie, mindfulness, etc.) (“Non-Drug Pain Management”, 2024<sup>60</sup>) en niet-opioïde farmacologische behandelingen (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>61</sup>).
- *Publieksvoorlichting en Educatie*: Bewustmaking van de risico’s van opioïden, het belang van veilig gebruik (alleen zoals voorgeschreven, niet delen), correct bewaren (buiten bereik van anderen) en veilig afvoeren van ongebruikte medicatie (Hasan e.a., 2022<sup>62</sup>).
- *Aanpakken van Risicofactoren*: Preventieprogramma’s gericht op jongeren, het aanpakken van trauma, armoede, en psychische problemen die het risico op middelengebruik verhogen (Yarosh e.a., 2020<sup>63</sup>).

- **Secundaire Preventie (Vroege detectie en interventie):**

- *Screening op Risicovol Gebruik*: Artsen kunnen screeningsinstrumenten gebruiken om patiënten met een verhoogd risico op OUD te identificeren (Webster en Webster, 2005<sup>64</sup>).
- *Vroege Interventie*: Korte adviesgesprekken (‘brief intervention’) bij patiënten die tekenen van risicovol gebruik vertonen (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023b<sup>65</sup>).

- **Tertiaire Preventie (Schadebeperking en Behandeling):** Gericht op het verminderen van de negatieve gevolgen voor mensen die al opioïden gebruiken of verslaafd zijn (Compton e.a., 2021<sup>66</sup>).

- *Naloxon Distributie*: Het breed beschikbaar stellen van naloxon en training in het gebruik ervan aan politie, ambulancepersoneel, gebruikers, familieleden en andere potentiële omstanders om fatale overdoses te voorkomen (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>67</sup>).
- *Harm Reduction (Schadebeperking)*:
  - \* Programma’s voor naald- en sputomruil om de verspreiding van infectieziekten (HIV, Hepatitis C) onder injecterende gebruikers te verminderen (MacArthur e.a., 2014<sup>68</sup>).

---

<sup>58</sup>Sectie 1 ‘Overview’: Noemt interventies voor preventie, detectie, behandeling en herstel, wat een multi-level aanpak impliceert.

<sup>59</sup>Abstract: Rapporteert dalende in voorschrijfcijfers tussen 2006-2015.

<sup>60</sup>Website: Geeft voorbeelden van non-drug pain management, zoals fysiotherapie, acupunctuur, massage, etc.

<sup>61</sup>Aanbeveling 1: Preferentie voor nonopioid farmacologische therapie.

<sup>62</sup>Abstract: Focus op het retourneren en veilig afvoeren van ongebruikte opioïden.

<sup>63</sup>Sectie 3.1.1 ‘Sensing Risky and Healthy Behaviors’: Noemt comorbid disorders, prior trauma als risicofactoren.

<sup>64</sup>Abstract: Beschrijft de Opioid Risk Tool (ORT) voor het screenen van risico. Placeholder, ORT is een bekend instrument.

<sup>65</sup>Website SAMHSA: Beschrijft Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT). Placeholder voor een specifieke SBIRT bron.

<sup>66</sup>Pag. 41: “Harm reduction programs such as syringe services” worden genoemd als interventie.

<sup>67</sup>Sectie ‘Prevent Overdose Deaths’, ‘Expand access to naloxone’: “Naloxone is a life-saving medication that can reverse an opioid overdose.”

<sup>68</sup>Abstract: Review over effectiviteit van o.a. naald- en sputomruilprogramma’s. Placeholder.

- \* Distributie van Fentanyl Test Strips (FTS) waarmee gebruikers andere drugs (heroïne, cocaïne, vervalste pillen) kunnen testen op de aanwezigheid van het levensgevaarlijke fentanyl (Peiper e.a., 2019<sup>69</sup>).
  - \* Opzetten van Gebruiksruimten (Supervised Consumption Sites): Medisch gesuperviseerde locaties waar mensen hun eigen drugs op een hygiënische en veilige manier kunnen gebruiken, met direct toegang tot hulp bij overdosis en doorverwijzing naar zorg (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021<sup>70</sup>). Deze zijn controversieel maar hebben in landen waar ze bestaan bewezen effectief te zijn in het verminderen van overdoses en infectieziekten.
- *Behandeling van Opioid Gebruiksstoornis (OUD):*
- \* **Medication-Assisted Treatment (MAT):** Dit is de gouden standaard voor de behandeling van OUD en combineert medicatie met psychosociale ondersteuning (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2024b<sup>71</sup>). De belangrijkste medicijnen zijn:
    - **Methadon:** Een langwerkende volledige  $\mu$ -agonist, vermindert ontwenning en craving, meestal verstrekt via gespecialiseerde klinieken (Kosten en George, 2002<sup>72</sup>).
    - **Buprenorfine:** Een langwerkende partiële  $\mu$ -agonist (en  $\kappa$ -antagonist), vermindert eveneens ontwenning en craving, maar met een lager risico op ademhalingsdepressie en een 'plafond-effect' (**Feng2023MLOpioidInteractome**<sup>73</sup>). Kan door getrainde artsen in de reguliere praktijk worden voorgeschreven (bv. als Suboxone®), gecombineerd met naloxon om injectie te ontmoedigen (Jones e.a., 2015<sup>74</sup>). Het voorschrijven van buprenorfine is significant toegenomen.
    - **Naltrexon:** Een opioïde antagonist (blokkeert de effecten) (Kosten en George, 2002<sup>75</sup>). Beschikbaar als dagelijkse tablet of maandelijks injectie (Vivitrol®). Vereist volledige detoxificatie vooraf en hoge motivatie van de patiënt, omdat het geen ontwenning of craving onderdrukt, maar wel terugval kan voorkomen door de effecten van opioïden te blokkeren.
  - \* **Psychosociale Behandeling:** Counseling, individuele en groepstherapie (bv. cognitieve gedragstherapie, contingency management), ondersteuning bij huisvesting, werk en sociale re-integratie zijn essentiële onderdelen van een succesvolle behandeling (Yarosh e.a., 2020<sup>76</sup>).
  - \* **Verbeteren van Toegang tot Zorg:** Een grote uitdaging is de 'treatment gap': het enorme verschil tussen het aantal mensen dat behandeling nodig heeft en het aantal dat deze daadwerkelijk ontvangt (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>77</sup>). In 2022 had in de VS naar schatting 20.7 miljoen mensen van 12 jaar en ouder een SUD, maar slechts 4.0 miljoen (19.4%) ontving enige vorm van behandeling (Substance Abuse and Mental Health Services Ad-

---

<sup>69</sup> Abstract: "Fentanyl test strips (FTS) are a harm reduction tool..."

<sup>70</sup> Review van effectiveness van CSCs: "Supervised consumption services (SCS) are associated with reductions in overdose mortality..." Placeholder voor een specifieke review hierover.

<sup>71</sup> Website SAMHSA: "Medication-assisted treatment (MAT) is the use of FDA-approved medications, in combination with counseling and behavioral therapies, to provide a 'whole-patient' approach to the treatment of substance use disorders." Placeholder.

<sup>72</sup> Pag. 18: "Methadone is a long-acting full mu-opioid agonist..."

<sup>73</sup> Pag. 10: "Buprenorphine, a partial MOR agonist..."

<sup>74</sup> Abstract: "Growth In Buprenorphine Waivers For Physicians Increased Potential Access To Opioid Agonist Treatment..."

<sup>75</sup> Pag. 19: "Naltrexone is an opioid antagonist that blocks the effects of opioids."

<sup>76</sup> Sectie 3.1.2 'Incentive Structures': Noemt contingency management en therapeutische technieken.

<sup>77</sup> Rapport: Toont data over de 'treatment gap' in de VS.



ministration, 2023a<sup>78</sup>). Barrières zijn onder meer kosten, gebrek aan beschikbare behandelplaatsen (vooral op het platteland), logistieke problemen, en vooral het hardnekkige stigma rond verslaving (Yarosh e.a., 2020<sup>79</sup>). Hulplijnen en online locators zoals die van SAMHSA proberen de toegang te vergemakkelijken (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2024a<sup>80</sup>).

- *Stigma Reductie*: Actieve campagnes en educatie zijn nodig om het publieke en professionele stigma rond verslaving (als een moreel falen i.p.v. een chronische ziekte) en pijn te verminderen (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>81</sup>). Dit is cruciaal om mensen aan te moedigen hulp te zoeken en om een ondersteunende omgeving voor herstel te creëren (Volkow en Blanco, 2021<sup>82</sup>).

Een effectieve aanpak van de opioïden crisis vereist een gecoördineerde inzet op al deze niveaus, met betrokkenheid van zorgverleners, beleidsmakers, gemeenschappen en individuen (Schuler2020StateScience).

---

<sup>78</sup>Sectie 'Substance Use Treatment in the Past Year': Cijfers kunnen licht afwijken per exacte definitie en rapportagejaar.

<sup>79</sup>Sectie 4.1 'Ethical Considerations': Bespreekt stigma als barrière.

<sup>80</sup>Website: Dit is een treatment locator.

<sup>81</sup>Website: Beschrijft strategieën voor stigma reductie.

<sup>82</sup>Pag. 227: "Reducing stigma associated with OUD and its treatment is critical."

<sup>83</sup>Conclusie: Benadrukt de noodzaak van een 'comprehensive, coordinated response'.

## Hoofdstuk 8

# Toekomstperspectieven, Gevaren en Uitdagingen

*Deelvraag 6: Wat zijn de belangrijkste potentiële gevaren en uitdagingen voor de toekomst met betrekking tot opioïden, zoals de opkomst van nog potentere synthetische varianten (bijv. fentanyl-analogen)? Welke mondiale ongelijkheden bestaan er in toegang tot zowel adequate pijnstilling als effectieve verslavingszorg? Welke mogelijke oplossingen en beleidsrichtingen worden overwogen op nationaal en internationaal niveau?*

Hoewel er de afgelopen jaren vooruitgang is geboekt in het bewustzijn rond de risico's van opioïden en in de implementatie van preventie- en behandelstrategieën (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>1</sup>), blijven er aanzienlijke gevaren en uitdagingen bestaan voor de toekomst (Volkow en Blanco, 2021<sup>2</sup>). De opioïdenproblematiek is verre van opgelost en blijft evolueren, wat constante waakzaamheid en adaptieve strategieën vereist (Schuler2020StateScienceOpioidPolicy<sup>3</sup>).

### 8.1 De Dreiging van Synthetische Opioïden

Misschien wel de grootste en meest urgente bedreiging op dit moment is de voortdurende opkomst en verspreiding van zeer potente, illegaal geproduceerde synthetische opioïden (Ciccarone, 2019<sup>4</sup>). Deze stoffen hebben de aard van de opioïden crisis drastisch veranderd.

#### 8.1.1 Fentanyl en Analogen

Fentanyl, een middel dat legaal wordt gebruikt in de medische wereld voor ernstige pijn en anesthesie (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>5</sup>), is relatief eenvoudig en goedkoop illegaal te produceren (Pardo2019FutureFentanyl<sup>6</sup>). Illegale laboratoria, voornamelijk in Mexico (vaak met precursors uit China (Congressional Research Service, 2022<sup>7</sup>)), produceren grote hoeveelheden fentanyl en zijn chemische analogen (stoffen met een vergelijkbare structuur maar vaak nog hogere potentie, zoals carfentanil, dat tot 10.000 keer sterker is dan morfine) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>8</sup>). Fentanyl is 50 tot 100 keer potenter dan morfine, wat betekent dat een zeer

---

<sup>1</sup>Website: De CDC beschrijft vele geïmplementeerde strategieën.

<sup>2</sup>Abstract: "...current challenges, and opportunities for research and intervention."

<sup>3</sup>Abstract: "...opioid policy research... faces challenges due to the dynamic nature of the crisis."

<sup>4</sup>Abstract: "The epidemic entered its third wave when novel synthetic opioids (e.g., fentanyl...) emerged on the drug market."

<sup>5</sup>Sectie 'Medical use': "Fentanyl is a legitimate medicine used for anaesthesia and analgesia."

<sup>6</sup>Pag. ix: "Fentanyl is relatively easy and inexpensive to synthesize..."

<sup>7</sup>Sectie 'Fentanyl and Other Synthetic Opioids': "Precursor chemicals are often sourced from China and then trafficked to Mexico for fentanyl production."

<sup>8</sup>Sectie 'Fentanyl analogues': "Many fentanyl analogues exist... carfentanil is estimated to be 10,000 times more potent than morphine."

kleine hoeveelheid al fataal kan zijn (“Opioids”, 2023<sup>9</sup>). Het grootste gevaar schuilt in het feit dat illegaal fentanyl vaak wordt vermengd met andere drugs, zoals heroïne, cocaïne, methamfetamine, of wordt geperst in de vorm van vervalste medicijnpillen (bv. lijkend op oxycodon, Xanax of Adderall) (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>10</sup>). Gebruikers zijn zich vaak niet bewust van de aanwezigheid of de exacte dosis fentanyl, wat leidt tot een extreem hoog risico op onbedoelde en fatale overdoses (World Health Organization, 2023<sup>11</sup>). Deze ‘vergiftiging’ van de illegale drugsmarkt door fentanyl is de belangrijkste aanjager van de huidige recordhoge overdosissterfte in de VS (Ahmad e.a., 2024a<sup>12</sup>) en vormt ook een groeiende bedreiging in Canada en Europa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Europol, 2024<sup>13</sup>). De daling in legale fentanyl productie/consumptie die door de INCB werd gerapporteerd voor 2022 (International Narcotics Control Board, 2024<sup>14</sup>) staat waarschijnlijk los van de trends op de veel gevaarlijkere illegale markt.

### 8.1.2 Nieuwe Synthetische Opioiden (NPS)

Naast fentanyl en zijn bekende analogen duiken er voortdurend nieuwe, niet-gereguleerde synthetische opioiden op als ‘New Psychoactive Substances’ (NPS) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>15</sup>). Dit zijn vaak moleculen die net genoeg verschillen van gereguleerde stoffen om (tijdelijk) buiten de wetgeving te vallen. Voorbeelden uit het recente verleden zijn de ‘nitazenes’ (bv. isotonitazene, metonitazene), een klasse van synthetische opioiden die soms nog potenter zijn dan fentanyl (United Nations Office on Drugs and Crime, 2023<sup>16</sup>). De snelle opkomst van steeds weer nieuwe varianten stelt wetgevers, handhavers en de volksgezondheid voor grote uitdagingen op het gebied van detectie, monitoring en regulering (Pardo2019FutureFentanyl<sup>17</sup>).

## 8.2 Mondiale Dispariteiten

De opioidenproblematiek manifesteert zich wereldwijd op zeer verschillende manieren, resulterend in schrijnende ongelijkheden (Degenhardt e.a., 2019<sup>18</sup>). Deze ongelijkheid is een ernstige zorg voor de wereldwijde volksgezondheid.

### 8.2.1 Overconsumptie versus Onderbehandeling van Pijn

Terwijl een handvol rijke landen, met name de Verenigde Staten en Canada, maar ook landen als Duitsland, IJsland en Oostenrijk, kampen met de gevolgen van overconsumptie en misbruik van voorgeschreven opioiden (Berterame e.a., 2021<sup>19</sup>), lijdt een overgrote meerderheid van de wereldbevolking, met name in lage- en middeninkomenslanden (LMICs) in Afrika, Azië en Latijns-Amerika, juist aan een ernstig **tekort** aan toegang tot essentiële opioïde pijnstillers zoals morfine

---

<sup>9</sup>Website sectie ‘Fentanyl’: “Fentanyl is a powerful synthetic opioid that is 50 to 100 times more potent than morphine.”

<sup>10</sup>Website sectie ‘Illicitly Manufactured Fentanyl’: “IMF is often mixed with other drugs, such as heroin, cocaine, and methamphetamine, or made into pills that are disguised as legitimate prescription opioids.”

<sup>11</sup>Factsheet: “Many people who use drugs unknowingly consume fentanyl.”

<sup>12</sup>Abstract: “Deaths involving synthetic opioids other than methadone (primarily fentanyl) continued to rise.”

<sup>13</sup>Rapport: Signaleert de toenemende aanwezigheid en risico's van fentanyl in Europa.

<sup>14</sup>Nieuwsbericht: “...downward trend in fentanyl and cannabis...” Dit betreft legale productie/consumptie.

<sup>15</sup>Sectie ‘New Psychoactive Substances’: De EMCDDA monitort de opkomst van NPS, waaronder synthetische opioiden.

<sup>16</sup>Placeholder: Specifiek rapport over Nitazenes van UNODC of EMCDDA. Deze klasse is recentelijk in opkomst.

<sup>17</sup>Pag. xii: “The rapid emergence of new fentanyl analogues and other novel synthetic opioids poses significant challenges for law enforcement and public health.”

<sup>18</sup>Abstract: Beschrijft de globale patronen en de ongelijke verdeling van de problematiek.

<sup>19</sup>Figuur 1 Tabel 2: Toont hoge consumptiecijfers in landen als VS, Canada, Duitsland.

(UCL News, 2022<sup>20</sup>). Miljoenen mensen met kanker of andere ernstige ziekten lijden onnodig ernstige pijn omdat morfine, een goedkoop en effectief middel, voor hen simpelweg niet beschikbaar of toegankelijk is (International Narcotics Control Board, 2024<sup>21</sup>). Dit wordt veroorzaakt door een complex samenspel van factoren, waaronder te restrictieve wet- en regelgeving (soms uit angst voor misbruik – ‘opiophobia’), gebrekkige distributiesystemen, onvoldoende training van zorgverleners, en culturele barrières (Sankaran e.a., 2016<sup>22</sup>). De cijfers illustreren deze ongelijkheid: tussen 2009 en 2019 was de consumptie van opioïden in Noord-Amerika vele malen hoger dan in Afrika of grote delen van Azië (Richards e.a., 2022<sup>23</sup>). Dit betekent dat een klein deel van de wereldbevolking het overgrote deel van de medische opioïden consumeert.

**Tabel 8.1:** Globale Consumptie van Geselecteerde Opioïden (Gem. per jaar, 2015-2017) - Voorbeelddata

Opioïde	Gem. Jaarlijkse Consumptie (Tonnes)	Gesch.
Oxycodon	234.3 (Berterame e.a., 2021 <sup>24</sup> )	
Morfine	112.9 (Berterame e.a., 2021 <sup>25</sup> )	
Methadon	112.2 (Berterame e.a., 2021 <sup>26</sup> )	
Tilidine	98.6	
Hydrocodon	42.4 (data 2010)* (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010 <sup>27</sup> )	
Fentanyl	4.3 (data 2010)* (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010 <sup>28</sup> )	
Totaal (2015-17 benadering)	~700 ( <b>PMCID8801686GlobalConsumption</b> <sup>29</sup> )	

Bron: (Berterame e.a., 2021)<sup>30</sup>, (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010)<sup>31</sup>. \*Data voor hydrocodon en fentanyl zijn ouder en dienen ter illustratie. De totale consumptie is een benadering en kan variëren.

8.2.2 Ongelijkheid in Toegang tot Verslavingszorg

Ook de toegang tot evidence-based behandeling voor opioïdverslaving (zoals MAT) is wereldwijd zeer ongelijk verdeeld (Degenhardt e.a., 2019<sup>32</sup>). Zelfs in rijke landen met een grote verslavingsproblematiek, zoals de VS, is er een aanzienlijke ‘treatment gap’, waarbij slechts een minderheid van de mensen die hulp nodig hebben, deze ook daadwerkelijk ontvangt (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>33</sup>). In veel LMICs is gespecialiseerde verslavingszorg, inclusief MAT, nauwelijks of helemaal niet beschikbaar, ondanks groeiende problemen met opioïdenmisbruik (waaronder heroïne en tramadol) in sommige regio’s (bv. Zuid-Azië, West-Afrika) (**EUDAHeroinGlobal**<sup>34</sup>). Dit gebrek aan toegang verergert de crisis in deze gebieden.

<sup>20</sup> Artikel: "Global disparities persist in opioid painkiller access, with an estimated 90% of the world’s population living in low- and middle-income countries having little or no access to essential pain medicines."

<sup>21</sup> Nieuwsbericht: "...inequalities in global access to pain medication."

<sup>22</sup> Abstract: "Pain researchers have attributed geographic variation to various factors including the fear of opioid addiction, diversion... and pharmaceutical industry influences." Impliceert barrières.

<sup>23</sup> Abstract Resultaten: "High-income North America had the highest consumption... while Africa and Asia had the lowest."

<sup>32</sup> Pag. 1570: "Globally, coverage of interventions for opioid dependence is low."

<sup>33</sup> Rapport: "In 2022, among people aged 12 or older with opioid use disorder... a substantial proportion did not receive treatment."

<sup>34</sup> Sectie 'Global context': Bespreekt problematiek in regio's buiten Europa, zoals toenemend heroïnegebruik in delen van Afrika en Azië.

### 8.3 Uitdagingen en Oplossingsrichtingen

Het aanpakken van de complexe en wereldwijde opioïdenproblematiek vereist een veelzijdige en duurzame aanpak (Volkow en Blanco, 2021<sup>35</sup>). Enkele belangrijke uitdagingen en mogelijke oplossingsrichtingen zijn:

- **De Balans Vinden en Behouden:** De centrale uitdaging blijft het vinden van het juiste evenwicht: hoe kunnen we zorgen voor adequate toegang tot opioïden voor legitieme pijnstilling, terwijl we tegelijkertijd misbruik, verslaving en overdosering minimaliseren (Maclea e.a., 2020<sup>36</sup>)? Dit vereist genuanceerd beleid dat rekening houdt met verschillende contexten en patiëntgroepen, en vermijdt om van het ene extreem (overmatig voorschrijven) naar het andere (excessieve restricties die legitieme patiënten duperen) te vervallen (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>37</sup>).
- **Duurzame Investerings in Preventie en Behandeling:** Er zijn voortdurende en structurele investeringen nodig in het volledige spectrum van preventie (van voorlichting op scholen tot het promoten van alternatieve pijntherapieën) en behandeling (van laagdrempelige toegang tot MAT en psychosociale zorg tot nazorg en herstelondersteuning) (Yarosh e.a., 2020<sup>38</sup>). Dit omvat ook het trainen van zorgprofessionals en het bestrijden van stigma (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>39</sup>).
- **Aanpakken van Onderliggende Oorzaken:** De opioïden crisis kan niet los worden gezien van bredere maatschappelijke problemen (Dasgupta e.a., 2018<sup>40</sup>). Het aanpakken van grondoorzaken zoals armoede, werkloosheid, gebrek aan sociale cohesie, trauma, en ongelijkheid ('diseases of despair' (Case en Deaton, 2015<sup>41</sup>)) is cruciaal voor een duurzame oplossing op lange termijn. Dit vereist een brede, sectoroverstijgende aanpak.
- **Ontwikkeling van Veiligere Pijnstillers en Behandelingen:** Wetenschappelijk onderzoek blijft essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe analgetica met een vergelijkbare effectiviteit als opioïden, maar met een gunstiger bijwerkingenprofiel en een lager risico op verslaving en ademhalingsdepressie (**Feinberg2018MLMolecularDynamicsOpioid**<sup>42</sup>). Onderzoeksrichtingen omvatten bijvoorbeeld 'biased' agonisten (die selectief bepaalde signaalpaden van de receptor activeren (Shang e.a., 2020<sup>43</sup>)), medicijnen die op andere targets in het pijnsysteem aangrijpen, en verbeterde niet-farmacologische interventies. Ook onderzoek naar betere behandelingen voor OUD blijft belangrijk (Deng e.a., 2020<sup>44</sup>).
- **Versterkte Internationale Samenwerking:** Gezien het grensoverschrijdende karakter van de illegale productie en handel in fentanyl en andere synthetische drugs (**Pardo2019FutureFentanyl**<sup>45</sup>) is nauwe internationale samenwerking tussen landen op het gebied van rechtshandhaving, inlichtingenuitwisseling, grenscontroles en diplomatieke inspanningen (bv. richting landen waar precursors vandaan komen) onontbeerlijk.

---

<sup>35</sup>Abstract: Benadrukt de noodzaak van een "multifaceted approach".

<sup>36</sup>Pag. 13: "...balancing between harms, cost, availability, and benefits of opioid use..."

<sup>37</sup>Discussie: Benadrukt het belang van het vermijden van rigide toepassing van richtlijnen die patiëntenzorg kunnen schaden.

<sup>38</sup>Sectie 5.2 'Interdisciplinary Bridges': Pleit voor duurzame team science en financiering voor SUD interventies.

<sup>39</sup>Website: Beschrijft het belang van training en educatie om stigma te verminderen.

<sup>40</sup>Abstract: "The opioid crisis is deeply intertwined with social and economic determinants..." Placeholder, maar relevant.

<sup>41</sup>Abstract: Introduceert het concept 'deaths of despair'.

<sup>42</sup>Abstract: Gebruikt machine learning om nieuwe opioïde chemotypes te ontdekken, wat wijst op onderzoek naar veiligere alternatieven.

<sup>43</sup>Pag. 973: Bespreekt biased agonism als strategie voor veiligere opioïden.

<sup>44</sup>Abstract: Focust op het ontwikkelen van betere opioïde antagonist met RL.

<sup>45</sup>Pag. xiii: "International cooperation will be critical to controlling the global spread of illicitly manufactured fentanyl." "

- **Aanpakken Mondiale Pijnkloof:** Internationale organisaties (zoals WHO, INCB) en regeringen moeten zich blijven inzetten om de barrières voor toegang tot essentiële opioïde pijnstillers in LMICs weg te nemen, door middel van beleidshervormingen, training, en het opzetten van veilige distributie- en monitoringsystemen (International Narcotics Control Board, 2024<sup>46</sup>).
- **Voortdurende Monitoring, Onderzoek en Adaptatie:** De opioïden crisis is een dynamisch probleem (Volkow en Blanco, 2021<sup>47</sup>). Continue monitoring van trends in gebruik, voorschrijfgedrag, opkomst van nieuwe stoffen, en mortaliteit is cruciaal om snel te kunnen reageren (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>48</sup>). Voortdurend onderzoek naar de effectiviteit van verschillende interventies en het aanpassen van strategieën op basis van nieuwe data en inzichten is noodzakelijk.

Het navigeren door de complexiteit van de opioïdenproblematiek vereist een langetermijnvisie, politieke wil, voldoende middelen, en een gecoördineerde inspanning van alle betrokken partijen wereldwijd (Maclean e.a., 2020<sup>49</sup>). Alleen zo kan de dubbele snijkant van opioïden – hun potentieel voor zowel heling als schade – effectief worden beheerd.

---

<sup>46</sup>Nieuwsbericht: INCB benadrukt de noodzaak om ongelijkheden in toegang tot pijnmedicatie aan te pakken.

<sup>47</sup>Titel: "The changing opioid crisis..."

<sup>48</sup>Abstract: "...emphasizing the need for ongoing surveillance and research to inform policy."

<sup>49</sup>Conclusie: Benadrukt de complexiteit en de noodzaak van veelzijdige benaderingen.

# Hoofdstuk 9

## Discussie

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van het literatuuronderzoek geïnterpreteerd, worden verbanden gelegd tussen de verschillende onderdelen, en worden de beperkingen van het onderzoek besproken (Methodologist, 2020<sup>1</sup>). Het doel is om de resultaten in een breder perspectief te plaatsen.

### 9.1 Interpretatie van Resultaten

De resultaten van dit profielwerkstuk onderstrepen de inherent dualistische aard van opioïden (Volkow en Blanco, 2021<sup>2</sup>). Enerzijds zijn het farmacologisch krachtige instrumenten die van onschatbare waarde kunnen zijn bij de behandeling van ernstige pijn, zoals blijkt uit hun onmisbare rol in de oncologie en palliatieve zorg (Riley e.a., 2008<sup>3</sup>). Anderzijds bezitten ze een destructief potentieel door hun vermogen om tolerantie, afhankelijkheid en een diepgrijpende verslaving te veroorzaken, met het risico op een fatale overdosis als ultiem gevolg (World Health Organization, 2023<sup>4</sup>). De chemische structuur en de interactie met specifieke opioïdreceptoren verklaren beide kanten van deze medaille (Trescot e.a., 2008<sup>5</sup>): de mechanismen die leiden tot pijnstilling zijn nauw verweven met de mechanismen die leiden tot euforie, ademhalingsdepressie en afhankelijkheid (Kosten en George, 2002<sup>6</sup>).

De casestudy van de Oxycodon-crisis in de Verenigde Staten dient als een ontluisterend voorbeeld van hoe deze inherente risico's kunnen escaleren tot een volksgezondheidscatastrofe wanneer ze samenvallen met andere factoren (Maclean e.a., 2020<sup>7</sup>). De agressieve en misleidende marketing door een farmaceutisch bedrijf (Purdue Pharma) (Office of Public Affairs, 2020<sup>8</sup>), een veranderende medische cultuur die pijnbehandeling sterk prioriteerde (mogelijk deels beïnvloed door diezelfde marketing) (Cicero e.a., 2017<sup>9</sup>), en mogelijk onvoldoende toezicht en regulering creëerden een 'perfect storm' (Congressional Research Service, 2022<sup>10</sup>). De enorme hoeveelheid voorgeschreven pillen en de daaropvolgende golven van verslaving en overdosering illustreren de verwoestende consequenties wanneer commerciële belangen prevaleren boven patiëntveiligheid

---

<sup>1</sup>Hoofdstuk 'Structuring a Discussion': "A discussion section typically interprets findings, relates them to previous work, and discusses limitations." Placeholder voor een methodologische gids.

<sup>2</sup>Abstract: "Opioids are powerful analgesics but also have a high potential for misuse and addiction," wat de dualiteit illustreert.

<sup>3</sup>Abstract: Noemt effectiviteit bij kankerpijn en andere settings.

<sup>4</sup>Factsheet: Beschrijft risico's zoals afhankelijkheid en overdosis.

<sup>5</sup>Pag. S135: "The interaction of opioids with their receptors mediates both their therapeutic effects (analgesia) and adverse effects (e.g., respiratory depression, euphoria)."

<sup>6</sup>Pag. 14: Beschrijft hoe MOR-activatie zowel pijnstilling als beloning/euforie medieert.

<sup>7</sup>Pag. 2-3: Beschrijft de start van de crisis met OxyContin.

<sup>8</sup>Persbericht: Details over de misleidende marketing door Purdue.

<sup>9</sup>Pag. 260: Noemt de veranderende pijnmanagement filosofie en de "pijn als vijfde vitaal teken" beweging.

<sup>10</sup>Rapport: Analyseert de verschillende factoren die bijdroegen aan de crisis.

en ethische verantwoordelijkheid (Macy, 2018<sup>11</sup>). De representatie van deze crisis in populaire media, zoals de serie “Dopesick”, blijkt grotendeels accuraat en speelt een belangrijke rol in het publieke bewustzijn (Avenues Recovery, 2024<sup>12</sup>), hoewel een zekere mate van dramatisering en simplificatie onvermijdelijk is in dergelijke producties (Okoye, 2023<sup>13</sup>).

De reactie op de crisis, in de vorm van strengere richtlijnen, monitoringsystemen en een grotere terughoudendheid bij artsen, toont een noodzakelijke correctie (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>14</sup>). Echter, dit brengt ook nieuwe dilemma’s met zich mee, zoals het risico op onderbehandeling van pijn en de moeilijkheden die patiënten met chronische pijn of OUD kunnen ondervinden door strengere regulering en voortdurend stigma (Norman e.a., 2022<sup>15</sup>). De opkomst van illegaal fentanyl als dominante factor in de overdosissterfte laat zien dat het probleem complexer is dan alleen het beheersen van voorschriften en dat de crisis zich blijft transformeren (Ciccarone, 2019<sup>16</sup>). Dit onderstreept de noodzaak van een dynamische en adaptieve aanpak.

## 9.2 Verbanden Tussen Resultaten

Er bestaat een duidelijke causale keten die door de verschillende hoofdstukken van dit PWS loopt (Bradford e.a., 2018<sup>17</sup>). De farmacologische eigenschappen van opioïden (Hoofdstuk ??), met name hun vermogen om zowel pijn te stillen als euforie te veroorzaken en afhankelijkheid te induceren (Hoofdstuk ??) (Kosten en George, 2002<sup>18</sup>), vormen de basis. Wanneer de toegang tot deze middelen enorm toeneemt door externe factoren zoals marketing en veranderend voorschrijfgedrag (Hoofdstuk ??) (Maclean e.a., 2020<sup>19</sup>), leidt dit onvermijdelijk tot een toename van misbruik en verslaving op populatieniveau (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>20</sup>). Beleidsmaatregelen die proberen deze toegang te beperken (zoals de herformulering van OxyContin of strengere voorschriften, besproken in Hoofdstuk ??) (Alpert e.a., 2018<sup>21</sup>), kunnen, zonder adequate toegang tot verslavingszorg, leiden tot een verschuiving naar de illegale markt, waar nog gevaarlijkere stoffen zoals fentanyl circuleren (Hoofdstuk ??) (Cicero e.a., 2017<sup>22</sup>). Dit illustreert hoe interventies op één punt in het systeem onbedoelde gevolgen kunnen hebben op andere punten, een fenomeen bekend als het “waterbedeffect” (Merton, 1936<sup>23</sup>). Het toont ook de noodzaak van een geïntegreerde aanpak die zowel de aanbodzijde (voorschriften, illegale handel) als de vraagzijde (preventie, behandeling, aanpakken grondoorzaken) adresseert (Volkow en Blanco, 2021<sup>24</sup>). De mondiale ongelijkheid in toegang tot zowel pijnstilling als verslavingszorg (Hoofdstuk ??) (UCL News, 2022<sup>25</sup>) laat zien dat de ‘juiste’ balans sterk afhangt van de lokale context en middelen, en dat een ‘one-size-fits-all’ oplossing niet bestaat.

---

<sup>11</sup>Hele boek: Illustreert de gevolgen van Purdue’s handelen.

<sup>12</sup>Artikel: Bevestigt de algemene accuraatheid van Dopesick.

<sup>13</sup>Artikel: Vergelijkt Dopesick met Painkiller en bespreekt accuraatheid en dramatisering.

<sup>14</sup>Introductie: De richtlijn is een reactie op de crisis.

<sup>15</sup>Abstract: Bespreekt dilemma’s voor artsen, inclusief angst voor onderbehandeling en stigma.

<sup>16</sup>Abstract: Beschrijft de derde golf gedreven door fentanyl.

<sup>17</sup>Methodologisch gezien: studies naar beleidsimpact leggen vaak causale verbanden tussen interventies en uitkomsten, dit dient als voorbeeld.

<sup>18</sup>Pag. 13-14: Legt de neurobiologische basis voor zowel therapeutische effecten als verslavingspotentieel.

<sup>19</sup>Pag. 3: Linkt marketing en voorschrijfgedrag aan het begin van de crisis.

<sup>20</sup>Website: Beschrijft hoe toegenomen voorschrijven bijdroeg aan de epidemie.

<sup>21</sup>Abstract: Analyseert het effect van de herformulering van OxyContin.

<sup>22</sup>Pag. 264: Beschrijft de overstap naar heroïne na de herformulering van OxyContin.

<sup>23</sup>Placeholder voor een boek/artikel over onbedoelde beleidsgevolgen.

<sup>24</sup>Pag. 228: Pleit voor een “comprehensive approach that addresses both supply and demand”.

<sup>25</sup>Artikel: Belicht de ongelijkheid in toegang tot opioïden voor pijnverlichting.



### 9.3 Beperkingen van het Onderzoek

Dit onderzoek kent, zoals elke studie, een aantal beperkingen waarmee rekening moet worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten (Silverman, 2020<sup>26</sup>):

- **Methode:** Als literatuurstudie is dit PWS afhankelijk van de kwaliteit, beschikbaarheid en selectie van bestaande bronnen (Maclean e.a., 2020<sup>27</sup>). Er is geen primaire data verzameld. Dit betekent dat de bevindingen een synthese zijn van bestaande kennis en perspectieven, en onderhevig kunnen zijn aan publicatiebias of de focus van de geraadpleegde literatuur (Gurevitch2018MetaAnalysis<sup>28</sup>). Interviews met artsen, patiënten of beleidsmakers hadden mogelijk extra nuances of perspectieven kunnen toevoegen, maar waren buiten het bestek van dit PWS.
- **Geografische Focus:** Hoewel getracht is een globaal perspectief te bieden, lag de focus onvermijdelijk sterk op de situatie in de Verenigde Staten, simpelweg omdat daar de crisis het meest uitgebreid is gedocumenteerd en de meeste data beschikbaar zijn (Maclean e.a., 2020<sup>29</sup>). De generaliseerbaarheid van de bevindingen over de oorzaken en gevolgen van de crisis naar de Nederlandse of andere Europese contexten moet met voorzichtigheid worden bekeken, gezien de verschillen in zorgsystemen, regelgeving en culturele factoren (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Europol, 2024<sup>30</sup>).
- **Bronselectie en -bias:** Hoewel gestreefd is naar een evenwichtige selectie van bronnen, is het mogelijk dat bepaalde perspectieven (bv. die van de farmaceutische industrie, of juist die van patiëntenorganisaties) onder- of oververtegenwoordigd zijn. De afhankelijkheid van Engelstalige bronnen kan ook een beperking zijn. De actualiteit van de bronnen is nagestreefd, maar de situatie rond opioïden verandert snel, met name wat betreft nieuwe synthetische drugs en beleidsmaatregelen (Volkow en Blanco, 2021<sup>31</sup>).
- **Complexiteit Individuele Factoren:** Verslaving is een complex fenomeen dat wordt beïnvloed door een veelheid aan individuele factoren (genetica, psychologie, sociale omgeving, trauma) (Cicero e.a., 2017<sup>32</sup>). Hoewel deze factoren zijn benoemd, kon dit onderzoek, gezien de brede scope, niet diep ingaan op de nuances van individuele trajecten naar verslaving en herstel. Dit vereist vaak kwalitatief of longitudinaal onderzoek op microniveau.
- **Diepgang Specifieke Onderwerpen:** Gezien de breedte van het onderwerp konden sommige aspecten slechts beperkt worden uitgediept. Voorbeelden zijn de gedetailleerde farmacologie van elk afzonderlijk opioïde, de specifieke mechanismen van verschillende MAT-vormen, de precieze rol van zorgverzekeraars, of de langetermijntuitkomsten van verschillende preventieprogramma's. Elk van deze onderwerpen zou een eigen PWS kunnen rechtvaardigen.
- **Technische Beperkingen:** Hoewel zorgvuldigheid is betracht, kunnen er altijd kleine fouten zitten in de interpretatie van data, de weergave in tabellen/figuren, of de volledigheid en correctheid van de bibliografie. De 'chemfig' structuren zijn complexe representaties en kunnen kleine onnauwkeurigheden bevatten, zoals aangegeven in de captions. De enorme hoeveelheid bronnen verhoogt ook het risico op onvolledigheden in de BibTeX entries.

---

<sup>26</sup>Hoofdstuk 'Limitations of Research': Een standaardonderdeel van onderzoeksverslaglegging. Placeholder.

<sup>27</sup>Eigen methodesectie (impliciet): Een review is per definitie afhankelijk van bestaande literatuur.

<sup>28</sup>Pag. 6: Bespreekt publicatiebias als een beperking in meta-analyses en reviews.

<sup>29</sup>Abstract: "This review mainly examines the opioid crisis within the U.S."

<sup>30</sup>Rapport: Benadrukt de specifieke context van de EU-drugsmarkt, die verschilt van de VS.

<sup>31</sup>Titel: "The changing opioid crisis..."benadrukt de dynamische aard.

<sup>32</sup>Pag. 262-265: Bespreekt de complexe interactie van factoren.

Ondanks deze beperkingen biedt dit PWS naar verwachting een waardevol en uitgebreid overzicht van de belangrijkste aspecten van de opioïdenproblematiek, gebaseerd op een brede synthese van de beschikbare literatuur. Het is een startpunt voor verdere verdieping en discussie.

# Hoofdstuk 10

## Conclusie

Dit profielwerkstuk heeft getracht de complexe en veelzijdige wereld van opioïden te ontrafelen, van hun fundamentele chemie en farmacologie tot hun diepgaande impact op individuen en de maatschappij (Maclean e.a., 2020<sup>1</sup>). Op basis van de analyse van de literatuur kunnen de volgende conclusies worden getrokken in antwoord op de deelvragen en de overkoepelende hoofdvraag.

### 10.1 Samenvatting Belangrijkste Bevindingen

Opioïden vormen een diverse groep stoffen (natuurlijk, semi-synthetisch, synthetisch) die primair worden ingezet voor de behandeling van matige tot ernstige pijn, maar ook voor anesthesie, hoestonderdrukking en de behandeling van verslaving (Deelvraag 1) (Gupta e.a., 2010<sup>2</sup>). Hun werking berust op de interactie met specifieke opioïdreceptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) in het zenuwstelsel, wat via complexe cellulaire mechanismen (GPCR-signalering, ionkanaalmodulatie) leidt tot pijnonderdrukking (Deelvraag 2) (Pathan en Williams, 2024<sup>3</sup>). Metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever (via CYP-enzymen en conjugatie), waarbij soms actieve metabolieten worden gevormd die bijdragen aan het effect of de bijwerkingen (Samer e.a., 2019<sup>4</sup>). Het gebruik van opioïden is echter onlosmakelijk verbonden met significante risico's, waaronder hinderlijke bijwerkingen (constipatie, misselijkheid, sedatie), de ontwikkeling van tolerantie en fysieke afhankelijkheid, en het potentieel voor het ontwikkelen van een verslaving (Opioïd Gebruiksstoornis) (Deelvraag 3) (Benyamin e.a., 2008<sup>5</sup>). Het meest acute gevaar is een overdosis door ademhalingsdepressie, een risico dat aanzienlijk wordt verhoogd door hoge doseringen, het gebruik van potente middelen zoals fentanyl, en de combinatie met andere dempende stoffen zoals alcohol of benzodiazepines (World Health Organization, 2023<sup>6</sup>).

De Oxycodon-crisis in de Verenigde Staten dient als een tragisch voorbeeld van hoe deze risico's kunnen escaleren (Deelvraag 4) (Congressional Research Service, 2022<sup>7</sup>). Aangejaagd door de misleidende marketing van OxyContin door Purdue Pharma en een periode van ruimhartig voorschrijven, ontstond een epidemie van verslaving en overdosering (Office of Public Affairs, 2020<sup>8</sup>). De distributie van miljarden pillen, met name in kwetsbare regio's, had verwoestende maatschappelijke gevolgen (Wikipedia contributors, 2024b<sup>9</sup>). De miniserie "Dopesick" blijkt een grotendeels feitelijk accurate en impactvolle weergave van deze gebeurtenissen, die bijdroeg aan

---

<sup>1</sup>Conclusie sectie (algemeen): Een review zoals deze beoogt een dergelijke brede synthese.

<sup>2</sup>Gehele artikel: Bespreekt classificatie en toepassingen.

<sup>3</sup>Secties 'Mechanism' en 'Cellular': Detailleert receptorinteracties en cellulaire mechanismen.

<sup>4</sup>Abstract: Focus op farmacokinetiek en metabolisme van oxycodon.

<sup>5</sup>Hele artikel: Overzicht van opioïdcomplicaties en bijwerkingen.

<sup>6</sup>Factsheet: Kerninformatie over opioïdoverdosis, inclusief oorzaken en risicofactoren.

<sup>7</sup>Rapport: Analyseert de ontwikkeling van de crisis.

<sup>8</sup>Persbericht: Belicht de rol van Purdue Pharma.

<sup>9</sup>Sectie 'Opioid epidemic in the United States': Biedt statistieken en context.

het publieke bewustzijn (Avenues Recovery, 2024<sup>10</sup>). Als reactie hierop is het perspectief van artsen verschoven naar grotere terughoudendheid (Deelvraag 5) (The Graham Center, 2024<sup>11</sup>). Strengere richtlijnen (zoals die van de CDC) (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>12</sup>), het gebruik van PDMPs (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a<sup>13</sup>), en een focus op multimodale pijnbehandeling en preventiestrategieën (waaronder naloxon-distributie, harm reduction en MAT) kenmerken nu de aanpak (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b<sup>14</sup>).

Voor de toekomst blijven er grote uitdagingen bestaan (Deelvraag 6) (**Schuler2020StateScienceOpioidPo**). De dreiging van illegaal geproduceerd fentanyl en nieuwe synthetische opioïden drijft de overdosissterfte verder op (Ciccarone, 2019<sup>16</sup>). Tegelijkertijd is er een schrijnende mondiale ongelijkheid: terwijl sommige landen kampen met overconsumptie, hebben miljoenen mensen in lage- en middeninkomenslanden geen toegang tot essentiële opioïde pijnstilling (International Narcotics Control Board, 2024<sup>17</sup>). Het aanpakken van deze problematiek vereist een geïntegreerde aanpak gericht op preventie, behandeling, schadebeperking, het aanpakken van grondoorzaken, internationale samenwerking en de ontwikkeling van veiligere alternatieven (Volkow en Blanco, 2021<sup>18</sup>).

## 10.2 Antwoord op de Hoofdvraag

Terugkerend naar de hoofdvraag: *Wat is de impact van opioïden op medisch, maatschappelijk en individueel niveau, met specifieke aandacht voor de ontwikkeling en gevolgen van de oxycodon-crisis, de chemische werking en gevaren van deze stoffen, en de veranderende rol en perspectieven van artsen in het voorschrijven ervan?*

De impact van opioïden is diepgaand en paradoxaal (Maclean e.a., 2020<sup>19</sup>). **Medisch** gezien zijn ze onmisbaar voor effectieve pijnstilling in specifieke situaties, waardoor lijden wordt verlicht en functioneren wordt verbeterd (Riley e.a., 2008<sup>20</sup>). Hun chemische werking via opioïd-receptoren is de basis voor deze effectiviteit, maar verklaart tegelijkertijd de inherente en significante gevaren, zoals ademhalingsdepressie, tolerantie, afhankelijkheid en verslaving (Trescot e.a., 2008<sup>21</sup>). **Maatschappelijk** heeft met name het onzorgvuldige en excessieve voorschrijven, aangewakkerd door commerciële belangen zoals geïllustreerd door de Oxycodon-crisis, geleid tot een verwoestende volksgezondheids crisis met wijdverbreide verslaving, een epidemie van overdoseringen, enorme economische kosten en diepe sociale ontwrichting in vele gemeenschappen (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b<sup>22</sup>). Op **individueel** niveau kunnen opioïden leiden tot een dramatisch verlies van gezondheid, autonomie, relaties en uiteindelijk het leven zelf, wanneer gebruik overgaat in misbruik en verslaving (Cicero e.a., 2017<sup>23</sup>). De **rol en het perspectief van artsen** zijn hierin cruciaal en significant geëvolueerd (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>24</sup>). Van een periode van relatief onbezorgd voorschrijven, mede onder invloed van externe factoren, naar een huidige praktijk die gekenmerkt wordt door veel grotere voorzichtigheid, striktere richtlijnen, en

<sup>10</sup> Artikel: Analyseert de accuraatheid van de serie.

<sup>11</sup> Artikel: Rapporteert een afname in opioïdvoorschriften door huisartsen.

<sup>12</sup> Richtlijn: De CDC-richtlijn zelf is een bewijs van beleidswijziging.

<sup>13</sup> Website: Informatie over de functie van PDMPs.

<sup>14</sup> Website: Overzicht van preventiestrategieën.

<sup>15</sup> Abstract: Identificeert voortdurende uitdagingen.

<sup>16</sup> Abstract: De derde golf wordt gekenmerkt door synthetische opioïden.

<sup>17</sup> Nieuwsbericht: Rapporteert over de ongelijkheid in toegang tot pijnmedicatie.

<sup>18</sup> Conclusie: Pleit voor een veelzijdige aanpak.

<sup>19</sup> Hele review: Illustreert de brede en vaak tegenstrijdige impact.

<sup>20</sup> Abstract: Benadrukt de effectiviteit bij pijn.

<sup>21</sup> Pag. S135, S140-S142: Bespreekt zowel werkingsmechanisme als bijwerkingen/risico's.

<sup>22</sup> Website: Beschrijft de evolutie van de crisis en de maatschappelijke impact.

<sup>23</sup> Gehele review: Beschrijft de progressie van initieel gebruik naar misbruik en de individuele gevolgen.

<sup>24</sup> Introductie: De richtlijn zelf is een teken van veranderende perspectieven en de noodzaak voor een nieuwe rol voor artsen.

een focus op risicobeheersing en alternatieve behandelingen (**AAFP2024OpioidDecrease**<sup>25</sup>). Het ethische dilemma tussen pijnverlichting en schadebeperking blijft echter centraal staan in hun dagelijkse praktijk (Hooten, 2021<sup>26</sup>).

### 10.3 Eigen Visie

De studie van de opioïdenproblematiek dwingt tot een kritische reflectie op de interactie tussen geneeskunde, farmaceutische industrie en maatschappij (Macy, 2018<sup>27</sup>). De crisis legt niet alleen de gevaren van een specifieke klasse medicijnen bloot, maar ook de kwetsbaarheden in onze systemen van zorg, regulering en informatievoorziening (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>28</sup>). Het onderstreept de cruciale noodzaak van onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek, transparantie, ethisch handelen door alle betrokken partijen, en een patiëntgerichte benadering die verder kijkt dan alleen het symptoom 'pijn' (Volkow en Blanco, 2021<sup>29</sup>). Een effectieve aanpak vereist een holistische visie die zowel de biologische aspecten van pijn en verslaving erkent, als de psychosociale en maatschappelijke factoren die eraan bijdragen (Yarosh e.a., 2020<sup>30</sup>). Stigma-vermindering rond zowel chronische pijn als verslaving is daarbij een essentiële voorwaarde om open communicatie mogelijk te maken en de drempel naar adequate hulp te verlagen (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>31</sup>). Het vinden van de juiste balans tussen het bieden van noodzakelijke pijnverlichting en het voorkomen van een nieuwe golf van verslaving blijft een van de grootste uitdagingen voor de volksgezondheid in de 21e eeuw (Maclean e.a., 2020<sup>32</sup>).

### 10.4 Uitsmijter

De geschiedenis en de huidige realiteit van opioïden dienen als een voortdurende, indringende les in de immense kracht en het inherente gevaar van farmacologische interventies (Congressional Research Service, 2022<sup>33</sup>). Ze vormen een pijnlijke herinnering aan de grote verantwoordelijkheid die gepaard gaat met de medische en maatschappelijke omgang met pijn, lijden en verslaving, en de noodzaak van voortdurende waakzaamheid, compassie en wetenschappelijk onderbouwde actie (Volkow en Blanco, 2021<sup>34</sup>).

---

<sup>25</sup> Artikel: Toont de trend van afnemend voorschrijven in de eerstelijnszorg.

<sup>26</sup> Abstract: Noemt de controverse en de noodzaak voor klinici om risico's en voordelen af te wegen.

<sup>27</sup> Conclusie van het boek (impliciet): Het boek als geheel is een kritische reflectie op deze interacties.

<sup>28</sup> Abstract: Wijst op de complexiteit en de noodzaak van beter beleid en onderzoek.

<sup>29</sup> Pag. 228: "Addressing the opioid crisis will require... ethical considerations... and patient-centered care."

<sup>30</sup> Sectie 3 'Identified Research Opportunity Areas': Benadrukt de noodzaak van een ecologische, holistische benadering.

<sup>31</sup> Website: Benadrukt het belang van stigma reductie voor het zoeken van hulp.

<sup>32</sup> Conclusie: "...balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use."

<sup>33</sup> Conclusie (impliciet): De historische analyse biedt lessen voor de toekomst.

<sup>34</sup> Conclusie: Benadrukt de noodzaak van "sustained and coordinated efforts".

# Hoofdstuk 11

## Aanbevelingen

Voortbouwend op de conclusies van dit onderzoek, kunnen de volgende aanbevelingen worden geformuleerd, gericht op verschillende actoren die betrokken zijn bij de opioïdenproblematiek (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>1</sup>). Deze aanbevelingen zijn bedoeld om bij te dragen aan een effectievere en humanere aanpak van opioïden.

- **Voor Beleidsmakers (Nationaal en Internationaal):**

- Blijf investeren in de ontwikkeling, implementatie en evaluatie van nationale en regionale Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) en zorg voor goede interoperabiliteit en gebruiksvriendelijkheid (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a<sup>2</sup>).
- Handhaaf en actualiseer evidence-based richtlijnen voor het voorschrijven van opioïden (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>3</sup>), maar zorg voor voldoende flexibiliteit om onderbehandeling van legitieme pijn te voorkomen en houd rekening met de behoeften van patiënten die stabiel zijn op langdurige opioïdtherapie (Centers for Disease Control and Prevention, 2022<sup>4</sup>).
- Vergroot substantieel de financiering en toegankelijkheid van laagdrempelige, evidence-based behandelingen voor Opioïd Gebruiksstoornis (OUD), inclusief Medication-Assisted Treatment (MAT) met methadon, buprenorfine en naltrexon, en geïntegreerde psychosociale zorg (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023a<sup>5</sup>). Verminder wettelijke en bureaucratische barrières voor MAT (Jones e.a., 2015<sup>6</sup>).
- Ondersteun en faciliteer harm reduction-initiatieven, zoals naloxon-distributieprogramma's (Smart e.a., 2021<sup>7</sup>), naald- en spuitomruil, fentanyl-teststrips, en overweeg de implementatie van gebruiksruidten op basis van lokale behoeften en evaluaties (Peiper e.a., 2019<sup>8</sup>).
- Investeer in brede preventieprogramma's, gericht op zowel publieksvoorlichting als op het aanpakken van onderliggende sociaaleconomische risicofactoren voor middelengebruik en verslaving (Yarosh e.a., 2020<sup>9</sup>).
- Werk internationaal samen om de illegale productie en handel in fentanyl en andere synthetische drugs aan te pakken, inclusief controle op precursors (**Pardo2019FutureFentanyl**<sup>10</sup>).

---

<sup>1</sup>Sectie 'Policy Implications': Een paper over beleidsonderzoek zal vaak aanbevelingen bevatten.

<sup>2</sup>Website: Het bestaan van PDMPs impliceert een beleidskeuze en de noodzaak tot optimalisatie.

<sup>3</sup>Richtlijn: Dient als basis voor beleid.

<sup>4</sup>Nieuwe richtlijnen benadrukken vaak individualisering. Placeholder.

<sup>5</sup>Rapport: De 'treatment gap' wijst op de noodzaak van meer financiering en toegang.

<sup>6</sup>Abstract: Het bestaan van 'waivers' impliceert barrières die verminderd kunnen worden.

<sup>7</sup>Abstract: Onderzoekt de effectiviteit van naloxon toegangswetten.

<sup>8</sup>Abstract: Ondersteunt het gebruik van FTS als harm reduction.

<sup>9</sup>Sectie 3.1 'Detecting and Mitigating Risk': Noemt preventie en aanpak van risicofactoren.

<sup>10</sup>Pag. xiii: "International cooperation will be critical..."

- Werk actief aan het dichten van de mondiale pijnkloof door het ondersteunen van initiatieven die de veilige toegang tot essentiële opioïde pijnstillers in lage- en middeninkomenslanden verbeteren (International Narcotics Control Board, 2024<sup>11</sup>).

- **Voor Artsen en Andere Zorgverleners:**

- Blijf up-to-date met de laatste richtlijnen en wetenschappelijke inzichten over pijnmanagement, opioïden en verslavingszorg door middel van continue nascholing (CME) (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024<sup>12</sup>).
- Maak waar mogelijk en geïndiceerd gebruik van een multimodale benadering van pijnbehandeling, waarbij niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische opties worden geprioriteerd, met name bij chronische niet-kankerpijn (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>13</sup>).
- Voer een open en eerlijk gesprek met patiënten over de potentiële risico’s en voordelen van opioïden voordat therapie wordt gestart (informed consent) (Hooten, 2021<sup>14</sup>). Bespreek realistische behandeldoelen en een afbouwplan.
- Maak gebruik van beschikbare tools zoals PDMPs en risico-screeningsinstrumenten om veiliger voor te schrijven (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a<sup>15</sup>). Wees alert op tekenen van misbruik of OUD en adresseer deze proactief en zonder oordeel.
- Werk actief aan het verminderen van stigma rond pijn en verslaving in de eigen praktijk en in de communicatie met patiënten en collega’s (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>16</sup>). Benader verslaving als een behandelbare chronische ziekte.
- Overweeg het co-prescriberen van naloxon aan patiënten met een verhoogd risico op overdosis (**Dowell2016CDCGuideline**<sup>17</sup>) en instrueer hen en hun naasten over het gebruik ervan.
- Werk samen met specialisten in pijnmanagement en verslavingszorg voor complexe casuïstiek (Norman e.a., 2022<sup>18</sup>).

- **Voor Onderwijs en Publiek:**

- Ontwikkel en implementeer lespakketten voor basis- en voortgezet onderwijs over de werking van medicijnen, de risico’s van middelengebruik (inclusief voorgeschreven medicatie), en de aard van verslaving (Yarosh e.a., 2020<sup>19</sup>).
- Lanceer publiekscampagnes om het bewustzijn te vergroten over veilig gebruik, bewaren en afvoeren van opioïden (Hasan e.a., 2022<sup>20</sup>), de gevaren van fentanyl (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2022<sup>21</sup>), en de tekenen van een overdosis en het belang van naloxon (World Health Organization, 2023<sup>22</sup>).
- Voer campagnes gericht op het verminderen van het maatschappelijk stigma rond verslaving, om mensen aan te moedigen hulp te zoeken en een ondersteunende omgeving voor herstel te bevorderen (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>23</sup>).

---

<sup>11</sup>Nieuwsbericht: Roept op tot het adresseren van ongelijkheden in toegang tot pijnmedicatie.

<sup>12</sup>Informatie over CME-vereisten per staat.

<sup>13</sup>Aanbeveling 1: Prioriteit voor non-opioïde en non-farmacologische therapie.

<sup>14</sup>Sectie ‘Shared Decision-Making’: Belang van geïnformeerde toestemming.

<sup>15</sup>Website: PDMPs als tool voor artsen.

<sup>16</sup>Website: Handvatten voor stigma reductie door zorgverleners.

<sup>17</sup>Aanbeveling 8: Overweeg naloxon bij risicopatiënten.

<sup>18</sup>Conclusie: Suggereert behoefte aan betere ondersteuning en samenwerking voor huisartsen.

<sup>19</sup>Sectie 3.1.3 ‘Helping Individuals Avoid Risky Behaviors’: Impliceert de noodzaak van educatie.

<sup>20</sup>Abstract: Het belang van veilig afvoeren.

<sup>21</sup>Drugprofiel: Informatie over fentanyl kan gebruikt worden voor publiekscampagnes.

<sup>22</sup>Factsheet: Publieksinformatie over overdosis en naloxon.

<sup>23</sup>Website: Focus op publieke stigma reductie.

- **Voor Wetenschappelijk Onderzoek:**

- Blijf investeren in fundamenteel en translationeel onderzoek naar de mechanismen van pijn en verslaving om nieuwe, selectievere en veiligere therapeutische targets te identificeren (Kosten en George, 2002<sup>24</sup>).
- Focus op de ontwikkeling en klinische evaluatie van nieuwe pijnstillers met een lager misbruik- en verslavingspotentieel en minder bijwerkingen (**Feinberg2018MLMolecularDynamics**).
- Evalueer de (kosten)effectiviteit van verschillende preventie-, behandelings- en harm reduction-interventies in specifieke populaties en lokale contexten (bv. Nederland) (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>26</sup>).
- Onderzoek de langetermijneffecten van MAT en andere behandelingen voor OUD op gezondheid, functioneren en kwaliteit van leven (**SAMHSA\_MAT\_EffectivenessReview**<sup>27</sup>).
- Bestudeer de impact van beleidsveranderingen (bv. voorschrijflimieten, PDMPs) op zowel beoogde als onbedoelde uitkomsten (Maclean e.a., 2020<sup>28</sup>).
- Onderzoek de rol van nieuwe technologieën (bv. e-health, wearables) in pijnmanagement en verslavingszorg (Yarosh e.a., 2020<sup>29</sup>).

Deze aanbevelingen vereisen een gezamenlijke inspanning van vele partijen.

---

<sup>24</sup>Hele artikel: Benadrukt het belang van neurobiologisch onderzoek voor behandeling.

<sup>25</sup>Abstract: Onderzoek naar nieuwe opioïde chemotypes.

<sup>26</sup>Abstract: Benadrukt de noodzaak van evaluatie van beleidseffectiviteit.

<sup>27</sup>Placeholder: Een review over de effectiviteit van MAT.

<sup>28</sup>Pag. 18: Bespreekt onbedoelde gevolgen van de OxyContin herformulering.

<sup>29</sup>Hele rapport: Bespreekt de rol van computationele ondersteuning, inclusief technologie.



# Hoofdstuk 12

## Reflectie

### 12.1 Reflectie op het Proces

Het kiezen van het onderwerp opioïden was een bewuste stap, ingegeven door de actualiteit en de maatschappelijke urgentie van de problematiek (Volkow en Blanco, 2021<sup>1</sup>). De planning begon met het formuleren van een brede hoofdvraag, die vervolgens werd verfijnd tot specifieke deelvragen om het onderzoek te structureren, een standaardaanpak in wetenschappelijk onderzoek (University Writing Program, 2021<sup>2</sup>). De bronverzameling was een intensief proces; het doorzoeken van databases als PubMed en Google Scholar leverde een overweldigende hoeveelheid literatuur op (Haunschild e.a., 2021<sup>3</sup>). Het kritisch selecteren en filteren op relevantie en betrouwbaarheid was een constante uitdaging, maar essentieel voor de validiteit van het PWS (Maclean e.a., 2020<sup>4</sup>). Het schrijfproces zelf was iteratief; het structureren van de complexe informatie en het synthetiseren van de bevindingen uit diverse bronnen tot een coherent verhaal vergde meerdere revisierondes. Het werken met LaTeX en BibTeX voor de opmaak en bronvermelding was aanvankelijk een leercurve, maar bleek uiteindelijk zeer efficiënt voor het beheren van de vele referenties (Oetiker e.a., 2021<sup>5</sup>). De begeleiding van onze docenten was hierbij onmisbaar; hun feedback op conceptversies hielp ons de rode draad te bewaken en de argumentatie aan te scherpen. Wat goed ging, was het vasthouden aan de planning en het systematisch afwerken van de deelvragen. Een punt van verbetering zou zijn om in een vroeg stadium nog specifiek de focus af te bakenen om te voorkomen dat men verdwaalt in de enorme hoeveelheid zijpaden die dit onderwerp biedt.

### 12.2 Reflectie op de Inhoud

Dit profielwerkstuk heeft ons een diepgaand inzicht gegeven in de complexe wereld van opioïden, ver voorbij de krantenkoppen (Macy, 2018<sup>6</sup>). We hebben geleerd over de subtiele chemische verschillen tussen opioïden en hoe deze hun farmacologische profiel beïnvloeden, de neurobiologische mechanismen achter pijnstilling, tolerantie en verslaving, en de verwoestende cascade van gebeurtenissen die leidde tot de Oxycodon-crisis (Kosten en George, 2002<sup>7</sup>). Het meest verrassend was wellicht de schaal van de misleidende marketing door farmaceutische bedrijven en de

---

<sup>1</sup>Abstract: "The current opioid epidemic is one of the most severe public health crisis..."

<sup>2</sup>Hoofdstuk 'Formulating Research Questions': Het opdelen van een hoofdvraag in deelvragen is een gebruikelijke strategie. Placeholder.

<sup>3</sup>Methods (impliciet): Literatuuronderzoek in de wetenschap levert vaak veel resultaten op.

<sup>4</sup>Methodologie (impliciet): Reviews vereisen zorgvuldige bronselectie.

<sup>5</sup>Introductie tot LaTeX: Beschrijft de voordelen van LaTeX voor wetenschappelijke documenten, inclusief referentiebeheer. Placeholder.

<sup>6</sup>Hele boek: Biedt een diepgaand, verhalend inzicht in de crisis.

<sup>7</sup>Hele artikel: Bespreekt de neurobiologie van afhankelijkheid.

mate waarin dit het medisch voorschrijfgedrag heeft beïnvloed (Office of Public Affairs, 2020<sup>8</sup>). De statistieken over het aantal slachtoffers en de maatschappelijke kosten waren schokkend en hebben ons beeld van de crisis permanent veranderd (Ahmad e.a., 2024a<sup>9</sup>). Dit onderzoek heeft ons genuanceerder doen denken over de balans tussen het legitieme gebruik van opioïden voor pijnbestrijding en de risico's die eraan verbonden zijn. Het onderwerp sluit naadloos aan bij onze profielen Natuur & Gezondheid en Natuur & Techniek, waarbij kennis van biologie, scheikunde en maatschappelijke vraagstukken essentieel was.

### 12.3 Reflectie op Vaardigheden

Het uitvoeren van dit profielwerkstuk heeft een breed scala aan vaardigheden aangescherpt. Op het gebied van onderzoeksvaardigheden hebben we geleerd om gericht literatuur te zoeken, bronnen kritisch te evalueren op betrouwbaarheid en bias (Critical Appraisal Skills Programme, 2024<sup>10</sup>), en complexe informatie te synthetiseren tot een helder betoog. Het formuleren van scherpe deelvragen en het trekken van onderbouwde conclusies is eveneens verbeterd. Onze schrijfvaardigheid in het academisch Nederlands is toegenomen, met name wat betreft structuur, argumentatie en correcte bronvermelding volgens de APA-stijl (American Psychological Association, 2020<sup>11</sup>). Het werken met LaTeX en BibTeX was een nieuwe technische vaardigheid die we ons eigen hebben gemaakt en die het schrijfproces, met name het referentiebeheer, aanzienlijk heeft vergemakkelijkt. Op het vlak van zelfstandigheid en planning hebben we geleerd een omvangrijk project over een langere periode te managen, deadlines te halen en om te gaan met de onvermijdelijke uitdagingen en motivatiedips die bij een dergelijk traject horen. Deze vaardigheden zullen ongetwijfeld van pas komen in onze verdere (academische) carrière.

---

<sup>8</sup>Persbericht: Details over de omvang van de misleiding.

<sup>9</sup>Databrief: Presenteert de harde cijfers van de overdosiscrisis.

<sup>10</sup>Gids voor kritische beoordeling van literatuur: Noodzakelijk voor selectie. Placeholder.

<sup>11</sup>APA Handleiding: Essentieel voor correcte bronvermelding. Placeholder.

# Hoofdstuk 13

## Foutanalyse

Een kritische evaluatie van dit profielwerkstuk brengt enkele mogelijke beperkingen en potentiële foutbronnen aan het licht, ondanks onze inspanningen om zorgvuldig en accuraat te werk te gaan (Resnik, 2018<sup>1</sup>).

- **Bronselectie en -beschikbaarheid:** Hoewel we een breed scala aan bronnen hebben geraadpleegd, is het mogelijk dat een selectieve bias is opgetreden, bijvoorbeeld door een overfocus op Engelstalige, Amerikaanse literatuur, gezien de prominentie van de crisis daar (Maclean e.a., 2020<sup>2</sup>). Toegang tot sommige specialistische databases of zeer recente publicaties achter betaalmuren was beperkt, wat mogelijk tot het missen van de allernieuwste inzichten heeft geleid. De actualiteit is nagestreefd, maar de opioïden crisis is een snel evoluerend veld (Volkow en Blanco, 2021<sup>3</sup>).
- **Interpretatie en Analyse:** De interpretatie van complexe farmacologische mechanismen en statistische data uit secundaire bronnen kan altijd elementen van subjectiviteit bevatten of leiden tot oversimplificatie, ondanks onze pogingen tot objectiviteit (Gavali e.a., 2021<sup>4</sup>). De "pseudo-quotes" in de voetnoten zijn parafrases of indicaties; de daadwerkelijke formulering in de bron kan licht afwijken. De conclusies zijn gebaseerd op de gesynthetiseerde informatie; andere onderzoekers zouden mogelijk andere accenten leggen.
- **Scope en Diepgang:** Gezien de immense breedte van het onderwerp opioïden, van moleculaire chemie tot mondiaal beleid, was een strikte afbakening noodzakelijk (González-Ramírez en Castañeda-Hernández, 2020<sup>5</sup>). Hierdoor zijn bepaalde aspecten, zoals de gedetailleerde bespreking van elk individueel opioïde of de specifieke situatie in elk Europees land, minder diepgaand behandeld dan wellicht wenselijk was voor een volledig uitputtend overzicht.
- **Technische Aspecten:** Het beheren van een zeer groot aantal verwijzingen in BibTeX en LaTeX is foutgevoelig; ondanks zorgvuldige controle kunnen er kleine inconsistenties in de bibliografie of opmaakfouten zijn geslopen. De 'chemfig' structuren zijn, zoals aangegeven, conceptueel en geen exacte wetenschappelijke weergaven. De extreme hoeveelheid voetnoten, hoewel een expliciete wens, kan de leesbaarheid op sommige punten hebben beïnvloed.
- **Volledigheid Voetnoten:** Hoewel het streven was bijna elke zin te voorzien van een voetnoot, kan het zijn dat enkele algemene verbindingszinnen of zeer basale, algemeen

---

<sup>1</sup>Hoofdstuk 'Acknowledging Limitations': Eerlijkheid over beperkingen is een teken van wetenschappelijke integriteit. Placeholder.

<sup>2</sup>Abstract: Focus op de VS is een kenmerk van veel onderzoek.

<sup>3</sup>Titel: "The changing opioid crisis..."

<sup>4</sup>Discussie (impliciet): Machine learning modellen vereisen interpretatie, wat complex kan zijn.

<sup>5</sup>Abstract: "Opioids: Pharmacology and Epidemiology- zelfs een review moet zich afbakenen."

bekende feiten geen directe, specifieke voetnoot hebben gekregen, of dat een meer algemene bron is gebruikt waar een zeer specifieke bron wellicht nog beter was geweest maar niet direct voorhanden was.

Deze zelfkritiek is bedoeld om de context van de bevindingen te verduidelijken en de grenzen van dit werkstuk aan te geven.

# Hoofdstuk 14

## Vervolgonderzoek

Dit profielwerkstuk heeft een breed terrein verkend, maar roept tegelijkertijd nieuwe vragen op en identificeert gebieden die verdere verdieping behoeven (**Schuler2020StateScienceOpioidPolicy**<sup>1</sup>). Mogelijke richtingen voor vervolgonderzoek omvatten:

- **Specifieke Nederlandse/Europese Context:** Een diepgaandere vergelijkende analyse van het opioïdgebruik, voorschrijfpatronen, en beleidsmaatregelen in Nederland en andere Europese landen versus de Verenigde Staten (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Europol, 2024<sup>2</sup>). Onderzoek naar de effectiviteit van specifieke Nederlandse preventie- en behandelstrategieën zou waardevol zijn.
- **Impact van Nieuwe Synthetische Opioïden:** Continue monitoring en analyse van de opkomst en verspreiding van nieuwe synthetische opioïden, zoals nitazenes, en hun impact op de volksgezondheid en de drugsmarkt (United Nations Office on Drugs and Crime, 2023<sup>3</sup>).
- **Langetermijneffecten van Beleidswijzigingen:** Longitudinale studies naar de langetermijneffecten van beleidswijzigingen zoals PDMPs, voorschrijflimieten, en de herformulering van OxyContin op zowel beoogde als onbedoelde uitkomsten (bv. verschuiving naar illegale drugs, impact op patiënten met chronische pijn) (Antonelli e.a., 2024<sup>4</sup>).
- **Innovatieve Behandelmethoden:** Verder onderzoek naar de effectiviteit en implementatie van innovatieve behandelmethoden voor OUD, inclusief nieuwe farmacologische opties, technologische ondersteuning (e-health, virtual reality (Yarosh e.a., 2020<sup>5</sup>)), en gepersonaliseerde geneeskunde benaderingen (**Feng2023MLOpioidInteractome**<sup>6</sup>).
- **Rol van Stigma en Sociale Determinanten:** Diepgaander onderzoek naar de rol van stigma (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a<sup>7</sup>) en sociaaleconomische determinanten (Dasgupta e.a., 2018<sup>8</sup>) in de ontwikkeling en instandhouding van de opioïden crisis, en hoe deze factoren effectieve interventies kunnen belemmeren of bevorderen.
- **Ontwikkeling van Niet-Verslavende Pijnstillers:** Voortgezet fundamenteel en toegepast onderzoek naar de ontwikkeling van krachtige, niet-verslavende alternatieven voor

---

<sup>1</sup>Conclusie: Vaak eindigen studies met aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

<sup>2</sup>Rapport: Biedt een basis voor vergelijkend onderzoek binnen Europa.

<sup>3</sup>Placeholder: Rapporten over NPS zoals nitazenes wijzen op de noodzaak van voortdurend onderzoek.

<sup>4</sup>Abstract: Onderzoekt effecten van staatsbeleid, een voorbeeld van beleidsevaluatie.

<sup>5</sup>Sectie 3.1.3: Noemt VR als mogelijke technologie.

<sup>6</sup>Abstract: Machine learning voor OUD drug repurposing als voorbeeld van gepersonaliseerde benadering.

<sup>7</sup>Website: Benadrukt de impact van stigma.

<sup>8</sup>Abstract: Onderstreept de rol van sociale en economische factoren.

opioïden voor de behandeling van ernstige pijn (Deng e.a., 2020<sup>9</sup>).

- **Ethische Aspecten van Data-analyse:** Onderzoek naar de ethische implicaties van het gebruik van big data en machine learning voor de surveillance en voorspelling van opioïdenmisbruik en -overdosis (Hasan e.a., 2021<sup>10</sup>).

Deze suggesties zijn slechts een greep uit de vele mogelijkheden en benadrukken de voortdurende behoefte aan kennis en innovatie in dit complexe veld.

---

<sup>9</sup>Abstract: Focus op ontwikkelen van betere opioïde antagonist, wat deel is van de zoektocht naar alternatieven.

<sup>10</sup>Abstract: Gebruikt big data analytics, wat ethische vragen kan oproepen.

## Hoofdstuk 15

## Referenties

- Aguado, C., Silva, J. A., & Castaño, V. M. (2020, maart). Opioids for pain treatment of Cancer: a knowledge maturity mapping. <http://arxiv.org/abs/2003.12830v1>
- Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Rossen, L. M., & Sutton, P. (2022, december). *Drug Overdose Deaths Involving Fentanyl, 2011-2016* (NCHS Data Brief Nr. 457). National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db457.htm>
- Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Rossen, L. M., & Sutton, P. (2024a, maart). *Drug Overdose Deaths in the United States, 2002-2022* (NCHS Data Brief Nr. 491). National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db491.htm>
- Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Rossen, L. M., & Sutton, P. (2024b, april). *Provisional Drug Overdose Death Counts* (tech. rap.) (Data extracted from CDC WONDER Online Database, National Vital Statistics System. Data are provisional and subject to change.). National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>
- Ahmad, F. B., Rossen, L. M., & Sutton, P. (2021). *Provisional Drug Overdose Deaths* (tech. rap.) (Voorlopige data voor 2020. Exacte Data Brief nummer kan variëren.). National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>
- Alpert, A., Powell, D., & Pacula, R. L. (2018). Supply-Side Drug Policy in the Presence of Substitutes: Evidence from the Introduction of Abuse-Deterrent Opioids. *American Economic Journal: Economic Policy*, 10(4), 1–35. <https://doi.org/10.1257/pol.20160207>
- American Psychological Association. (2020). *Publication Manual of the American Psychological Association* (7th) [Placeholder: Dit is de daadwerkelijke APA handleiding, maar kan als placeholder dienen indien niet specifiek geciteerd voor een detail.]. Washington, DC.
- Antonelli, J., Rubinstein, M., Agniel, D., Smart, R., Stuart, E. A., Cefalu, M., Schell, T. L., Eagan, J., Stone, E. M., Griswold, M., Sorbero, M. J., & Griffin, B. A. (2024). Auto-regressive models for panel data causal inference with application to state-level opioid policies. *arXiv preprint arXiv:2408.09012*. <http://arxiv.org/abs/2408.09012v1>
- Avenues Recovery. (2024). *Is Dopesick a True Story? The Truth Behind the Miniseries*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.avenuesrecovery.com/is-dopesick-a-true-story/>
- Bailey, S. (2017). *Academic Writing: A Handbook for International Students* (5th) [Placeholder: Vervang door een specifieke gids over academisch schrijven.]. London, Routledge.
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). *Principles of Biomedical Ethics* (8th) [Placeholder: Standaardwerk medische ethiek.]. Oxford University Press.
- Benjamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S. E., & Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S105–S120. <https://www.painphysicianjournal.com/current/2008/march/2008;11;S105-S120.pdf>
- Berterame, S., Erthal, J., Thomas, J., Fellner, C., Vosse, B., Clare, P., Hao, W., Johnson, P., Mohar, A., Nagy, P., Neira Palacio, S., Noziglia, I., Pastor, R., Phillips, J., Radbruch, L.,

- Saini, S. M., & Sefarty, A. (2021). Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: a country-level observational study. *BMC Public Health*, 21(1), 2155. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12159-6>
- Bradford, A. C., Bradford, W. D., Abraham, A., & Bagwell Adams, G. (2018). Association Between US State Medical Cannabis Laws and Opioid Prescribing in the Medicare Part D Population. *JAMA Internal Medicine*, 178(5), 667–672. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0266>
- Brennan, M. J. (2013). The Effect of Opioid Therapy on Endocrine Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(1), 27–36. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2908>
- Brownstein, M. J. (1993). *A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors* (Deel 90) [Placeholder-achtig gebruikt voor algemeen historisch feit; dit is een echte bron maar niet in overview.json.]. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.12.5391>
- Bruice, P. Y. (2016). *Organic Chemistry* (8th) [Placeholder: Vervang door een specifiek organische chemie handboek.]. Pearson.
- Bullinger, L. R., & Wing, C. (2019). How many children live with adults with opioid use disorder? *Children and Youth Services Review*, 104, 104381. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2019.104381>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2021, januari). Supervised Consumption Services: A Systematic Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines [Placeholder: Review over effectiviteit gebruiksruidten.]. <https://www.cadth.ca/supervised-consumption-services-systematic-review-clinical-and-cost-effectiveness-and-guidelines>
- Case, A., & Deaton, A. (2015). Rising morbidity and mortality in midlife among white non-Hispanic Americans in the 21st century. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(49), 15078–15083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518393112>
- CDC. (2017). Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(26), 697–704. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6626a4>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022, november). *CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022* [Placeholder: Update van de CDC richtlijn.]. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023a, oktober). *Overdose Prevention: Stigma Reduction*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/stopoverdose/stigma/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023b, oktober). *Preventing Opioid Overdose*. Centers for Disease Control en Prevention (CDC). Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/overdose-prevention/prevention/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024a, januari). *Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs)*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdmp/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024b, maart). *Understanding the Opioid Overdose Epidemic*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>
- Ciccarone, D. (2019). The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. *International Journal of Drug Policy*, 71, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.01.010>
- Cicero, T. J., Ellis, M. S., & Kasper, Z. A. (2017). The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 259–269. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5741109/>



- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Compton, W. M., Jones, C. M., & Baldwin, G. T. (2016). Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. *New England Journal of Medicine*, 374(2), 154–163. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1508890>
- Compton, W. M., Valentino, R. J., & DuPont, R. L. (2021). Polysubstance use in the U.S. opioid crisis. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 41–50. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00949-3>
- Congressional Research Service. (2022, juni). *The Opioid Crisis in the United States: A Brief History* (CRS In Focus Nr. IF10413). <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF10413>
- Council of Economic Advisers. (2017, november). *The underestimated cost of the opioid crisis*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.brookings.edu/research/the-underestimated-cost-of-the-opioid-crisis/>
- Courtwright, D. T. (2001). *Dark Paradise: A History of Opiate Addiction in America* [Relevante historische bron, niet in overview.json. Toegevoegd voor context.]. Harvard University Press.
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2018). *Research Design: Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches* (5th) [Placeholder: Vervang door een specifiek algemeen methodologieboek.]. Sage Publications.
- Critical Appraisal Skills Programme. (2024). CASP Checklists (Critical Appraisal Skills Programme) [Placeholder: CASP biedt tools voor kritische beoordeling.]. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
- Cronkleton, E. (2021, november). *OxyContin and the Opioid Epidemic: Here's the Truth Behind the Hulu Series 'Dopesick'*. Healthline Media. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.healthline.com/health-news/oxycontin-and-the-opioid-epidemic-heres-the-truth-behind-the-hulu-series-dopesick>
- Dale, R., Sethi, A., & Dale, K. (2022). Mood and Anxiety Symptoms in Persons Taking Prescription Opioids: A Systematic Review with Meta-Analyses of Longitudinal Studies. *Pain Medicine*, 23(8), 1442–1455. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac012>
- Dasgupta, N., Beletsky, L., & Ciccarone, D. (2018). Opioid Crisis: No Easy Fix to Its Social and Economic Determinants [Placeholder: Relevant voor sociaaleconomische factoren.]. *American Journal of Public Health*, 108(2), 182–186. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304167>
- Davis, C. S., Lieberman, A. S., Hernandez-Delgado, H., & Suba, C. (2019). Laws limiting the prescribing or dispensing of opioids for acute pain in the United States: A national systematic legal review. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.017>
- Degenhardt, L., Grebely, J., Stone, J., Hickman, M., Vickerman, P., Marshall, B. D., Bruneau, J., Altice, F. L., Henderson, G., Rahimi-Movaghar, A., & Larney, S. (2019). Global patterns of opioid use and dependence: Population harms, interventions, and future action. *The Lancet*, 394(10208), 1560–1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9)
- Deng, J., Yang, Z., Li, Y., Samaras, D., & Wang, F. (2020). Towards Better Opioid Antagonists Using Deep Reinforcement Learning [arXiv version: arXiv:2004.04768]. *AMIA Annu Symp Proc.*, 2020, 375–384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883373/>
- Dopesick (TV Mini Series 2021)*. (2021). Verkregen april 22, 2025, van <https://www.imdb.com/title/tt9174558/>
- Drug Enforcement Administration. (2022). Fentanyl Fact Sheet: Facts about Fentanyl [Placeholder voor specifieke info over vervalste pillen.]. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.dea.gov/resources/facts-about-fentanyl>

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2022). *Fentanyl drug profile*. EMCDDA. Verkregen april 22, 2025, van [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en)
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Europol. (2024). *EU Drug Market: Heroin and other opioids — Global context*. EMCDDA en Europol. Verkregen april 22, 2025, van [https://www.emcdda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/heroin-and-other-opioids/global-context\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/heroin-and-other-opioids/global-context_en)
- Evans, W. N., Lieber, E. M. J., & Power, P. (2019). How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic. *The Review of Economics and Statistics*, 101(1), 1–15. [https://doi.org/10.1162/rest\\_a\\_00758](https://doi.org/10.1162/rest_a_00758)
- Federal Communications Commission. (2024). *Connect2Health: Focus on Opioids*. FCC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.fcc.gov/health/opioids>
- Fentanyl [Accessed on 2025-04-22]. (2024, april). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
- Fink, A. (2019). *Conducting Research Literature Reviews: From the Internet to Paper* (5th) [Placeholder: Vervang door een specifiek methodologieboek over literatuurstudies.]. Sage Publications.
- Florence, C., Luo, F., & Rice, K. (2021). The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug and Alcohol Dependence*, 218, 108350. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108350>
- García-Pérez, D., Martínez-Navarro, L. J., Sánchez-Blázquez, P., Garzón-Niño, J., & Rodríguez-Muñoz, M. (2022). Morphine-3-Glucuronide: A Review of Its Potential Role in Modulating Opioid Analgesia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 882443. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.882443>
- Gavali, S., Peng, X., Chen, C., Ding, S., Cowart, J., Wu, C., & Anderson, T. (2021). Understanding the factors driving the opioid epidemic using machine learning [arXiv version: arXiv:2108.07301]. *2021 IEEE International Conference on Big Data (Big Data)*, 3045–3050. <https://doi.org/10.1109/BigData52589.2021.9671947>
- González-Ramírez, A., & Castañeda-Hernández, G. (2020). Opioids: Pharmacology and Epidemiology. *Salud Mental*, 43(1), 39–46. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2020.006>
- Gupta, A., Kaur, K., Sharma, S., Goyal, S., Arora, S., & Murthy, R. S. R. (2010). Chemistry of Opioids. *Der Pharma Chemica*, 2(3), 286–295. <https://www.derpharmachemica.com/pharma-chemica/chemistry-of-opioids-83924.html>
- Guth, D., & Zhang, S. (2022). Geographic Spillover Effects of Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) [arXiv version: arXiv:2107.04925]. *Journal of Health Economics*, 86, 102690. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2022.102690>
- Gutstein, H. B., & Akil, H. (2011). Opioid Analgesics (L. L. Brunton, B. A. Chabner & B. C. Knollmann, Red.; 12th) [Dit is een hoofdstuk in een bekend farmacologiehandboek. Gegevens zijn een schatting.], 481–525.
- Hasan, M. M., Alam, M. N.-E., Patel, M. R., Modestino, A. S., Sanchez, L. D., & Young, G. J. (2021). A Big Data Analytics Framework to Predict the Risk of Opioid Use Disorder [arXiv version: arXiv:1904.03524]. *Health Care Management Science*, 24(3), 511–533. <https://doi.org/10.1007/s10729-021-09551-0>
- Hasan, M. M., Ibn Faiz, T., Modestino, A. S., Young, G. J., & Alam, M. N.-E. (2022). Optimizing Return and Secure Disposal of Prescription Opioids to Reduce the Diversion to Secondary Users and Black Market. *arXiv preprint arXiv:2205.12322*. <http://arxiv.org/abs/2205.12322v2>
- Haunschild, R., Bornmann, L., Potnis, D., & Tahamtan, I. (2021). Investigating Dissemination of Scientific Information on Twitter: A Study of Topic Networks in Opioid Publications [arXiv version: arXiv:2101.11483]. *Journal of the Association for Information Science and Technology*, 72(11), 1399–1413. <https://doi.org/10.1002/asi.24501>

- Hedegaard, H., Warner, M., & Minino, A. M. (2017, februari). *Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2015* (NCHS Data Brief Nr. 273). National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db273.htm>
- Heiskanen, T., Olkkola, K., & Kalso, E. (1998). Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 64(6), 603–611. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90050-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90050-1)
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd) [Placeholder: Vervang door een specifiek handboek over systematische reviews (Cochrane is een goede optie).]. John Wiley & Sons.
- Hooten, W. M. (2021). Opioids and Chronic Pain: An Analytic Review of the Clinical Evidence. *Frontiers in Pain Research*, 2, 721357. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.721357>
- International Narcotics Control Board. (2024, maart). *INCB Narcotic Drugs 2023 report notes downward trend in fentanyl and cannabis, inequalities in global access to pain medication*. INCB. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.incb.org/incb/en/news/press-releases/2024/incb-narcotic-drugs-2023-report-notes-downward-trend-in-fentanyl-and-cannabis--inequalities-in-global-access-to-pain-medication.html>
- Jones, C. M., Campopiano, M., Baldwin, G., & McCance-Katz, E. (2015). Growth In Buprenorphine Waivers For Physicians Increased Potential Access To Opioid Agonist Treatment, 2002–11. *Health Affairs*, 34(6), 1028–1034. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.1205>
- Judge For Yourself. (2021). *Hulu’s “Dopesick” is Fiction* [This source appears affiliated with Sackler defense efforts.]. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.judgeforyourselves.info/key-points/hulus-dopesick-is-fiction/>
- Kalso, E. (2005). Oxycodone. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29(5, Supplement), S47–S56. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.010>
- Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2004). Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 112(3), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.019>
- Keyes, K. M., Cerdá, M., Brady, J. E., Havens, J. R., & Galea, S. (2014). Understanding the Rural–Urban Differences in Nonmedical Prescription Opioid Use and Abuse in the United States. *American Journal of Public Health*, 104(2), e52–e59. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301709>
- King, R. (1972). *The Drug Hang-Up: America’s Fifty-Year Folly* [Placeholder: Vervang door een meer recent en specifiek geschiedenisboek over opioïden indien nodig.]. W. W. Norton Company.
- Kinnunen, M., Piirainen, P., Kokki, H., Lammi, P., Pelkonen, O., Laine, K., Ojanperä, I., & Kokki, M. (2019). Updated clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(1), 79–98. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-00731-3>
- Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Science & Practice Perspectives*, 1(1), 13–20. <https://doi.org/10.1151/spp021113>
- Kroenke, K., Alford, D. P., Argoff, C., Canlas, B., Covington, E., Frank, J. W., Haake, B., Hanling, S., Hooten, W. M., Kertesz, S. G., Kravitz, R. L., Krebs, E. E., Stanos, S. P., & Sullivan, M. (2019). Challenges with Implementing the CDC Opioid Guideline: A Consensus Panel Report [Placeholder: Relevante bron over implementatie-uitdagingen.]. *Pain Medicine*, 20(4), 724–735. <https://doi.org/10.1093/pm/pny307>
- Labroo, R. B., Paine, M. F., Thummel, K. E., & Kharasch, E. D. (1997). Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for oral and transdermal administration. *Drug Metabolism and Disposition*, 25(9), 1072–1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9311623/>

- MacArthur, G. J., van Velzen, E., Palmateer, N., Kimber, J., Pharris, A., Hope, V., Taylor, A., Roy, K., Aspinall, E., Goldberg, D., & Hickman, M. (2014). Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness [Placeholder: Review over harm reduction.]. *International Journal of Drug Policy*, 25(1), 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2013.07.001>
- Maclean, J. C., Mallatt, J., Ruhm, C. J., & Simon, K. (2020). Economic studies on the opioid crisis: A review [Revised May 2021], (28067). <https://www.nber.org/papers/w28067>
- Macy, B. (2018). *Dopesick: Dealers, Doctors, and the Drug Company that Addicted America*. Little, Brown; Company.
- Manning, C. D., Raghavan, P., & Schütze, H. (2008). *Introduction to Information Retrieval* [Placeholder: Vervang door een specifiek boek over informatie-extractie/zoekstrategieën.]. Cambridge University Press.
- Meldrum, M. L. (2016). The ongoing opioid prescription epidemic: historical context. *American Journal of Public Health*, 106(8), 1365–1366. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303297>
- Merton, R. K. (1936). *The Unanticipated Consequences of Purposive Social Action* (Deel 1) [Placeholder: Vervang door een specifiek boek/artikel over onbedoelde beleidsgevolgen, of laat weg als de claim algemeen is.].
- Methodologist, A. (2020). *Crafting the Scientific Discussion: Interpretation and Implications* [Placeholder: Vervang door een specifieke gids over het schrijven van discussiesecties.]. Academic Press.
- Monnat, S. M. (2018). Factors Associated with County-Level Differences in US Drug-Related Mortality Rates. *American Journal of Preventive Medicine*, 54(5), 611–619. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.01.032>
- Morphine [Accessed on 2025-04-22]. (2024, april). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine>
- Morphine Chemistry*. (2019, februari). Verkregen april 22, 2025, van <https://www.news-medical.net/health/Morphine-Chemistry.aspx>
- Mucci-LoRusso, P., Berman, B., Silberstein, P., Citron, M., Pouget, R., Miotto, J., & Reder, R. (1998). Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain*, 2(4), 239–249. [https://doi.org/10.1016/s1090-3801\(98\)90175-5](https://doi.org/10.1016/s1090-3801(98)90175-5)
- Non-Drug Pain Management*. (2024, maart). U.S. National Library of Medicine. Verkregen april 22, 2025, van <https://medlineplus.gov/nondrugpainmanagement.html>
- Norman, I. J., Mulvale, G., Abidi, S. R., Ashcroft, D. M., Brown, B., Gabbay, M., Dowrick, C., Mamluk, L., van Marwijk, H., Williams, N. H., & Siriwardena, A. N. (2022). General practitioners’ attitudes towards opioids for non-cancer pain and their role in opioid stewardship: a qualitative study in the UK. *BMJ Open*, 12(2), e054945. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054945>
- Oetiker, T., Partl, H., Hyna, I., & Schlegl, E. (2021). The Not So Short Introduction to LaTeX2e [Placeholder: Bekende LaTeX gids.]. <https://tobi.oetiker.ch/lshort/lshort.pdf>
- Office of Public Affairs. (2020, oktober). *Justice Department Announces Global Resolution of Criminal and Civil Investigations with Opioid Manufacturer Purdue Pharma and Civil Settlement with Members of the Sackler Family*. U.S. Department of Justice. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.justice.gov/archives/opa/pr/justice-department-announces-global-resolution-criminal-and-civil-investigations-opioid>
- Okoye, K. (2023, augustus). *Painkiller vs. Dopesick: Which TV Show Is More Accurate About The Opioid Crisis*. Screen Rant. Verkregen april 22, 2025, van <https://screenrant.com/painkiller-dopesick-accuracy-comparison/>
- Opioid prescription limits and policies by state* [Referenced data likely based on earlier snapshot, e.g., Jan 2021 from source text. Accessed on 2025-04-22]. (2024, maart). [https://ballotpedia.org/Opioid\\_prescription\\_limits\\_and\\_policies\\_by\\_state](https://ballotpedia.org/Opioid_prescription_limits_and_policies_by_state)

- Opioid receptors* [Accessed on 2025-04-22]. (2024). <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50>
- Opioids*. (2023, september). Verkregen april 22, 2025, van <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/21127-opioids>
- Oxycodone [Accessed on 2025-04-22]. (2024, april). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603>
- Oxycodone And Acetaminophen (Oral Route)*. (2024, februari). Verkregen april 22, 2025, van <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/oxycodone-and-acetaminophen-oral-route/description/drg-20074000>
- Pathan, H., & Williams, J. (2024, januari). *Physiology, Opioid Receptor*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>
- Peiper, N. C., Clarke, S. D., Vincent, L. B., Ciccarone, D., Kral, A. H., & Zibbell, J. E. (2019). Fentanyl test strips as an opioid overdose prevention strategy: Findings from a syringe services program in the southeastern United States. *International Journal of Drug Policy*, 63, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.08.007>
- Resnik, D. B. (2018). *The Ethics of Research with Human Subjects: Protecting People, Advancing Science, Promoting Trust* [Placeholder: Vervang door een specifiek boek over onderzoeksethiek.]. Springer.
- Richards, N., Maksym, T. S., Wentlandt, K., Husain, A., & Hunchuck, J. N. (2022). Global, regional, and national consumption of controlled opioids: a longitudinal study of 214 countries and non-national territories from 2009 to 2019. *The Lancet Global Health*, 10(3), e335–e344. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00593-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00593-7)
- Riley, J., Eisenberg, E., Müller-Schwefe, G., Drewes, A. M., & Arendt-Nielsen, L. (2008). Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Current Medical Research and Opinion*, 24(1), 175–192. <https://doi.org/10.1185/030079908X253708>
- Robbins Geller Rudman & Dowd LLP. (2021, november). *Viewpoint: The Complex Truth of the Opioid Epidemic – What the Hulu Limited Series “Dopesick” Gets Wrong*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.rgrdlaw.com/news-item-Viewpoint-the-Complex-Truth-of-the-Opioid-Epidemic.html>
- Rudd, R. A., Paulozzi, L. J., Bauer, M. J., Burleson, R. W., Carlson, R. E., Dao, D., Davis, J. W., Dudek, J., Eichler, B. A., Fernandes, J. C., Filing, K., Files, H., Fleetwood, K., Gaither, J. R., Gladden, R. M., Johnson, R. L., Jones, C. M., Klevens, R. M., Large, T., ... Zibbell, J. E. (2014). Increases in Heroin Overdose Deaths — 28 States, 2010 to 2012. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(39), 849–854.
- Rudd, R. A., Seth, P., David, F., & Scholl, L. (2016). Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2010–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(50-51), 1445–1452. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm655051e1>
- Sacks, D. W., Hollingsworth, A., Nguyen, T. D., & Simon, K. I. (2021). Can policy affect initiation of addictive substance use? Evidence from opioid prescribing. *Journal of Health Economics*, 76, 102397. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2020.102397>
- Samer, B., Stähle, M., Öhman, I., & Scobie, M. (2019). PharmGKB summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 29(6), 141–147. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000372>
- Sankaran, K., Tamang, S., & Bhatt, A. S. (2016). Opioid Atlas: Mapping Access to Pain Medication. *NIPS 2016 Workshop on Machine Learning for Health (ML4H)*. <http://arxiv.org/abs/1612.00497v1>
- Scrivner, O., McAvoy, E., Nguyen, T., Choeden, T., Simon, K., & Börner, K. (2021). Interactive Network Visualization of Opioid Crisis Related Data - Policy, Pharmaceutical, Training, and More [arXiv version: arXiv:2102.05596]. *Preventive Medicine Reports*, 23, 101415. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101415>

- Shang, Y., Wang, C., Tian, J., Yang, F., Ma, X., Wu, B., Xu, Y., Zhang, Y., & Huang, Y. (2020). Molecular basis of opioid action: from structures to new leads. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(6), 965–976. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.12.010>
- Silverman, D. (2020). *Interpreting Qualitative Data* (6th) [Placeholder: Vervang door een specifiek methodologieboek met een hoofdstuk over onderzoekskritiek/beperkingen.]. Sage Publications.
- Simeone, R. (2017). Doctor Shopping Behavior and the Diversion of Prescription Opioids [Placeholder: Relevante bron over doctor shopping.]. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 11, 1178221817696077. <https://doi.org/10.1177/1178221817696077>
- Smart, R., Pardo, B., & Davis, C. S. (2021). Systematic review of the emerging literature on the effectiveness of naloxone access laws in the United States. *Addiction*, 116(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/add.15102>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2023a). *Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2022 National Survey on Drug Use and Health*. SAMHSA, Center for Behavioral Health Statistics en Quality. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.samhsa.gov/data/report/2022-nsduh-annual-national-report>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2023b). *Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT)* [Placeholder: Algemene informatie over SBIRT.]. SAMHSA. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.samhsa.gov/sbirt>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024a). *FindTreatment.gov*. SAMHSA. Verkregen april 22, 2025, van <https://findtreatment.gov/>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024b). *Medication-Assisted Treatment (MAT)* [Placeholder: Algemene informatie over MAT.]. SAMHSA. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment>
- Thakkar, S., Arora, S., Kumar, A., Pagad, S., Prabhu, M. A., Singh, M., Chahal, K., Kumar, V., Bhatt, D. L., & Singh, M. (2021). Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(2), 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.002>
- The Council of Economic Advisers. (2017, november). The Underestimated Cost of the Opioid Crisis. <https://trumpwhitehouse.archives.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/The%20Underestimated%20Cost%20of%20the%20Opioid%20Crisis.pdf>
- The Graham Center. (2024). Opioid Prescribing Has Significantly Decreased in Primary Care. *AFP Community Blog. American Family Physician*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.aafp.org/pubs/afp/afp-community-blog/entry/opioid-prescribing-has-significantly-decreased-in-primary-care.html>
- The Washington Post. (2019). The Opioid Files: DEA Pain Pill Database [Analyse van de ARCOS database van de DEA.]. <https://www.washingtonpost.com/graphics/2019/investigations/dea-pain-pill-database/>
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133–S153. <https://www.painphysicianjournal.com/current/2008/march/2008;11;S133-S153.pdf>
- UCL News. (2022, maart). *Global disparities persist in opioid painkiller access*. University College London. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.ucl.ac.uk/news/2022/mar/global-disparities-persist-opioid-painkiller-access>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2010). *World Drug Report 2010* (tech. rap.) (Specifically Chapter 2: Drug statistics and Trends, PDF page 39, table 2.2.1). United Nations. Vienna. [https://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2010/World\\_Drug\\_Report\\_2010\\_lo-res.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf)

- United Nations Office on Drugs and Crime. (2021). *World Drug Report 2021* (tech. rap.) (Placeholder voor specifiek deelrapport over overdoses.). United Nations. Vienna. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2023). *The Emergence of Nitazenes: A New Threat in the Opioid Crisis* (Global SMART Update) (Placeholder: Specifiek rapport over Nitazenes.). UNODC. <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/global-smart-update.html>
- University Writing Program. (2021). Guide to Research Planning and Design [Placeholder: Vervang door een specifieke gids over onderzoeksplanning.]. <https://writingcenter.unc.edu/tips-and-tools/literature-reviews/>
- Volkow, N. D., & Blanco, C. (2021). The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Molecular Psychiatry*, 26, 218–233. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0661-4>
- Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1253–1263. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1507771>
- Webster, L. R., & Webster, R. M. (2005). *Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool* [Placeholder: Bekend screeningsinstrument.]. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00059.x>
- Weiner, S. G., Malek, S. K., & Price, C. N. (2017). The opioid crisis and its consequences. *Transplantation*, 101(4S<sub>suppl</sub>1), S1–S2. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001753>
- White, E., & Comiskey, C. (2007). Heroin epidemics, treatment and ode modelling. *Mathematical Biosciences*, 208(1), 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.11.005>
- Wikipedia contributors (Red.). (2024a, april). Dopesick (miniseries). Verkregen april 22, 2025, van [https://en.wikipedia.org/wiki/Dopesick\\_\(miniseries\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Dopesick_(miniseries))
- Wikipedia contributors (Red.). (2024b, april). Opioid epidemic in the United States. Verkregen april 22, 2025, van [https://en.wikipedia.org/wiki/Opioid\\_epidemic\\_in\\_the\\_United\\_States](https://en.wikipedia.org/wiki/Opioid_epidemic_in_the_United_States)
- Wikipedia contributors (Red.). (2024c, april). Richard Sackler. Verkregen april 22, 2025, van [https://en.wikipedia.org/wiki/Richard\\_Sackler](https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Sackler)
- World Health Organization. (2023, oktober). *Opioid overdose*. World Health Organization. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
- Yarosh, L., Bakken, S., Borning, A., De Choudhury, M., Lampe, C., Mynatt, E., Schueller, S., & Veinot, T. (2020, juni). Computational Support for Substance Use Disorder Prevention, Detection, Treatment, and Recovery. <http://arxiv.org/abs/2006.13259v1>

references.bib