

# De Dubbele Snijkant van Pijnstilling:

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

Jouw Naam

Eventueel Naam Partner

Profielwerkstuk VWO 6

Jouw Schoolnaam

Profiel(en): Jouw Profiel(en)

Begeleidende docent(en): Naam Docent(en)

Datum van Inleveren: 23 april 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

*Hier schrijf je een persoonlijk stuk. Dit is JOUW voorwoord. Gebruik de volgende punten als inspiratie, maar schrijf het in je eigen woorden:*

Waarom heb je juist dit complexe en beladen onderwerp gekozen voor je profielwerkstuk? Was er een specifieke aanleiding, zoals nieuwsberichten, een documentaire (zoals Dopesick), of een persoonlijke interesse in geneeskunde, chemie of maatschappelijke vraagstukken? Wat hoopte je te ontdekken of te begrijpen toen je aan dit onderzoek begon?

Beschrijf kort het proces. Hoe ben je begonnen met het verzamelen van informatie? Welke uitdagingen kwam je tegen bij het vinden en selecteren van betrouwbare bronnen, vooral gezien de enorme hoeveelheid informatie en de soms tegenstrijdige berichten? Hoe heb je de verschillende aspecten – de chemie, de geneeskunde, de maatschappelijke crisis – met elkaar proberen te verbinden?

Wie wil je bedanken? Noem hier je begeleidende docent(en) voor hun hulp, feedback en geduld. Bedank eventuele andere docenten, medeleerlingen, familie of vrienden die je hebben geholpen met proeflezen, brainstormen of morele steun. Als je experts hebt gesproken (wat voor een literatuur-PWS minder vaak voorkomt, maar niet onmogelijk is), bedank hen dan hier (eventueel anoniem indien afgesproken).

Wat hoop je dat de lezer meeneemt na het lezen van dit werkstuk? Hoop je bij te dragen aan een beter begrip van de complexiteit van opioïden? Wil je bewustzijn creëren over de risico's, maar ook over het belang van adequate pijnstilling en verslavingszorg?

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Met vriendelijke groet,

Jouw Naam

Eventueel Naam Partner

Datum, Plaats

# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b>	<b>i</b>
<b>Voorwoord</b>	<b>iii</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>1</b>
1.1 Aanleiding en Relevantie . . . . .	1
1.2 Hoofdvraag en Deelvragen . . . . .	1
1.2.1 Hoofdvraag . . . . .	1
1.2.2 Deelvragen . . . . .	2
1.3 Afbakening . . . . .	2
1.4 Opbouw van het Verslag . . . . .	3
<b>2 Methode van Onderzoek</b>	<b>4</b>
2.1 Type Onderzoek . . . . .	4
2.2 Bronnen . . . . .	4
2.3 Zoekstrategie . . . . .	5
2.4 Verwerking en Analyse . . . . .	5
<b>3 Wat zijn Opioïden? Classificatie en Medisch Gebruik</b>	<b>6</b>
3.1 Definitie en Historie . . . . .	6
3.2 Classificatie . . . . .	6
3.3 Medische Toepassingen . . . . .	8
<b>4 Farmacologie van Opioïden: Werking en Afbraak</b>	<b>10</b>
4.1 Werkingsmechanisme: Binding aan Opioïdreceptoren . . . . .	10
4.2 Cellulaire Mechanismen . . . . .	11
4.3 Farmacokinetiek (ADME) . . . . .	12
4.3.1 Opname (Absorptie) . . . . .	12
4.3.2 Distributie . . . . .	13
4.3.3 Metabolisme (Afbraak) . . . . .	13
4.3.4 Excretie (Uitscheiding) . . . . .	14
4.4 Chemische Structuur en Relatie tot Activiteit . . . . .	14
4.4.1 Structuurformules (Voorbeelden met Chemfig) . . . . .	15
<b>5 Risico's, Gevaren en Interacties van Opioïden</b>	<b>17</b>
5.1 Veelvoorkomende Bijwerkingen . . . . .	17
5.2 Tolerantie . . . . .	18
5.3 Fysieke Afhankelijkheid en Ontwenning . . . . .	18
5.4 Verslaving (Opioïd Gebruiksstoornis - OUD) . . . . .	19
5.5 Overdosis . . . . .	19
5.6 Gevaarlijke Interacties . . . . .	20
5.7 Lange Termijn Effecten . . . . .	21

<b>6</b>	<b>De Oxycodon Crisis en de Rol van “Dopesick”</b>	<b>23</b>
6.1	Ontstaan en Ontwikkeling van de Crisis (Focus VS) . . . . .	23
6.1.1	Introductie OxyContin . . . . .	23
6.1.2	Agressieve en Misleidende Marketing . . . . .	23
6.1.3	Veranderende Pijnmanagement Filosofie . . . . .	24
6.1.4	Misbruik van de Formulering . . . . .	24
6.1.5	Reformulering en Verschuiving naar Heroïne/Fentanyl . . . . .	24
6.2	Belangrijkste Kenmerken en Gevolgen (Statistieken) . . . . .	25
6.2.1	Enorme Distributie van Pijnstillers . . . . .	25
6.2.2	Regionale Dispariteiten . . . . .	25
6.2.3	Overdosis Epidemie . . . . .	25
6.2.4	Maatschappelijke Kosten . . . . .	26
6.2.5	Juridische Gevolgen . . . . .	26
6.3	Vergelijking met de Serie “Dopesick” . . . . .	27
6.3.1	Basis en Verhaallijnen . . . . .	27
6.3.2	Accuraatheid . . . . .	27
6.3.3	Kritiekpunten . . . . .	28
6.3.4	Impact . . . . .	28
6.4	Situatie buiten de VS (Nederland/Europa) . . . . .	28
<b>7</b>	<b>Artsen, Voorschrijfgedrag en Preventie</b>	<b>30</b>
7.1	Dilemma’s en Veranderende Perspectieven van Artsen . . . . .	30
7.2	Veranderende Richtlijnen en Beleid . . . . .	31
7.2.1	CDC Richtlijnen voor Chronische Pijn (VS) . . . . .	31
7.2.2	Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) . . . . .	32
7.2.3	Wettelijke Limieten en Regulering . . . . .	32
7.2.4	Nascholing (Continuing Medical Education - CME) . . . . .	33
7.3	Preventiestrategieën (Breder dan alleen voorschrijven) . . . . .	33
<b>8</b>	<b>Toekomstperspectieven, Gevaren en Uitdagingen</b>	<b>36</b>
8.1	De Dreiging van Synthetische Opioïden . . . . .	36
8.1.1	Fentanyl en Analogen . . . . .	36
8.1.2	Nieuwe Synthetische Opioïden (NPS) . . . . .	36
8.2	Mondiale Dispariteiten . . . . .	37
8.2.1	Overconsumptie versus Onderbehandeling van Pijn . . . . .	37
8.2.2	Ongelijkheid in Toegang tot Verslavingszorg . . . . .	37
8.3	Uitdagingen en Oplossingsrichtingen . . . . .	38
<b>9</b>	<b>Discussie</b>	<b>40</b>
9.1	Interpretatie van Resultaten . . . . .	40
9.2	Verbanden Tussen Resultaten . . . . .	40
9.3	Beperkingen van het Onderzoek . . . . .	41
<b>10</b>	<b>Conclusie</b>	<b>43</b>
10.1	Samenvatting Belangrijkste Bevindingen . . . . .	43
10.2	Antwoord op de Hoofdvraag . . . . .	44
10.3	Eigen Visie . . . . .	44
10.4	Uitsmijter . . . . .	44
<b>11</b>	<b>Aanbevelingen</b>	<b>45</b>

<b>12 Reflectie</b>	<b>47</b>
12.1 Reflectie op het Proces . . . . .	47
12.2 Reflectie op de Inhoud . . . . .	48
12.3 Reflectie op Vaardigheden . . . . .	48
<b>13 Foutanalyse</b>	<b>49</b>
<b>14 Vervolgonderzoek</b>	<b>51</b>

# 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, 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.

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?*



### 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, 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?
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?

## 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.

### 1.4 Opbouw van het Verslag

Dit profielwerkstuk is gestructureerd om de deelvragen systematisch te beantwoorden. Na dit inleidende hoofdstuk volgt Hoofdstuk 2, waarin de methodologie van het literatuuronderzoek wordt toegelicht, inclusief de selectie en verwerking van bronnen. Vervolgens wordt in Hoofdstuk 3 een fundamenteel overzicht gegeven van wat opioïden zijn, hun classificatie en medisch gebruik (Deelvraag 1). Hoofdstuk 4 duikt dieper in de farmacologie: de werking op receptor-niveau en de afbraak in het lichaam (Deelvraag 2). De inherente risico's en gevaren, inclusief interacties, vormen het onderwerp van Hoofdstuk 5 (Deelvraag 3). Hoofdstuk 6 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 7 (Deelvraag 5). Hoofdstuk 8 kijkt vooruit naar toekomstige gevaren, uitdagingen en oplossingen (Deelvraag 6). Het PWS wordt afgesloten met een overkoepelende Discussie (Hoofdstuk 9), een Conclusie waarin de hoofdvraag wordt beantwoord (Hoofdstuk 10), eventuele Aanbevelingen (Hoofdstuk 11), een persoonlijke Reflectie (Hoofdstuk 12), een kritische Foutanalyse (Hoofdstuk 13), suggesties voor Vervolgonderzoek (Hoofdstuk 14), en ten slotte de volledige Literatuurlijst.

## Hoofdstuk 2

# Methode van Onderzoek

### 2.1 Type Onderzoek

Dit profielwerkstuk is opgezet als een uitgebreide literatuurstudie. Dit houdt in dat het onderzoek primair gebaseerd is op het systematisch verzamelen, analyseren, kritisch evalueren en synthetiseren van informatie uit bestaande, gepubliceerde bronnen. Er is geen sprake van eigen experimenteel onderzoek, enquêtes of interviews. 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. 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.

### 2.2 Bronnen

Om een betrouwbaar en veelzijdig beeld te verkrijgen, is gebruik gemaakt van een diversiteit aan bronnen, die kritisch zijn geselecteerd op basis van autoriteit, actualiteit, objectiviteit en relevantie voor de onderzoeksvragen. De voornaamste categorieën bronnen zijn:

- **Wetenschappelijke publicaties:** Peer-reviewed artikelen, systematische reviews en meta-analyses uit gerenommeerde wetenschappelijke tijdschriften. Deze zijn voornamelijk gevonden via academische databases zoals PubMed Central (PMC), Google Scholar, en specifieke uitgeversplatforms (bijv. Frontiers, Elsevier ScienceDirect, SpringerLink). Deze bronnen vormen de ruggengraat voor de farmacologische, chemische en epidemiologische informatie.
- **Rapporten en data van (inter)nationale gezondheidsorganisaties:** Officiële publicaties, factsheets, statistieken en richtlijnen van instanties zoals de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), het United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), het European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), en voor de Nederlandse context (hoewel minder prominent in de gebruikte bronnen) het Trimbos-instituut. Deze leveren cruciale data over prevalentie, mortaliteit, beleid en preventie.
- **Betrouwbare online naslagwerken en databases:** Specialistische databases zoals PubChem (voor chemische informatie), de IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology (voor receptordata), en gerenommeerde online encyclopedieën zoals Wikipedia (voornamelijk gebruikt voor initiële oriëntatie en het vinden van primaire bronnen, niet als eindbron voor feiten).
- **Journalistieke bronnen en analyses:** Artikelen en achtergrondstukken uit kwaliteitsmedia (bijv. Healthline, The Brookings Institution) en boeken van onderzoeksjournalisten

(zoals Beth Macy's *Dopesick*) die context en analyse bieden, met name rond de maatschappelijke en historische aspecten van de crisis.

- **Audiovisueel materiaal:** De Disney+/Hulu-miniserie “Dopesick” is geanalyseerd als een culturele representatie van de opioïden crisis en vergeleken met feitelijke verslagen om de accuraatheid en impact ervan te beoordelen.
- **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.

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

### 2.3 Zoekstrategie

Het zoekproces is iteratief uitgevoerd. Begonnen is met brede Nederlandstalige en Engelstalige zoektermen zoals “opioïden”, “pijnstillend”, “opioid pharmacology”, “opioid crisis”, “OxyContin”. Vervolgens zijn specifiekere termen gebruikt die verband houden met de deelvragen, zoals “opioid receptor mechanism”, “opioid metabolism CYP”, “opioid tolerance dependence addiction”, “opioid overdose naloxone”, “Purdue Pharma marketing OxyContin”, “fentanyl overdose statistics”, “opioid prescribing guidelines CDC”, “Dopesick true story accuracy”, “opioid prevention strategies”, “MAT opioid use disorder”, “global opioid consumption disparities”. Er is gezocht in de eerder genoemde databases en via algemene zoekmachines (Google, Google Scholar). De sneeuwbal-methode is ook toegepast, waarbij referentielijsten van relevante artikelen werden gescand op verdere bruikbare bronnen. 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.

### 2.4 Verwerking en Analyse

De verzamelde informatie uit de geselecteerde bronnen is zorgvuldig gelezen, geëxtraheerd en georganiseerd per deelvraag. Belangrijke feiten, definities, statistieken en argumenten zijn genoteerd, waarbij steeds de bron werd vermeld. 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. De informatie is gesynthetiseerd tot een lopend en coherent verhaal, waarbij getracht is een evenwichtig beeld te geven van de complexe problematiek. Statistische gegevens zijn waar mogelijk en relevant in tabellen gevisualiseerd. Directe citaten zijn spaarzaam gebruikt en altijd voorzien van een bronvermelding. 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.

## Hoofdstuk 3

# Wat zijn Opioïden? Classificatie en Medisch Gebruik

*Deelvraag 1: Wat zijn opioïden 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

Opioïden 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 opioïdreceptoren. 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. 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. De term “opioïde” is een overkoepelende term die alle stoffen omvat die op deze receptoren werken, ongeacht hun oorsprong. 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) (González-Ramírez & Castañeda-Hernández, 2020). Zelfs het lichaamseigen systeem van pijnmodulatie maakt gebruik van endogene opioïde peptiden.

Het gebruik van opium, het ingedroogde melksap van de opiumpapaver, voor medicinale en recreatieve doeleinden heeft een lange geschiedenis die duizenden jaren teruggaat, met bewijs voor de cultivatie van de papaver rond 3000 v.Chr. in Mesopotamië. Echter, de moderne wetenschappelijke studie en toepassing van opioïden begon pas echt met de isolatie van de belangrijkste actieve alkaloïde uit opium, morfine, door de Duitse apotheker Friedrich Sertürner in 1806. Dit markeerde een keerpunt, omdat het voor het eerst mogelijk werd om een pure, gestandaardiseerde dosis van de actieve stof toe te dienen (González-Ramírez & Castañeda-Hernández, 2020). 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.

### 3.2 Classificatie

Op basis van hun oorsprong en syntheseroute kunnen opioïden grofweg in drie hoofdcategorieën worden ingedeeld (González-Ramírez & Castañeda-Hernández, 2020):

- **Natuurlijke opiaten:** Dit zijn alkaloiden die direct geïsoleerd worden uit het ruwe opium.

De term “opiaat” wordt soms specifiek gebruikt voor deze natuurlijke derivaten. De belangrijkste voorbeelden zijn **morfine**, de gouden standaard waartegen andere opioiden vaak worden vergeleken, en **codeïne**, dat aanzienlijk minder potent is dan morfine en ook als hoestonderdrukker wordt gebruikt. Andere natuurlijke opiaten zoals thebaïne en papaverine hebben zelf weinig pijnstillende werking maar dienen als precursor voor semi-synthetische opioiden.

- **Semi-synthetische opioiden:** Deze worden geproduceerd door chemische modificatie van natuurlijke opiaten, meestal morfine, codeïne of thebaïne. Door specifieke functionele groepen aan het molecuul te veranderen, kunnen farmacologische eigenschappen zoals potentie, werkingsduur, biologische beschikbaarheid of het bijwerkingenprofiel worden aangepast. Bekende voorbeelden zijn:
  - **Heroïne (diacetylmorfine):** Gesynthetiseerd uit morfine, zeer potent en snelwerkend, maar primair bekend als illegale drug vanwege het hoge verslavingspotentieel.
  - **Oxycodon:** Gesynthetiseerd uit thebaïne, vergelijkbaar in potentie met morfine, centraal in de recente opioidencrisis (OxyContin).
  - **Hydrocodon:** Gesynthetiseerd uit codeïne of thebaïne, vaak gecombineerd met paracetamol (Vicodin), eveneens veel voorgeschreven en misbruikt in de VS.
  - **Buprenorfine:** Een partiële agonist met een complexe farmacologie, gebruikt voor zowel pijnstilling als de behandeling van opioidverslaving.
  - Andere voorbeelden zijn hydromorfon, oxymorfon en nalbufine.
- **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. Voorbeelden zijn:
  - **Fentanyl:** Een zeer potente synthetische opioïde (50-100 keer sterker dan morfine), oorspronkelijk ontwikkeld voor anesthesie en ernstige (kanker)pijn, maar nu berucht vanwege de rol van illegaal geproduceerd fentanyl in de overdosiscrisis. Er bestaan vele analogen van fentanyl met nog hogere potenties (bv. carfentanil, sufentanil).
  - **Methadon:** Een langwerkende synthetische opioïde, veel gebruikt in de onderhoudsbehandeling van opioidverslaving (MAT), maar ook voor pijnstilling.
  - **Tramadol:** Een zwakker werkende synthetische opioïde met een additioneel mechanisme via heropname-remming van serotonine en noradrenaline. Het werd lange tijd als relatief veilig beschouwd, maar ook hier zijn risico's op afhankelijkheid en misbruik.
  - **Pethidine (Meperidine):** Een van de eerste synthetische opioiden, maar tegenwoordig minder gebruikt vanwege een toxische metaboliet (norpethidine) en kortere werkingsduur.
  - **Loperamide:** Een synthetische opioïde die de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert en daarom primair wordt gebruikt tegen diarree, door de effecten op opioidreceptoren in de darm.

Naast deze exogene (van buitenaf toegediende) opioiden produceert het lichaam ook zijn eigen **endogene opioïde peptiden**, zoals endorfines, enkefalines en dynorfines. Deze neurotransmitters binden aan dezelfde opioidreceptoren en spelen een rol in de natuurlijke pijnmodulatie, stressrespons, stemmingsregulatie en het beloningssysteem (Pathan & Williams, 2024).

### 3.3 Medische Toepassingen

De primaire medische toepassing van opioiden is de behandeling van matige tot ernstige pijn. De specifieke indicaties kunnen echter variëren afhankelijk van het type pijn, de ernst, de verwachte duur en de individuele patiëntkenmerken:

- **Acute Pijn:** Dit is de meest geaccepteerde en minst controversiële indicatie. Opioiden worden vaak ingezet voor de kortdurende behandeling van significante acute pijn, zoals:
  - Postoperatieve pijn na chirurgische ingrepen.
  - Pijn als gevolg van ernstige verwondingen of trauma (bv. botbreuken, brandwonden).
  - Pijn bij bepaalde acute medische aandoeningen, zoals een hartinfarct, nierstenen of sikkcelcrisis.
  - Pijn tijdens de bevalling (bv. pethidine, remifentanil).

Het doel is hier om de pijn snel en effectief te onderdrukken gedurende de herstelperiode, waarna de opioiden weer worden afgebouwd.

- **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). Opioiden vormen hierbij een hoeksteen van de behandeling volgens de pijnladder van de WHO en zijn vaak essentieel om een acceptabele kwaliteit van leven te behouden. Langdurig gebruik is hier doorgaans gerechtvaardigd en noodzakelijk.
- **Chronische Pijn zonder Kanker (Chronische Niet-maligne Pijn):** Het gebruik van opioiden 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. Hoewel opioiden aanvankelijk ook voor deze indicaties ruim werden voorgeschreven (mede onder invloed van de marketing van middelen als OxyContin), is de effectiviteit op lange termijn voor veel van deze aandoeningen beperkt en vaak niet superieur aan niet-opioïde behandelingen. Bovendien wegen de risico's op bijwerkingen, tolerantie, hyperalgesie (verergering van pijn door opioiden) en vooral verslaving hier vaak zwaarder (Hooten, 2021). Huidige richtlijnen adviseren dan ook grote terughoudendheid en het prioriteren van niet-farmacologische en niet-opioïde farmacologische opties. 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).
- **Palliatieve Zorg en Pijn aan het Levenseinde:** Bij patiënten met een terminale ziekte en een beperkte levensverwachting zijn opioiden van onschatbare waarde voor het verlichten van pijn en kortademigheid (dyspneu), en het verbeteren van de kwaliteit van het sterven. De focus ligt hier primair op comfort, en zorgen over verslaving of tolerantie zijn doorgaans van ondergeschikt belang.
- **Andere Specifieke Toepassingen:**
  - **Anesthesie:** Zeer potente, kortwerkende opioiden zoals fentanyl, sufentanil en remifentanil worden routinematig gebruikt als onderdeel van algemene anesthesie tijdens operaties, vanwege hun sterke pijnstillende en sederende effecten.
  - **Behandeling van Opioidverslaving:** Methadon en buprenorfine worden ingezet in Medication-Assisted Treatment (MAT) programma's om ontwenningsverschijnselen te onderdrukken, de zucht naar illegale opioiden te verminderen en patiënten te stabiliseren (Gupta e.a., 2010).

- **Hoestonderdrukking (Antitussief):** Met name codeïne en noscapine (een ander opiumalkaloïde) hebben een dempend effect op het hoestcentrum in de hersenen, 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.
- **Behandeling van Diarree:** Loperamide (Imodium®) is een opioïde die selectief werkt op receptoren in de darmwand, waardoor de darmmotiliteit sterk wordt geremd. Omdat het de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert, heeft het geen centrale effecten zoals pijnstilling of euforie bij normale doseringen (Gupta e.a., 2010).

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.



## 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. Deze receptoren functioneren als de “sloten” waar de opioïdmoleculen (de “sleutels”) op passen. 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”, z.d.; Pathan & Williams, 2024; Trescot e.a., 2008):

- **Mu ( $\mu$ )-receptor:** Dit is de belangrijkste receptor voor de pijnstillende effecten van de meeste klinisch gebruikte opioïden, zoals morfine, fentanyl en oxycodon. Activatie van de  $\mu$ -receptor leidt tot krachtige analgesie, zowel op spinaal niveau (in het ruggenmerg) als supraspinaal (in de hersenen). Echter, deze receptor is ook verantwoordelijk voor veel van de problematische effecten van opioïden, waaronder:
  - Euforie: Het plezierige, soms roesachtige gevoel dat kan bijdragen aan misbruik en verslaving.
  - Ademhalingsdepressie: Onderdrukking van het ademhalingscentrum in de hersenstam, de primaire oorzaak van overlijden bij een overdosis.
  - Sedatie en sufheid.
  - Mioïsis: Vernauwing van de pupillen.
  - Verminderde gastro-intestinale motiliteit: Dit leidt tot constipatie, een zeer frequente en hinderlijke bijwerking.
  - Fysieke afhankelijkheid: Het ontstaan van ontwenningsverschijnselen bij staken van het middel.

Er worden subtypes van de  $\mu$ -receptor (bv.  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ) verondersteld, die mogelijk selectief verschillende effecten mediëren, 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. Echter, stimulatie van deze receptor is ook geassocieerd met effecten die over het algemeen als onprettig worden ervaren, zoals:

- Dysforie: Een gevoel van onrust, angst of onbehagen.
- Sedatie.
- Psychotomimetische effecten: Hallucinaties of depersonalisatie (vervreemding van zichzelf).
- Verminderde darmmotiliteit.

Endogene dynorfinen zijn de belangrijkste natuurlijke liganden voor de  $\kappa$ -receptor. Sommige opioïden hebben gemengde agonist/antagonist profielen, waarbij ze bijvoorbeeld de  $\mu$ -receptor blokkeren en de  $\kappa$ -receptor stimuleren (bv. nalbufine).

- **Delta ( $\delta$ )-receptor:** De rol van de  $\delta$ -receptor is complexer en minder goed begrepen dan die van de  $\mu$ - en  $\kappa$ -receptoren. Activatie lijkt bij te dragen aan analgesie, vooral in combinatie met  $\mu$ -receptor activatie. Daarnaast wordt de  $\delta$ -receptor in verband gebracht met:
  - Stemningsregulatie (mogelijk antidepressieve effecten).
  - Cardiovasculaire effecten.
  - Mogelijk een rol in de modulatie van tolerantie voor  $\mu$ -receptor agonisten.

Endogene enkefalines zijn de primaire natuurlijke liganden voor de  $\delta$ -receptor.

Naast deze drie klassieke receptoren wordt soms nog een vierde receptor genoemd, de Nociceptin/Orphanin FQ (NOP) receptor (ook bekend als ORL-1). Hoewel structureel verwant aan de andere opioïdreceptoren, bindt deze geen klassieke opioïden en heeft een ander endogeen ligand (nociceptine). 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. Men onderscheidt:

- **Volledige agonisten:** Binden aan de receptor en produceren een maximaal effect (bv. morfine, fentanyl op de  $\mu$ -receptor).
- **Partiële agonisten:** Binden aan de receptor maar produceren een submaximaal effect, zelfs bij volledige receptorbezetting. Ze kunnen ook werken als antagonist in aanwezigheid van een volledige agonist (bv. buprenorfine op de  $\mu$ -receptor).
- **Antagonisten:** Binden aan de receptor maar produceren geen effect; ze blokkeren de werking van agonisten (bv. naloxon, naltrexon).
- **Gemengde agonist-antagonisten:** Agonist op één type receptor en antagonist op een ander type (bv. pentazocine:  $\kappa$ -agonist, zwakke  $\mu$ -antagonist).

Deze verschillende profielen verklaren de variaties in effectiviteit en bijwerkingen tussen de diverse opioïden.

## 4.2 Cellulaire Mechanismen

De opioïdreceptoren behoren tot de grote familie van G-proteïnegekoppelde receptoren (GPCRs). Dit zijn transmembraaneiwitten die na binding van een ligand (zoals een opioïde) een signaal doorgeven aan de binnenkant van de cel via interactie met G-proteïnen. Opioidreceptoren koppelen voornamelijk aan inhibitoire G-proteïnen van het type  $G_i/G_o$  (Gupta e.a., 2010; Pathan & Williams, 2024). 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:

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

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.

## 4.3 Farmacokinetiek (ADME)

Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet met een geneesmiddel: absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME). 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.

### 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:

- **Oraal:** Veel opioïden (bv. morfine, oxycodon, codeïne, tramadol) zijn beschikbaar als tabletten of capsules. De absorptie vanuit het maag-darmkanaal kan variëren. 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. 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%) vergeleken met morfine (20-40%) (González-Ramírez & Castañeda-Hernández, 2020; "Oxycodone", z.d.). 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.
- **Injectie (Intraveneus, Intramusculair, Subcutaan):** Intraveneuze (IV) toediening leidt tot de snelste en meest volledige (100

- **Transdermaal:** Sommige lipofiele (vetoplosbare) opioiden, zoals fentanyl en buprenorfine, kunnen via pleisters door de huid worden opgenomen voor een langdurige, continue afgifte. Dit is vooral nuttig bij chronische, stabiele pijn.
- **Overige routes:** Opioiden kunnen ook rectaal (zetpillen), transmucosaal (bv. fentanyl lolly's of neusspray voor doorbraakpijn), of intrathecaal/epiduraal (direct in de vloeistof rond het ruggenmerg) worden toegediend.

De lipofiliteit van een opioïde beïnvloedt ook hoe snel het de bloed-hersenbarrière kan passeren om zijn centrale effecten uit te oefenen. 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", z.d.).

### 4.3.2 Distributie

Eenmaal in de bloedbaan worden opioiden door het lichaam verspreid en binden ze zich in verschillende mate aan plasma-eiwitten en weefsels. 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. De mate waarin dit gebeurt, hangt af van factoren als lipofiliteit, molecuulgrootte en de aanwezigheid van transportsystemen (zoals P-glycoproteïne, dat sommige opioiden actief de hersenen uitpomp).

### 4.3.3 Metabolisme (Afbraak)

Het metabolisme, voornamelijk in de lever, is het proces waarbij opioiden chemisch worden omgezet, meestal in meer wateroplosbare verbindingen (metabolieten) die gemakkelijker kunnen worden uitgescheiden. Twee belangrijke routes zijn betrokken:

- **Fase I Reacties (Cytochroom P450 systeem):** Dit zijn vaak oxidatie-, reductie- of hydrolysereacties, gekatalyseerd door enzymen van het CYP450-systeem. Verschillende CYP-iso-enzymen zijn betrokken bij het metabolisme van specifieke opioiden. Bijvoorbeeld:
  - *CYP2D6*: Is cruciaal voor de omzetting van codeïne naar het actieve morfine, en van hydrocodon naar hydromorfon. Het metaboliseert ook oxycodon deels naar het actieve oxymorfon en tramadol naar zijn actievere O-desmethylnmetaboliet (Samer e.a., 2019). Er bestaat aanzienlijke genetische variabiliteit (polymorfisme) in de activiteit van CYP2D6. Mensen die 'poor metabolizers' zijn, zullen weinig effect ervaren van codeïne, terwijl 'ultrarapid metabolizers' juist een verhoogd risico op toxiciteit hebben.
  - *CYP3A4/5*: Is betrokken bij het metabolisme van vele opioiden, waaronder fentanyl (naar inactief norfentanyl), oxycodon (naar minder actief noroxycodon), methadon en buprenorfine (Labroo e.a., 1997; Samer e.a., 2019). De activiteit van CYP3A4 kan beïnvloed worden door vele andere geneesmiddelen (geneesmiddelinteracties), wat kan leiden tot veranderde opioïdconcentraties.
- **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). 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).

Het is belangrijk op te merken dat sommige metabolieten zelf ook farmacologisch actief kunnen zijn:

- **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).
- **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).
- **Oxymorfon:** Een actieve, potente metaboliet van oxycodon, gevormd via CYP2D6 (Samer e.a., 2019).
- **Heroïne:** Wordt in het lichaam snel omgezet tot 6-monoacetylmorfine (6-MAM) en vervolgens morfine. Zowel 6-MAM als morfine zijn zeer actief en dragen bij aan de effecten van heroïne (Gupta e.a., 2010).

Variaties in metabolisme door genetische factoren, leeftijd, leverfunctie en geneesmiddelinteracties kunnen leiden tot significante verschillen in de respons op opioïden tussen individuen.

#### 4.3.4 Excretie (Uitscheiding)

De opioïden en hun metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden in de urine. Een klein deel kan ook via de gal en de feces worden uitgescheiden. 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. De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), de 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).

### 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. 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", z.d.).

Enkele cruciale structurele elementen voor de binding aan met name de  $\mu$ -receptor zijn geïdentificeerd ("Opioid receptors", z.d.; Shang e.a., 2020):

- **Een basisch stikstofatoom:** Meestal onderdeel van een piperidinering (zoals in morfine en fentanyl) of een vergelijkbare structuur. Bij fysiologische pH is dit stikstofatoom geprotoneerd (positief geladen) en vormt het een ionische interactie met een negatief geladen residu (aspartaat) in de receptor.
- **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.
- **Een fenolische hydroxylgroep (-OH):** Aanwezig in morfine (op positie 3) en veel andere opioïden. Deze groep kan waterstofbruggen vormen met de receptor en is belangrijk voor de affiniteit. 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. Acetylering (zoals in heroïne) verhoogt juist de lipofiliteit en passage door de bloed-hersenbarrière.

- **Specifieke ruimtelijke configuratie (Stereochemie):** Opioiden zijn chirale moleculen, wat betekent dat ze in verschillende spiegelbeeldvormen (enantiomeren) kunnen voorkomen. Alleen één specifieke enantiomeer van morfine (de (-)-vorm met de configuratie 5R,6S,9R,13S,14R) is farmacologisch actief (“Morphine Chemistry”, 2019). De rigide structuur van morfine zorgt ervoor dat de essentiële groepen in de juiste driedimensionale oriëntatie staan om optimaal aan de receptor te binden.

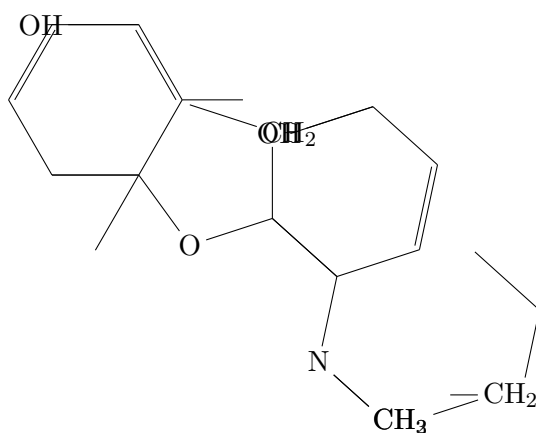
Kleine modificaties aan de morfinestructuur kunnen de farmacologische eigenschappen drastisch veranderen:

- 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.
- 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”, z.d.).
- 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.

Synthetische opioiden zoals fentanyl ( $C_{22}H_{28}N_2O$ ), behorend tot de 4-anilidopiperidine klasse, hebben een significant andere basisstructuur dan morfine, maar bevatten wel de essentiële elementen (geprotoneerd stikstof, fenylgroep) in een conformatie die een zeer hoge affiniteit voor de  $\mu$ -receptor mogelijk maakt (“Fentanyl”, z.d.). De hoge lipofiliteit van fentanyl draagt bij aan zijn potentie en snelle werking.

#### 4.4.1 Structuurformules (Voorbeelden met Chemfig)

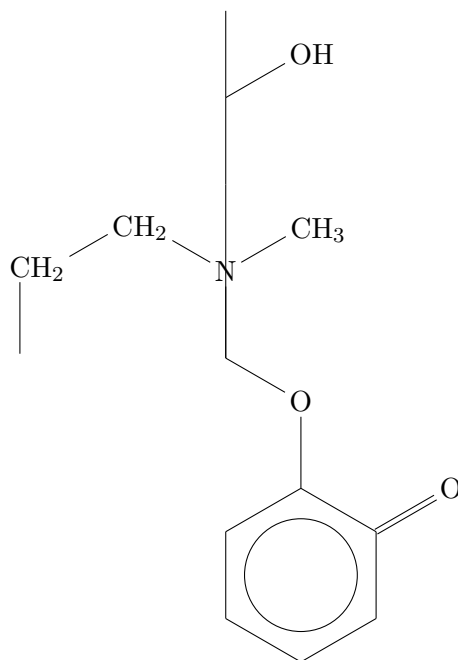
Het visualiseren van deze complexe structuren helpt bij het begrijpen van de structurele verschillen en overeenkomsten. Hieronder pogingen tot weergave met het ‘chemfig’ package.



**Figuur 4.1:** Poging tot structuurformule van Morfine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ). Chemfig is complex voor deze structuur.

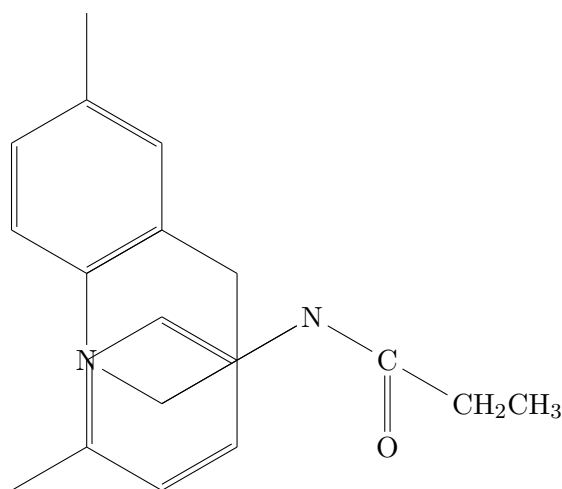
**Morfine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ):**

**Oxycodon ( $C_{18}H_{21}NO_4$ ):** Structureel afgeleid van thebaïne, verwant aan morfine maar met een C14-hydroxylgroep en een C6-ketongroep (“Oxycodone”, z.d.).



**Figuur 4.2:** Conceptuele weergave van de ringstructuur van Oxycodon ( $C_{18}H_{21}NO_4$ ). Exacte tekening is complex.

**Fentanyl ( $C_{22}H_{28}N_2O$ ):** Een representant van de 4-anilidopiperidine klasse (“Fentanyl”, z.d.). Deze structuren illustreren de diversiteit, maar ook de onderliggende principes van moleculaire



**Figuur 4.3:** Structuurformule van Fentanyl ( $C_{22}H_{28}N_2O$ ).

interactie met de opioïdreceptoren. Het begrijpen van deze structuur-activiteitsrelaties is cruciaal voor de ontwikkeling van nieuwe, potentieel veiligere analgetica.

## 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 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 (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 opioïden een aanzienlijk aantal risico's en potentiële gevaren met zich mee, variërend van hinderlijke bijwerkingen tot levensbedreigende complicaties. Deze risico's zijn inherent aan hun farmacologische werking op het centrale zenuwstelsel en andere orgaansystemen.

### 5.1 Veelvoorkomende Bijwerkingen

Veel patiënten die opioïden gebruiken, ervaren bijwerkingen, vooral aan het begin van de behandeling of bij dosisverhogingen. Sommige bijwerkingen verminderen na verloop van tijd (tolerantie), terwijl andere hardnekkig kunnen zijn. De meest voorkomende zijn (Gupta e.a., 2010; "Opioids", 2023):

- **Centraal Zenuwstelsel:**

- Sufheid, slaperigheid (sedatie): Kan het reactievermogen beïnvloeden (bv. bij autorijden).
- Duizeligheid en licht gevoel in het hoofd.
- Verwardheid, concentratieproblemen, verminderd cognitief functioneren.
- Misselijkheid en braken: Veroorzaakt door directe stimulatie van de chemoreceptor trigger zone in de hersenstam. Treedt vaak tolerantie voor op.
- Stemmingsveranderingen: Soms euforie (wat bijdraagt aan misbruikpotentieel), soms dysforie (onprettig gevoel).

- **Maag-darmkanaal:**

- Constipatie: Zeer frequent en vaak persisterend (weinig tolerantieontwikkeling). Veroorzaakt door verminderde darmperistaltiek en verhoogde waterabsorptie. Vereist vaak preventieve maatregelen (laxeermiddelen).
- Droge mond (xerostomie).

- **Huid:**



- Jeuk (pruritus): Met name bij morfine en verwante stoffen, mogelijk door histamine-vrijzetting of centrale mechanismen.
- Zweten (diaforese).
- **Overige:**
  - Urineretentie: Moeite met plassen.
  - Mioisis: Pupilvernauwing (kenmerkend voor opioïdgebruik).

De ernst en het voorkomen van deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en kunnen per individu en per type opioïde verschillen.

## 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 & George, 2002). Het lichaam adapteert aan de constante aanwezigheid van het middel. Dit betekent dat de initiële dosis pijnstilling na verloop van tijd minder effectief wordt, wat kan leiden tot de noodzaak van dosisverhoging. 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. 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. Snelle dosisreductie of staken bij een tolerant individu leidt tot ontwenningssyndromen.

## 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. Het is een direct gevolg van de veranderingen die opioïden teweegbrengen in neurotransmittersystemen en receptorpopulaties. 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 ontwenningssyndroom op. Symptomen van opioïdontwenning omvatten (Cicero e.a., 2017):

- Vroege symptomen: Gapen, tranende ogen, loopneus, zweten, angst, rusteloosheid, prikkelbaarheid, spierpijn.
- Latere/hevigere symptomen: Kippenvel (pilo-erectie), verwijde pupillen (mydriasis), misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, slapeloosheid, verhoogde hartslag en bloeddruk, koude rillingen afgewisseld met opvliegers.

De intensiteit en duur van het ontwenningssyndroom hangen af van het specifieke opioïde (halfwaardetijd), de gebruikte dosis en de duur van het gebruik. Hoewel fysiek zeer oncomfortabel en psychisch belastend, is opioïdontwenning zelden direct levensbedreigend (in tegenstelling tot ontwenning van alcohol of barbituraten). De angst voor deze ontwenningssyndromen 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). Net als tolerantie is fysieke afhankelijkheid een voorspelbaar fysiologisch gevolg van chronisch gebruik en niet per definitie hetzelfde als verslaving. Patiënten die opioïden correct gebruiken voor pijn kunnen fysiek afhankelijk worden zonder verslaafd te zijn.

## 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, 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). Het gaat verder dan fysieke afhankelijkheid en tolerantie en omvat een combinatie van gedragsmatige, cognitieve en fysiologische symptomen. Kernkenmerken van OUD zijn:

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

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). Hoewel de claim van Purdue Pharma over <1% verslavingsrisico onjuist was, varieert het daadwerkelijke risico. Studies suggereren dat bij langdurig gebruik voor chronische pijn, afhankelijk van de definitie en populatie, een significant percentage (mogelijk tot 1 op 4 volgens (Gupta e.a., 2010), hoewel andere studies lagere percentages rond 8-12% noemen) OUD kan ontwikkelen. Echter, het risico op OUD specifiek door \*medisch voorgeschreven\* opioïden voor acute of kankerpijn, bij correct gebruik en monitoring, wordt over het algemeen lager ingeschat (mogelijk <3% volgens (Hooten, 2021)), 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. De primaire doodsoorzaak bij een opioïdoverdosis is **ademhalingsdepressie** (Gupta e.a., 2010; World Health Organization, 2023). 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. Bij een overdosis wordt de ademhaling steeds langzamer en oppervlakkiger (bradypneu), wat kan leiden tot een ademstilstand (apneu). Dit resulteert in een ernstig zuurstoftekort in het bloed (hypoxemie) en de weefsels (hypoxie). 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. Teken van een opioïdoverdosis zijn onder meer:

- Bewustzijnsverlies of extreme sufheid (niet wekbaar).

- Langzame, oppervlakkige ademhaling, of gestopte ademhaling.
- Kleine pupillen (miois), hoewel deze bij ernstige hypoxie juist weer kunnen verwijden.
- Blauwe of grauwe verkleuring van lippen en nagelbedden (cyanose).
- Slappe spieren, klamme huid.
- Snurkende of rochelende ademgeluiden.

Het risico op een overdosis is significant verhoogd in bepaalde situaties:

- Gebruik van hoge doses opioïden.
- Gebruik van bijzonder potente opioïden zoals fentanyl of zijn analogen, vaak onbewust wanneer deze zijn toegevoegd aan andere drugs.
- Combinatiegebruik met andere dempende middelen (zie sectie 5.6).
- Intraveneus gebruik (snelle, hoge piekconcentratie).
- Verminderde tolerantie, bijvoorbeeld na een periode van abstinentie (detoxificatie, detentie).
- Aanwezigheid van onderliggende aandoeningen zoals COPD, slaapapneu, of lever-/nierfunctiestoornissen.

Gelukkig bestaat er een effectief antidotum: **naloxon**. Naloxon is een pure opioïde antagonist met een hoge affiniteit voor de  $\mu$ -receptor. Het verdringt de opioïden van de receptor en heft zo de ademhalingsdepressie en andere effecten snel op. Naloxon kan intraveneus, intramusculair of via een neusspray worden toegediend en is een levensreddende interventie. Het breed beschikbaar maken van naloxon voor omstanders en risicogroepen is een belangrijke strategie in de aanpak van de overdosiscrisis (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b).

## 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.

- **Opioïden + Alcohol:** Zowel opioïden als alcohol zijn krachtige dempers van het centrale zenuwstelsel (CZS). Gelijktijdig gebruik leidt tot een synergistisch effect, wat betekent dat de gecombineerde dempende werking groter is dan de som van de afzonderlijke effecten. Dit resulteert in versterkte sedatie, verminderde coördinatie, verwardheid en, het allerbelangrijkste, een significant verhoogd risico op ernstige ademhalingsdepressie en overlijden (Gupta e.a., 2010; Thakkar e.a., 2021). 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. Net als alcohol zijn het CZS-dempers die de ademhaling kunnen onderdrukken. De combinatie van opioïden en benzodiazepines is bijzonder gevaarlijk en is betrokken bij een groot percentage van de fatale overdoses. Richtlijnen adviseren sterk om deze combinatie te vermijden of alleen onder strikt toezicht en met grote voorzichtigheid toe te passen. 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. Het gevaar hier ligt in de potentiële **levertoxiciteit** van paracetamol. 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). Overdosering van paracetamol kan leiden tot ernstige, soms fatale lever schade. 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 (Gupta e.a., 2010; “Oxycodone And Acetaminophen (Oral Route)”, 2024).
- **Opioïden + Andere Geneesmiddelen (CYP Interacties):** Zoals besproken bij metabolisme, worden veel opioïden afgebroken door CYP-enzymen (vooral CYP3A4 en CYP2D6). Andere geneesmiddelen kunnen de activiteit van deze enzymen remmen of juist induceren. Remmers (bv. bepaalde antischimmelmiddelen, antibiotica, antidepressiva, grapefruitsap) kunnen de afbraak van opioïden vertragen, wat leidt tot hogere concentraties en een verhoogd risico op toxiciteit. 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:

- **Endocriene Stoornissen:** Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-gonade-as onderdrukken, wat leidt tot verlaagde niveaus van geslachtshormonen (testosteron bij mannen, oestrogeen bij vrouwen). Dit kan resulteren in symptomen als verminderd libido, erectiestoornissen, onregelmatige menstruatie, onvruchtbaarheid en vermoeidheid. Ook kunnen prolactine- en groeihormoonniveaus veranderen (Brennan, 2013).
- **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).
- **Immuunsysteem:** Sommige studies suggereren dat opioïden het immuunsysteem kunnen onderdrukken, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen (Benyamin e.a., 2008).
- **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).
- **Slaapstoornissen:** Opioïden kunnen de slaaparchitectuur verstoren en het risico op centrale slaapapneu verhogen (Benyamin e.a., 2008).
- **Gastro-intestinale Problemen:** Chronische constipatie (Opioid-Induced Bowel Dysfunction - OIBD) is een zeer vaak voorkomend en persisterend probleem (Benyamin e.a., 2008).
- **Hyperalgesie:** Een paradoxaal effect waarbij langdurig opioïdengebruik leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor pijn. 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).
- **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, abcessen en endocarditis (Gupta e.a., 2010).

Deze lange termijn effecten benadrukken de noodzaak om de indicatie voor chronisch opioïdengebruik zorgvuldig af te wegen en patiënten nauwgezet te monitoren.

## 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. 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.

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

#### 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. 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. Oxycodon zelf was geen nieuw middel, maar de combinatie van een relatief potente opioïde in een hooggedoseerde tablet met een vermeend langdurige werking was dat wel (Centers for Disease Control and Prevention, 2024c; Cronkleton, 2021).

#### 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. 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. Deze claim, gebaseerd op dubieuze interpretaties van bestaande studies en een kort briefje aan de redactie van een medisch tijdschrift, bleek later grotendeels ongefundeerd en misleidend (Cronkleton, 2021; Office of Public Affairs, 2020). 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.

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.

### 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. Invloedrijke pijnexperts en patiëntenorganisaties (soms financieel ondersteund door farmaceutische bedrijven) 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. 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). 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. Het totale aantal opioïdenrecepten in de VS steeg van ongeveer 76 miljoen in 1991 tot 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, 2024c; Cronkleton, 2021).

### 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. Door de tabletten te pletten tot poeder kon het middel worden gesnoven of opgelost in water en geïnjecteerd. 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. 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 (Cicero e.a., 2017). Dit maakte het middel bijzonder aantrekkelijk voor misbruik en droeg bij aan de snelle ontwikkeling van tolerantie en verslaving.

### 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. Deze 'abuse-deterrent formulation' (ADF) was ontworpen om het pletten en oplossen van de tablet te bemoeilijken (Cronkleton, 2021). Hoewel deze herformulering het misbruik van OxyContin via snuiven of injecteren inderdaad bemoeilijkte, had het een onbedoeld en tragisch neveneffect. 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. Ze stapten massaal over op heroïne, dat vaak goedkoper en gemakkelijker verkrijgbaar was op de illegale markt. 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, 2024c). Het aantal mensen dat aangaf recent heroïne te hebben gebruikt, verdubbelde bijna tussen 2005 (ongeveer 380.000) en 2012 (ongeveer 670.000) (Cronkleton, 2021). 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, 2024c).

## 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:

### 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. Dit komt neer op ongeveer 230 pillen per Amerikaan over die periode (Wikipedia contributors, 2024b). Grote farmaceutische distributeurs zoals McKesson, Walgreens, Cardinal Health en AmerisourceBergen waren verantwoordelijk voor het leeuwendeel van deze distributie (samen 57 miljard pillen), terwijl fabrikanten zoals SpecGx (onderdeel van Mallinckrodt), Actavis Pharma, en Par Pharmaceutical (onderdeel van Endo) de meeste pillen produceerden (samen 67 miljard) (Wikipedia contributors, 2024b).

### 6.2.2 Regionale Dispariteiten

De crisis trof niet alle delen van het land gelijkmatig. 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. De per capita distributie van opioïdepillen was het hoogst in staten als West Virginia (gemiddeld 66.5 pillen per persoon per jaar tussen 2006-2012), Kentucky (63.3), South Carolina (60.3), Tennessee (57.7) en Nevada (54.7). Binnen deze staten waren er vaak kleine, landelijke gemeenschappen die buitenproportioneel werden overspoeld met pillen. 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). Deze cijfers illustreren een falend toezicht en een distributiesysteem dat de vraag ver overtrof en misbruik faciliteerde.

### 6.2.3 Overdosis Epidemie

De meest tragische en zichtbare consequentie van de crisis is de exponentiële stijging van het aantal sterfgevallen door overdosis:

- **Globale Impact:** Hoewel de crisis in de VS het meest extreem is, is het een wereldwijd probleem. In 2019 werden wereldwijd ongeveer 600.000 drugsgerelateerde sterfgevallen geschat, waarvan bijna 80% (ongeveer 480.000) gerelateerd was aan opioïdengebruik. Ongeveer 120.000 tot 125.000 van deze doden werden direct toegeschreven aan een opioïdoverdosis (World Health Organization, 2023).
- **Verenigde Staten:** De situatie in de VS is dramatisch. Het aantal jaarlijkse sterfgevallen door drugsoverdosis is sinds 1999 meer dan verviervoudigd. In 2022 bereikte het een recordhoogte van **107.941** doden. Bijna 76% hiervan, oftewel ongeveer **81.806** sterfgevallen, betrof ten minste één opioïde. Dit komt neer op een gemiddelde van bijna 300 Amerikanen die elke dag sterven aan een drugsoverdosis, waarvan het merendeel door opioïden (Centers for Disease Control and Prevention, 2024a; Federal Communications Commission, z.d.).
- **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. 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., 2024). 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. Het aantal sterfgevallen waarbij dergelijke vervalste pillen betrokken waren, verdubbelde meer dan tussen medio 2019 en eind 2021 in 29 Amerikaanse staten en DC (Bron: pws-x.txt).

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

Jaar	Totaal Opioïd Doden	Prescriptie*	Heroïne	Synthetisch** (vnl. Fentanyl)
1999	8.048	3.442	1.960	730 / 352
2010	21.089	16.651	3.036	3.007 / 3.108
2015	33.091	12.727	12.994	9.580
2020	68.630	16.416	13.165	56.516
2022	81.806	14.716	8.041	73.838

Bron: Gebaseerd op data van CDC NCHS Data Briefs 491 & 457 (Ahmad e.a., 2022, 2024). Categorieën kunnen overlappen. \*Natuurlijke & semi-synthetische opioïden (excl. methadon). \*\*Andere synthetische narcotica dan methadon.

#### 6.2.4 Maatschappelijke Kosten

De opioïden crisis heeft een enorme tol geëist van de Amerikaanse samenleving, die veel verder gaat dan de directe gezondheidsgevolgen:

- **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) (of Economic Advisers, 2017).
- **Sociale Ontwrichting:** Families en gemeenschappen worden verscheurd door verslaving en verlies. Er is een toename van het aantal kinderen dat in pleegzorg wordt geplaatst vanwege de verslaving van hun ouders. De crisis heeft ook bijgedragen aan een daling van de gemiddelde levensverwachting in de VS in bepaalde jaren.
- **Druk op Zorgsysteem:** Ziekenhuizen, spoedeisende hulpafdelingen en verslavingszorginstellingen worden overspoeld door patiënten met opioïdgerelateerde problemen, wat leidt tot overbelasting en tekorten.

#### 6.2.5 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:

- **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. Het bedrijf vroeg in 2019 faillissement aan onder druk van duizenden rechtszaken van staten, steden, counties en individuen (Office of Public Affairs, 2020). Al in 2007 hadden het bedrijf en drie topmanagers een schikking van \$634.5 miljoen getroffen voor het misleiden van artsen en patiënten (Cronkleton, 2021). 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 (Cronkleton, 2021).

- **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. Bijvoorbeeld, Johnson & Johnson trof een schikking van \$572 miljoen met de staat Oklahoma in 2019 (Wikipedia contributors, 2024b). Deze schikkingen zijn bedoeld om middelen te genereren voor preventie-, behandelings- en herstelprogramma's in de getroffen gemeenschappen.

## 6.3 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. 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).

### 6.3.1 Basis en Verhaallijnen

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

- 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).
- 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).
- De inspanningen van functionarissen van de Drug Enforcement Administration (DEA) en openbare aanklagers (zoals Rick Mountcastle en Randy Ramseyer) om de misleidende praktijken van Purdue Pharma te onderzoeken en het bedrijf juridisch aan te pakken.

### 6.3.2 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).

- **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.
- **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).

- **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. Het personage van Dr. Finnix is deels geïnspireerd door echte artsen die worstelden met de crisis en soms zelf verslaafd raakten, zoals Dr. Stephen Loyd (Cronkleton, 2021).
- **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.

### 6.3.3 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 (LLP, 2021).
- **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 Yourselves, z.d.). Sommige bronnen gelieerd aan de Sacklers hebben de serie als "fictie" bestempeld, hoewel dit de overweldigende consensus over de kernfeiten niet weerspiegelt.
- **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).

### 6.3.4 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. 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. De serie benadrukt ook de grote barrières die stigma rond verslaving opwerpt voor het zoeken en ontvangen van hulp; een probleem dat nog steeds actueel is, gezien het feit dat slechts een klein percentage (mogelijk rond 12% volgens de serie/boek) van de mensen met een opioïdverslaving daadwerkelijk toegang heeft tot evidence-based behandeling (Cronkleton, 2021).

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

Hoewel de schaal en intensiteit van de crisis in de VS ongekend zijn, 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). 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. 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.

## 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 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. Zij staan in de frontlinie, geconfronteerd met patiënten die lijden aan pijn, terwijl ze tegelijkertijd de poortwachters zijn voor toegang tot deze potentieel gevaarlijke medicijnen. Hun perspectieven, beslissingen en de richtlijnen die hun praktijk sturen, zijn significant geëvolueerd, met name als reactie op de ontvouwende opioïden crisis.

### 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:

- **De Plicht tot Pijnverlichting (Beneficence):** Een kernprincipe van de geneeskunde is het verlichten van lijden. Pijn kan een enorme impact hebben op de kwaliteit van leven van een patiënt, en artsen voelen de verantwoordelijkheid om effectieve pijnstilling te bieden. Voor matige tot ernstige acute pijn, kankerpijn en pijn aan het levenseinde zijn opioïden vaak de meest effectieve, en soms de enige, optie.
- **Het Principe van Niet Schade (Non-maleficence):** Artsen hebben ook de plicht om schade aan hun patiënten te voorkomen (*primum non nocere*). Gezien de bekende risico's van opioïden – bijwerkingen, tolerantie, afhankelijkheid, verslaving, overdosis – brengt elk voorschrift een potentieel risico op schade met zich mee. Het afwegen van de potentiële voordelen tegen de potentiële risico's is een constante uitdaging.

Door de jaren heen zijn de perspectieven en attitudes van artsen ten aanzien van deze balans verschoven:

- **Invloed van Marketing en 'Pijn als 5e Vitale Teken' (Verleden):** Zoals besproken in Hoofdstuk 6, werden artsen eind jaren '90 en begin jaren 2000 sterk beïnvloed door de misleidende marketing die opioïden als relatief veilig afschilderde, en door de culturele verschuiving die pijnbehandeling prioriteerde. Dit leidde tot een periode van liberaler voorschrijfgedrag, vooral voor chronische niet-kankerpijn.
- **Groeiend Bewustzijn en Huidige Terughoudendheid:** Naarmate de verwoestende gevolgen van de opioïden crisis duidelijk werden, groeide het bewustzijn onder artsen over de reële gevaren. 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 (Center, 2024). De focus ligt nu veel meer op het verkennen van alternatieven.

- **Stigma en Praktische Uitdagingen:** Ondanks de toegenomen voorzichtigheid blijven er uitdagingen bestaan. 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. 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. Zowel patiënten als artsen kunnen terughoudend zijn om openlijk over verslavingsrisico's of -problemen te praten (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b; Norman e.a., 2022). Hoewel veel artsen de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze behandelingen, zijn deze niet altijd beschikbaar, toegankelijk of vergoed (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b).

## 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 te maken.

### 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 en geüpdatet in 2022) zijn zeer invloedrijk geweest (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b). 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.
- **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. 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. 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).
- **Evalueer Regelmatig:** Monitor de patiënt regelmatig op zowel de effectiviteit (pijn, functie) als de risico's (bijwerkingen, tekenen van misbruik of OUD). 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. Probeer doseringen van 90 MME/dag of meer te vermijden, of zorg voor een zeer goede onderbouwing en frequente monitoring.
- **Beperk Risico's:** Overweeg het voorschrijven van naloxon aan patiënten met een verhoogd risico op overdosis. Controleer de Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) en voer eventueel urinetesten uit om therapietrouw en gebruik van andere middelen te monitoren. Vermijd gelijktijdig voorschrijven van opioïden en benzodiazepines waar mogelijk.

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. De update van 2022 legt meer nadruk op flexibiliteit en geïndividualiseerde zorg.

### 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. Voorschrijvers en apothekers kunnen (en moeten in veel staten) deze databases raadplegen voordat ze een dergelijk middel voorschrijven of afleveren (Centers for Disease Control and Prevention, 2024b). Het doel is om:

- Potentieel risicovol voorschrijfgedrag te identificeren (bv. zeer hoge doses, combinaties met benzodiazepines).
- Zogenaamd 'doctor shopping' te detecteren (patiënten die bij meerdere artsen recepten proberen te krijgen).
- Artsen te informeren over het medicatiegebruik van hun patiënt om veiligere beslissingen te kunnen nemen.

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 (Center, 2024).

### 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 acute pijn. Dit kan betrekking hebben op ("Opioid prescription limits and policies by state", 2024):

- **Maximale duur van het eerste recept:** Vaak gelimiteerd tot 3, 5 of 7 dagen voor acute pijn.
- **Maximale dagelijkse dosis (MME):** Sommige staten stellen een limiet aan de totale dagdosis die initieel mag worden voorgeschreven.
- **Specifieke vereisten:** Bijvoorbeeld verplicht gebruik van PDMP, verplichte risico-evaluatie, of specifieke informed consent procedures.

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.

### 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). Dit moet bijdragen aan een betere kennis en bewustwording onder zorgverleners.

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

Staat	Limiet Duur (Volw.)	Limiet Duur (Minderj.)	PDMP Check Verplicht?	CME Vereist?
Alaska	7 dagen	7 dagen	Ja (>90 MME)	2u / 2jr
Arizona	5 dagen	5 dagen	Ja (vooraf)	Nee spec.
Connecticut	7 dagen	5 dagen	Ja (init/90d)	3u (1x)
Ohio	7 dagen	5 dagen	Ja (vooraf)	2 uur

Bron: (“Opioid prescription limits and policies by state”, 2024)

## 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. Effectieve preventie omvat maatregelen gericht op het individu, de gemeenschap en het systeem:

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

- *Verbeterd Voorschrijfgedrag:* Zoals hierboven beschreven, resulterend in een daling van het aantal (hooggedoseerde) recepten (CDC, 2017).
- *Promoten van Multimodale Pijnbestrijding:* Actief inzetten en vergoeden van een combinatie van niet-farmacologische (fysio-, oefen-, gedragstherapie, mindfulness, etc.) en niet-opioïde farmacologische behandelingen (“Non-Drug Pain Management”, 2024).
- *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 (bv. via inzamelpunten bij apotheken).
- *Aanpakken van Risicofactoren:* Preventieprogramma’s gericht op jongeren, het aanpakken van trauma, armoede, en psychische problemen die het risico op middelengebruik verhogen.

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

- *Screening op Risicovol Gebruik:* Artsen kunnen screeningsinstrumenten gebruiken om patiënten met een verhoogd risico op OUD te identificeren.
- *Vroege Interventie:* Korte adviesgesprekken (‘brief intervention’) bij patiënten die tekenen van risicovol gebruik vertonen.

- **Tertiaire Preventie (Schadebeperking en Behandeling):** Gericht op het verminderen van de negatieve gevolgen voor mensen die al opioïden gebruiken of verslaafd zijn.



- *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).
- *Harm Reduction (Schadebeperking)*:
  - \* Programma's voor naald- en spuitomruil om de verspreiding van infectieziekten (HIV, Hepatitis C) onder injecterende gebruikers te verminderen.
  - \* Distributie van Fentanyl Test Strips (FTS) waarmee gebruikers andere drugs (heroïne, cocaïne, vervalste pillen) kunnen testen op de aanwezigheid van het levensgevaarlijke fentanyl (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b).
  - \* 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. 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. De belangrijkste medicijnen zijn:
    - **Methadon**: Een langwerkende volledige  $\mu$ -agonist, vermindert ontwenning en craving, meestal verstrekt via gespecialiseerde klinieken.
    - **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'. Kan door getrainde artsen in de reguliere praktijk worden voorgeschreven (bv. als Suboxone®), gecombineerd met naloxon om injectie te ontmoedigen). Het voorschrijven van buprenorfine is significant toegenomen (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b).
    - **Naltrexon**: Een opioïde antagonist (blokkeert de effecten). Beschikbaar als dagelijkse tablet of maandelijkse 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.
  - \* **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. In 2022 had in de VS naar schatting 54.6 miljoen mensen behandeling nodig voor een verslavingsstoornis (niet alleen opioïden), maar slechts 13.1 miljoen ontving enige vorm van behandeling (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2023). Barrières zijn onder meer kosten, gebrek aan beschikbare behandelplaatsen (vooral op het platteland), logistieke problemen, en vooral het hardnekkige stigma rond verslaving. Hulplijnen en online locators zoals die van SAMHSA proberen de toegang te vergemakkelijken (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, z.d.).
- *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. Dit is cruciaal om mensen aan te moedigen hulp te zoeken en om een ondersteunende omgeving voor herstel te creëren (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a).

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

## 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, blijven er aanzienlijke gevaren en uitdagingen bestaan voor de toekomst. De opioïdenproblematiek is verre van opgelost en blijft evolueren.

### 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.

#### 8.1.1 Fentanyl en Analogen

Fentanyl, een middel dat legaal wordt gebruikt in de medische wereld, is relatief eenvoudig en goedkoop illegaal te produceren. Illegale laboratoria, voornamelijk in Mexico (vaak met precursors uit China), 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). Fentanyl is 50 tot 100 keer potenter dan morfine, wat betekent dat een zeer kleine hoeveelheid al fataal kan zijn ("Opioids", 2023). 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). 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 (Centers for Disease Control and Prevention, 2024c). Deze 'vergiftiging' van de illegale drugsmarkt door fentanyl is de belangrijkste aanjager van de huidige recordhoge overdosissterfte in de VS en vormt ook een groeiende bedreiging in Canada en Europa. De daling in legale fentanyl productie/consumptie die door de INCB werd gerapporteerd voor 2022 (International Narcotics Control Board, 2024), staat waarschijnlijk los van de trends op de veel gevaarlijkere illegale markt.

#### 8.1.2 Nieuwe Synthetische Opioïden (NPS)

Naast fentanyl en zijn bekende analogen duiken er voortdurend nieuwe, niet-gereguleerde synthetische opioïden op als 'New Psychoactive Substances' (NPS). 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 opioïden die soms nog potenter zijn dan fentanyl. 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.

## 8.2 Mondiale Dispariteiten

De opioïdenproblematiek manifesteert zich wereldwijd op zeer verschillende manieren, resulterend in schrijnende ongelijkheden:

### 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 opioïden, 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 (International Narcotics Control Board, 2024; News, 2022). 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. 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. De cijfers illustreren deze ongelijkheid: tussen 2015 en 2017 werd wereldwijd meer dan 700 ton aan gecontroleerde opioïden geconsumeerd, maar de verdeling was extreem scheef. De gemiddelde jaarlijkse consumptie per hoofd van de bevolking was in Noord- en Zuid-Amerika 144 mg, in Oceanië 132 mg, en in Europa 98 mg, terwijl dit in Azië slechts 3.5 mg en in Afrika 1.4 mg was (Richards e.a., 2022). Dit betekent dat een klein deel van de wereldbevolking het overgrote deel van de medische opioïden consumeert.

**Tabel 8.1:** Globale Consumptie van Meest Gebruikte Gecontroleerde Opioïden (Gem. per jaar, 2015-2017) - Herhaling

Opioïde	Gem. Jaarlijkse Consumptie (Tonnes)	Geschat % van Totaal
Oxycodon	234.3	35%
Morfine	112.9	16%
Methadon	112.2	16%
Tilidine	98.6	14%
Hydrocodon	42.4 (data 2010)*	-
Fentanyl	4.3 (data 2010)*	-
Totaal (2015-17)	700	100%

Bron: (Richards e.a., 2022). \*Data Hydrocodon/Fentanyl uit 2010 (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010).

### 8.2.2 Ongelijkheid in Toegang tot Verslavingszorg

Ook de toegang tot evidence-based behandeling voor opioïdverslaving (zoals MAT) is wereldwijd zeer ongelijk verdeeld. 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, 2023). 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) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2024).

### 8.3 Uitdagingen en Oplossingsrichtingen

Het aanpakken van de complexe en wereldwijde opioïdenproblematiek vereist een veelzijdige en duurzame aanpak. 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? 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.
- **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). Dit omvat ook het trainen van zorgprofessionals en het bestrijden van stigma.
- **Aanpakken van Onderliggende Oorzaken:** De opioïden crisis kan niet los worden gezien van bredere maatschappelijke problemen. Het aanpakken van grondoorzaken zoals armoede, werkloosheid, gebrek aan sociale cohesie, trauma, en ongelijkheid ('diseases of despair') 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. Onderzoeksrichtingen omvatten bijvoorbeeld 'biased' agonisten (die selectief bepaalde signaalpaden van de receptor activeren), medicijnen die op andere targets in het pijnsysteem aangrijpen, en verbeterde niet-farmacologische interventies. Ook onderzoek naar betere behandelingen voor OUD blijft belangrijk.
- **Versterkte Internationale Samenwerking:** Gezien het grensoverschrijdende karakter van de illegale productie en handel in fentanyl en andere synthetische drugs, is nauwe internationale samenwerking tussen landen op het gebied van rechtshandhaving, inlichtingenuitwisseling, grenscontroles en diplomatieke inspanningen (bv. richting landen waar precursors vandaan komen) onontbeerlijk.
- **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.
- **Voortdurende Monitoring, Onderzoek en Adaptatie:** De opioïden crisis is een dynamisch probleem. Continue monitoring van trends in gebruik, voorschrijfgedrag, opkomst van nieuwe stoffen, en mortaliteit is cruciaal om snel te kunnen reageren. 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.

# 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.

### 9.1 Interpretatie van Resultaten

De resultaten van dit profielwerkstuk onderstrepen de inherent dualistische aard van opioïden. 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. 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. De chemische structuur en de interactie met specifieke opioïdreceptoren verklaren beide kanten van deze medaille: de mechanismen die leiden tot pijnstilling zijn nauw verweven met de mechanismen die leiden tot euforie, ademhalingsdepressie en afhankelijkheid.

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. De agressieve en misleidende marketing door een farmaceutisch bedrijf (Purdue Pharma), een veranderende medische cultuur die pijnbehandeling sterk prioriteerde (mogelijk deels beïnvloed door diezelfde marketing), en mogelijk onvoldoende toezicht en regulering creëerden een 'perfect storm'. De enorme hoeveelheid voorgeschreven pillen en de daaropvolgende golven van verslaving en overdosering illustreren de verwoestende consequenties wanneer commerciële belangen prevaleren boven patiëntveiligheid en ethische verantwoordelijkheid. De representatie van deze crisis in populaire media, zoals de serie "Dopesick", blijkt grotendeels accuraat en speelt een belangrijke rol in het publieke bewustzijn, hoewel een zekere mate van dramatisering en simplificatie onvermijdelijk is.

De reactie op de crisis, in de vorm van strengere richtlijnen, monitoringsystemen en een grotere terughoudendheid bij artsen, toont een noodzakelijke correctie. 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. 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.

### 9.2 Verbanden Tussen Resultaten

Er bestaat een duidelijke causale keten die door de verschillende hoofdstukken van dit PWS loopt. De farmacologische eigenschappen van opioïden (Hoofdstuk 4), met name hun vermogen om zowel pijn te stillen als euforie te veroorzaken en afhankelijkheid te induceren (Hoofdstuk 5),

vormen de basis. Wanneer de toegang tot deze middelen enorm toeneemt door externe factoren zoals marketing en veranderend voorschrijfgedrag (Hoofdstuk 6), leidt dit onvermijdelijk tot een toename van misbruik en verslaving op populatieniveau. Beleidsmaatregelen die proberen deze toegang te beperken (zoals de herformulering van OxyContin of strengere voorschriften, besproken in Hoofdstuk 7) kunnen, zonder adequate toegang tot verslavingszorg, leiden tot een verschuiving naar de illegale markt, waar nog gevaarlijkere stoffen zoals fentanyl circuleren (Hoofdstuk 8). Dit illustreert hoe interventies op één punt in het systeem onbedoelde gevolgen kunnen hebben op andere punten. Het toont ook de noodzaak van een geïntegreerde aanpak die zowel de aanbodzijde (voorschriften, illegale handel) als de vraagzijde (preventie, behandeling, aanpakken grondoorzaken) adresseert. De mondiale ongelijkheid in toegang tot zowel pijnstilling als verslavingszorg (Hoofdstuk 8) laat zien dat de 'juiste' balans sterk afhangt van de lokale context en middelen.

### 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:

- **Methode:** Als literatuurstudie is dit PWS afhankelijk van de kwaliteit, beschikbaarheid en selectie van bestaande bronnen. 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. 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. 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.
- **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.
- **Complexiteit Individuele Factoren:** Verslaving is een complex fenomeen dat wordt beïnvloed door een veelheid aan individuele factoren (genetica, psychologie, sociale omgeving, trauma). 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.
- **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 langetermijntekorten van verschillende preventieprogramma's.
- **Technische Beperkingen:** Hoewel zorgvuldigheid is betracht, kunnen er altijd kleine fouten zitten in de interpretatie van data, de weergave in tabellen, of de volledigheid en correctheid van de bibliografie. De 'chemfig' structuren zijn complexe representaties en kunnen kleine onnauwkeurigheden bevatten.



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.

# 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. 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). 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. 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 (Deelvraag 2). 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). 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. Ook combinaties met paracetamol vereisen voorzichtigheid vanwege het risico op levertoxiciteit (Deelvraag 3).

De Oxycodon-crisis in de Verenigde Staten dient als een tragisch voorbeeld van hoe deze risico's kunnen escaleren. Aangejaagd door de misleidende marketing van OxyContin door Purdue Pharma en een periode van ruimhartig voorschrijven, ontstond een epidemie van verslaving en overdosering. De distributie van miljarden pillen, met name in kwetsbare regio's, had verwoestende maatschappelijke gevolgen. De miniserie "Dopesick" blijkt een grotendeels feitelijk accurate en impactvolle weergave van deze gebeurtenissen, die bijdroeg aan het publieke bewustzijn (Deelvraag 4). Als reactie hierop is het perspectief van artsen verschoven naar grotere terughoudendheid. Strengere richtlijnen (zoals die van de CDC), het gebruik van PDMPs, wettelijke beperkingen, en een focus op multimodale pijnbehandeling en preventiestrategieën (waaronder naloxon-distributie, harm reduction en MAT) kenmerken nu de aanpak. Echter, artsen blijven worstelen met het vinden van de juiste balans en het omgaan met stigma (Deelvraag 5).

Voor de toekomst blijven er grote uitdagingen bestaan. De dreiging van illegaal geproduceerd fentanyl en nieuwe synthetische opioïden drijft de overdosissterfte verder op. 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. 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 (Deelvraag 6).

## 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. **Medisch** gezien zijn ze onmisbaar voor effectieve pijnstilling in specifieke situaties, waardoor lijden wordt verlicht en functioneren wordt verbeterd. Hun chemische werking via opioïdreceptoren is de basis voor deze effectiviteit, maar verklaart tegelijkertijd de inherente en significante gevaren, zoals ademhalingsdepressie, tolerantie, afhankelijkheid en verslaving. **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. 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. De **rol en het perspectief van artsen** zijn hierin cruciaal en significant geëvolueerd. 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 een focus op risicobeheersing en alternatieve behandelingen. Het ethische dilemma tussen pijnverlichting en schadebeperking blijft echter centraal staan in hun dagelijkse praktijk.

## 10.3 Eigen Visie

De studie van de opioïdenproblematiek dwingt tot een kritische reflectie op de interactie tussen geneeskunde, farmaceutische industrie en maatschappij. 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. 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'. 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. Stigmavermindering 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. 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.

## 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. 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.

# 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:

- **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.
- Handhaaf en actualiseer evidence-based richtlijnen voor het voorschrijven van opioïden, 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.
- 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. Verminder wettelijke en bureaucratische barrières voor MAT.
- Ondersteun en faciliteer harm reduction-initiatieven, zoals naloxon-distributieprogramma's, naald- en spuitomruil, fentanyl-teststrips, en overweeg de implementatie van gebruiksruimten op basis van lokale behoeften en evaluaties.
- Investeer in brede preventieprogramma's, gericht op zowel publieksvoorlichting als op het aanpakken van onderliggende sociaaleconomische risicofactoren voor middelengebruik en verslaving.
- Werk internationaal samen om de illegale productie en handel in fentanyl en andere synthetische drugs aan te pakken, inclusief controle op precursors.
- 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.

- **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).
- 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.
- Voer een open en eerlijk gesprek met patiënten over de potentiële risico's en voordelen van opioïden voordat therapie wordt gestart (informed consent). Bespreek realistische behandeldoelen en een afbouwplan.

- Maak gebruik van beschikbare tools zoals PDMPs en risico-screeningsinstrumenten om veiliger voor te schrijven. 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. Benader verslaving als een behandelbare chronische ziekte.
- Overweeg het co-prescriberen van naloxon aan patiënten met een verhoogd risico op overdosis en instrueer hen en hun naasten over het gebruik ervan.
- Werk samen met specialisten in pijnmanagement en verslavingszorg voor complexe casuïstiek.

• **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.
- Lanceer publiekscampagnes om het bewustzijn te vergroten over veilig gebruik, bewaren en afvoeren van opioïden, de gevaren van fentanyl, en de tekenen van een overdosis en het belang van naloxon.
- 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.

• **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.
- Focus op de ontwikkeling en klinische evaluatie van nieuwe pijnstillers met een lager misbruik- en verslavingspotentieel en minder bijwerkingen.
- Evalueer de (kosten)effectiviteit van verschillende preventie-, behandelings- en harm reduction-interventies in specifieke populaties en lokale contexten (bv. Nederland).
- Onderzoek de langetermijneffecten van MAT en andere behandelingen voor OUD op gezondheid, functioneren en kwaliteit van leven.
- Bestudeer de impact van beleidsveranderingen (bv. voorschrijflimieten, PDMPs) op zowel beoogde als onbedoelde uitkomsten.
- Onderzoek de rol van nieuwe technologieën (bv. e-health, wearables) in pijnmanagement en verslavingszorg.

# Hoofdstuk 12

## Reflectie

*Dit hoofdstuk is voor jouw persoonlijke reflectie op het maken van dit PWS. Schrijf dit volledig in je eigen woorden. Gebruik de onderstaande punten als leidraad, maar voel je vrij om andere aspecten te benoemen die voor jou relevant waren.*

### 12.1 Reflectie op het Proces

Beschrijf hier hoe je het maken van dit PWS hebt aangepakt.

- **Start en Planning:** Hoe ben je begonnen na de keuze voor dit onderwerp? Had je een duidelijke planning? Heb je je aan die planning kunnen houden? Wat waren de eerste stappen die je zette?
- **Onderzoek en Bronverzameling:** Hoe heb je gezocht naar informatie? Welke zoekstrategieën werkten goed of juist niet? Vond je het moeilijk om betrouwbare en relevante bronnen te vinden en te selecteren uit de grote hoeveelheid beschikbare informatie? Hoe heb je de informatie georganiseerd?
- **Schrijfproces:** Hoe verliep het schrijven zelf? Vond je het moeilijk om de complexe informatie te structureren en in eigen woorden weer te geven? Hoe heb je geprobeerd een logische opbouw en een academische schrijfstijl te hanteren? Hoe ging het verwerken van de bronvermeldingen (met LaTeX/BibTeX)?
- **Samenwerking (indien van toepassing):** Als je dit PWS met een partner hebt gemaakt, hoe verliep de samenwerking? Hoe hebben jullie de taken verdeeld? Hoe hebben jullie gecommuniceerd en eventuele meningsverschillen opgelost?
- **Begeleiding:** Hoe was de interactie met je begeleidende docent(en)? Heb je voldoende feedback gekregen en hoe heb je die verwerkt?
- **Wat ging goed/minder goed?** Benoem specifieke aspecten van het proces die soepel verliepen en aspecten waar je tegenaan liep of die je anders zou aanpakken een volgende keer.

Nulla malesuada porttitor diam. Donec felis erat, congue non, volutpat at, tincidunt tristique, libero. Vivamus viverra fermentum felis. Donec nonummy pellentesque ante. Phasellus adipiscing semper elit. Proin fermentum massa ac quam. Sed diam turpis, molestie vitae, placerat a, molestie nec, leo. Maecenas lacinia. Nam ipsum ligula, eleifend at, accumsan nec, suscipit a, ipsum. Morbi blandit ligula feugiat magna. Nunc eleifend consequat lorem. Sed lacinia nulla vitae enim. Pellentesque tincidunt purus vel magna. Integer non enim. Praesent euismod nunc eu purus. Donec bibendum quam in tellus. Nullam cursus pulvinar lectus. Donec et mi. Nam vulputate metus eu enim. Vestibulum pellentesque felis eu massa.

## 12.2 Reflectie op de Inhoud

Ga hier in op wat je inhoudelijk hebt geleerd en ervaren.

- **Leerervaring:** Wat zijn de belangrijkste dingen die je hebt geleerd over opioïden, de crisis, pijnmanagement en verslaving die je voor dit PWS nog niet wist? Waren er specifieke feiten, mechanismen of verhalen die je bijzonder hebben verrast of geraakt?
- **Interesse en Moeite:** Welke onderdelen van het onderzoek vond je het meest interessant om uit te zoeken? Waren er onderdelen die je juist erg moeilijk of taai vond (bv. de chemische details, de statistieken, het doorgronden van beleid)?
- **Meningvorming:** Heeft het doen van dit onderzoek je perspectief op of mening over opioïden, pijn, verslaving, de rol van de farmaceutische industrie of het beleid veranderd? Zo ja, op welke manier? Ben je genuanceerder gaan denken over bepaalde aspecten?
- **Verbinding met Profiel:** Hoe sluit dit onderwerp aan bij je gekozen profiel(en) (bv. N&G, N&T, C&M)? Welke vakken uit je profiel kwamen van pas?

Quisque ullamcorper placerat ipsum. Cras nibh. Morbi vel justo vitae lacus tincidunt ultrices. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. In hac habitasse platea dictumst. Integer tempus convallis augue. Etiam facilisis. Nunc elementum fermentum wisi. Aenean placerat. Ut imperdiet, enim sed gravida sollicitudin, felis odio placerat quam, ac pulvinar elit purus eget enim. Nunc vitae tortor. Proin tempus nibh sit amet nisl. Vivamus quis tortor vitae risus porta vehicula.

## 12.3 Reflectie op Vaardigheden

Sta stil bij de vaardigheden die je hebt ontwikkeld of verbeterd.

- **Onderzoeksvaardigheden:** Hoe ben je beter geworden in het formuleren van onderzoeksvragen, het zoeken en kritisch beoordelen van bronnen, het analyseren en synthetiseren van informatie, het structureren van een groot onderzoek, en het trekken van gefundeerde conclusies?
- **Schrijfvaardigheid:** Heb je geleerd om complexere onderwerpen helder en gestructureerd te verwoorden? Ben je beter geworden in academisch schrijven en correct citeren?
- **Technische Vaardigheden:** Hoe ging het werken met LaTeX en BibTeX? Was dit nieuw voor je? Wat heb je hierin geleerd? (Of als je Word hebt gebruikt: hoe ging het werken met grote documenten, bronvermeldingen, etc.?)
- **Zelfstandigheid en Planning:** In hoeverre heb je geleerd om zelfstandig een groot project te plannen, uit te voeren en af te ronden binnen een bepaalde termijn? Hoe ging je om met uitstelgedrag of motivatiedips?

Fusce mauris. Vestibulum luctus nibh at lectus. Sed bibendum, nulla a faucibus semper, leo velit ultricies tellus, ac venenatis arcu wisi vel nisl. Vestibulum diam. Aliquam pellentesque, augue quis sagittis posuere, turpis lacus congue quam, in hendrerit risus eros eget felis. Maecenas eget erat in sapien mattis porttitor. Vestibulum porttitor. Nulla facilisi. Sed a turpis eu lacus commodo facilisis. Morbi fringilla, wisi in dignissim interdum, justo lectus sagittis dui, et vehicula libero dui cursus dui. Mauris tempor ligula sed lacus. Duis cursus enim ut augue. Cras ac magna. Cras nulla. Nulla egestas. Curabitur a leo. Quisque egestas wisi eget nunc. Nam feugiat lacus vel est. Curabitur consectetur.

# Hoofdstuk 13

## Foutanalyse

*Een essentieel onderdeel van wetenschappelijk werk is een kritische evaluatie van de eigen studie. Identificeer hier mogelijke zwakke punten, beperkingen of fouten in je onderzoek en wees daarbij eerlijk en specifiek. Dit toont aan dat je kritisch kunt reflecteren op je werk.*

Mogelijke punten om te overwegen (pas aan/vul aan met jouw specifieke situatie):

- **Bronselectie en -beschikbaarheid:**

- Is er mogelijk sprake van een selectieve bias in de gebruikte bronnen? Zijn bijvoorbeeld bepaalde perspectieven (patiënten, specifieke regio's, kritiek op harm reduction) onvoldoende aan bod gekomen?
- Waren alle gewenste bronnen toegankelijk? Waren er bijvoorbeeld wetenschappelijke artikelen achter een betaalmuur die relevant leken maar niet konden worden geraadpleegd?
- Is de gebruikte literatuur voldoende actueel, gezien de snelle ontwikkelingen op dit gebied? Zijn er mogelijk zeer recente studies of beleidswijzigingen gemist?
- Is de focus op Engelstalige bronnen een beperking geweest? Hadden Nederlandstalige of anderstalige bronnen een ander licht op de zaak kunnen werpen?

- **Interpretatie en Analyse:**

- Zijn de statistische gegevens correct geïnterpreteerd en weergegeven? Is de context van deze cijfers voldoende benadrukt?
- Zijn de complexe farmacologische en chemische mechanismen accuraat en begrijpelijk uitgelegd, of is er sprake van oversimplificatie?
- Zijn de getrokken conclusies voldoende ondersteund door de gepresenteerde resultaten, of is er sprake van te sterke generalisaties of speculaties?
- Hadden alternatieve verklaringen voor de beschreven fenomenen (bv. de oorzaken van de crisis, de effectiviteit van beleid) meer aandacht moeten krijgen?

- **Scope en Diepgang:**

- Zijn er belangrijke aspecten van het onderwerp onderbelicht gebleven of slechts oppervlakkig behandeld vanwege de breedte van het PWS? (Denk aan specifieke opioïden, gedetailleerde behandelprotocollen, de rol van verzekeraars, de situatie in specifieke Europese landen).
- Is de vergelijking met de serie “Dopesick” voldoende kritisch geweest, of te veel gebaseerd op de consensus in secundaire bronnen?

- **Technische Aspecten:**



- Zijn er (mogelijke) fouten in de LaTeX-code, de opmaak van tabellen/figuren, of spelfouten/grammaticale fouten die de leesbaarheid beïnvloeden?
- Is de bibliografie volledig en zijn alle citaties correct volgens de APA-stijl? (Dit is een veelvoorkomend punt van aandacht). Zijn alle gegevens in het ‘.bib’-bestand accuraat?

Suspendisse vel felis. Ut lorem lorem, interdum eu, tincidunt sit amet, laoreet vitae, arcu. Aenean faucibus pede eu ante. Praesent enim elit, rutrum at, molestie non, nonummy vel, nisl. Ut lectus eros, malesuada sit amet, fermentum eu, sodales cursus, magna. Donec eu purus. Quisque vehicula, urna sed ultricies auctor, pede lorem egestas dui, et convallis elit erat sed nulla. Donec luctus. Curabitur et nunc. Aliquam dolor odio, commodo pretium, ultricies non, pharetra in, velit. Integer arcu est, nonummy in, fermentum faucibus, egestas vel, odio.

Sed commodo posuere pede. Mauris ut est. Ut quis purus. Sed ac odio. Sed vehicula hendrerit sem. Duis non odio. Morbi ut dui. Sed accumsan risus eget odio. In hac habitasse platea dictumst. Pellentesque non elit. Fusce sed justo eu urna porta tincidunt. Mauris felis odio, sollicitudin sed, volutpat a, ornare ac, erat. Morbi quis dolor. Donec pellentesque, erat ac sagittis semper, nunc dui lobortis purus, quis congue purus metus ultricies tellus. Proin et quam. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Praesent sapien turpis, fermentum vel, eleifend faucibus, vehicula eu, lacus.

# Hoofdstuk 14

## Vervolgonderzoek

*Een goed onderzoek roept vaak evenveel vragen op als het beantwoordt. Geef hier concrete en relevante suggesties voor mogelijk vervolgonderzoek dat voortbouwt op de bevindingen en beperkingen van dit profielwerkstuk.*

Op basis van de in dit profielwerkstuk verkende thematiek en de geïdentificeerde kennishiaten, kunnen diverse richtingen voor vervolgonderzoek worden voorgesteld:

- **Nederlandse Context Specifiek:**

- Een kwantitatieve analyse van de (kosten)effectiviteit van verschillende MAT-programma's (methadon vs. buprenorfine vs. naltrexon) in Nederland, kijkend naar behandelreëntie, abstinenciecijfers, en maatschappelijke participatie.
- Kwalitatief onderzoek naar de ervaringen en perspectieven van Nederlandse huisartsen en pijnspecialisten met de huidige richtlijnen voor opioïdenvoorschrijving en de dilemma's die zij ervaren in de praktijk.
- Onderzoek naar de prevalentie en patronen van niet-medisch gebruik van voorgeschreven opioïden (zoals oxycodon en tramadol) onder jongeren in Nederland.
- Evaluatie van de impact van specifieke Nederlandse preventiecampagnes of harm reduction-initiatieven (bv. naloxon-programma's) op kennis, attitude en gedrag.

- **Farmacologisch en Medisch Onderzoek:**

- Verder onderzoek naar 'biased agonism' en andere strategieën voor de ontwikkeling van  $\mu$ -receptor agonisten met een gunstiger therapeutisch profiel (minder ademhalingsdepressie, tolerantie, verslavingspotentieel).
- Klinische studies naar de effectiviteit van niet-opioïde pijnstillers en niet-farmacologische interventies voor specifieke typen chronische niet-kankerpijn, met langetermijnfollow-up.
- Onderzoek naar de neurobiologische mechanismen van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie en de ontwikkeling van strategieën om dit te voorkomen of behandelen.
- Studies naar de langetermijneffecten van chronisch opioïdengebruik op cognitie, stemming en hersenstructuur.

- **Maatschappelijk en Beleidsmatig Onderzoek:**

- Een diepgaande analyse van de impact van de opioïden crisis op specifieke, kwetsbare subgroepen in de VS of elders (bv. zwangere vrouwen en neonatale abstinencesyndroom (NAS), ouderen, veteranen, etnische minderheden).

- Vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van verschillende nationale beleidsstrategieën (bv. verschillen in PDMP-implementatie, voorschrijflimieten, toegang tot MAT) in het beheersen van de opioïdenproblematiek in verschillende landen (bv. VS vs. Canada vs. Australië vs. Europese landen).
- Onderzoek naar de invloed van online factoren (dark web markten, sociale media) op de beschikbaarheid en het gebruik van (illegale) opioïden.
- Analyse van de economische en maatschappelijke impact van het dichten van de 'treatment gap' voor OUD.
- Onderzoek naar effectieve strategieën om stigma rond verslaving te verminderen bij zowel het algemene publiek als onder zorgprofessionals.

# Literatuurlijst

- 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. (2024, 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>
- Avenues Recovery. (2024). *Is Dopesick a True Story? The Truth Behind the Miniseries*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.avenuesrecovery.com/understanding-addiction/common-addiction-questions/is-dopesick-a-true-story/>
- 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.dovepress.com/less-well-known-consequences-of-the-long-term-use-of-opioid-analgesics-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
- 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>
- 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>
- Center, G. (2024). Opioid Prescribing Has Significantly Decreased in Primary Care. *American Family Physician*, 109(1). Verkregen april 22, 2025, van <https://www.aafp.org/pubs/afp/afp-community-blog/entry/opioid-prescribing-has-significantly-decreased-in-primary-care.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023a, oktober). *Overdose Prevention: Stigma Reduction*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/stop-overdose/stigma-reduction/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). *Drug Overdose Death Counts*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal/drug-overdose-data.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024b, januari). *Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs)*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/overdose-prevention/hcp/clinical-guidance/prescription-drug-monitoring-programs.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024c, maart). *Understanding the Opioid Overdose Epidemic*. CDC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html>
- 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/>

- 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>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (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)
- Federal Communications Commission. (z.d.). *Connect2Health: Focus on Opioids*. FCC. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.fcc.gov/reports-research/maps/connect2health/focus-on-opioids.html>
- Fentanyl [Accessed on 2025-04-22]. (z.d.). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
- 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>
- González-Ramírez, A., & Castañeda-Hernández, G. (2020). *Opioids: Pharmacology and Epidemiology*. <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>
- 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/news\\_2024/incb-narcotic-drugs-2023-report-notes-downward-trend-in-fentanyl-and-cannabis-inequalities-in-global-access-to-pain-medication.html](https://www.incb.org/incb/en/news/news_2024/incb-narcotic-drugs-2023-report-notes-downward-trend-in-fentanyl-and-cannabis-inequalities-in-global-access-to-pain-medication.html)
- Judge For Yourself. (z.d.). *Hulu's "Dopesick" is Fiction*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.judgeforyourselves.info/key-points/hulus-dopesick-is-fiction/>
- 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>
- 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/>
- LLP, R. G. R. bibinitperiod D. (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>
- Macy, B. (2018). *Dopesick: Dealers, Doctors, and the Drug Company that Addicted America*. Little, Brown; Company. <https://www.amazon.com/Dopesick-Dealers-Doctors-Company-Addicted/dp/0316551244>
- Morphine [Accessed on 2025-04-22]. (z.d.). <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>
- News, U. (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>
- 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. (2022). General practitioners' attitudes towards opioids for non-cancer pain and their role in opioid stewardship: a qualitative study. *BMJ Open*, 12(2), e054945. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054945>
- of Economic Advisers, C. (2017, november). *The underestimated cost of the opioid crisis*. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.brookings.edu/articles/the-underestimated-cost-of-the-opioid-crisis/>
- 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-series-opioid-crisis-more-accurate/>
- 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]. (z.d.). <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]. (z.d.). <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/>
- 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)
- 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>
- 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>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (z.d.). *FindTreatment.gov*. SAMHSA. Verkregen april 22, 2025, van <https://findtreatment.samhsa.gov/>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2023). *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>
- 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>
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133–S153. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4590096/>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2010). *World Drug Report 2010* (tech. rap.) (Specifically Chapter 2: Drug statistics and Trends, PDF page 39). 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)
- 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, augustus). *Opioid overdose*. World Health Organization. Verkregen april 22, 2025, van <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>