

Afbouwen en stoppen met opioïden: richtlijnen op basis van fundamentele principes om ontwenningverschijnselen tot een minimum te beperken

Mark Abie Horowitz* , Adele Framer , John Strang en David Taylor 

Samenvatting: Formele richtlijnen bevelen aan om opioïden te stoppen wanneer de risico's groter zijn dan de voordelen. Deze richtlijnen bevelen over het algemeen een geleidelijke afbouw van de dosis aan, in een tempo dat voor de patiënt aanvaardbaar is. Er bestaan echter aanzienlijke verschillen in het aanbevolen patroon voor het afbouwen van de dosis. Sommigen bevelen een lineaire afbouw aan (met een vaste dosisverlaging bij elke stap), terwijl anderen een steeds kleinere dosisverlaging aanbevelen naarmate de totale dosis lager wordt. Er is geen biologische grond gedoceerd voor deze aanbevelingen. We hebben de farmacodynamische eigenschappen van opioïden onderzocht om farmacologisch rationele principes af te leiden. voor het afbouwen. Zoals bepaald door de wet van massale werking, is de relatie tussen de dosis opioïden en het effect op het belangrijkste doelwit, de mu-opioïde receptor, hyperbolisch, met afnemende incrementele effecten bij toenemende doses. Dit suggereert dat om ontwenningverschijnselen te verminderen, de doses opioïden moeten worden afgebouwd volgens een overeenkomstig hyperbolisch patroon, waarbij de dosisverlagingen steeds kleiner worden naarmate de totale dosis afneemt. Dit kan worden benaderd door proportionele verlagingen (bijvoorbeeld een verlaging van 1%–10% van de meest recente dosis om de 1–2 weken). Dosisverlagingen moeten gedurende het hele proces worden afgestemd op de ontwenningverschijnselen, en de uiteindelijke doses vóór volledige stopzetting moeten zeer klein zijn (zoals 0,1 mg buprenorfine of 1 mg methadon, of minder). De duur die nodig is voor deze strategie van verdraagbare afbouw na langdurig gebruik kan voor sommige patiënten vele maanden of jaren in beslag nemen. De theoretische voorstellen in dit artikel bieden een farmacologisch rationele strategie die aanleiding zou moeten geven tot herziening van de klinische praktijk en richtlijnen. Geleidelijke, hyperbolische afbouw moet worden geëvalueerd in gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Ther Adv Psychopharmacol

2025, Vol. 15: 1–18

DOI: 10.1177/
20451253251371504© De auteur(s), 2025.
Richtlijnen voor hergebruik van
artikelen:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

Samenvatting in eenvoudige taal

Hoe ontwenningverschijnselen bij het verminderen van opioïden tot een minimum te beperken

Veel patiënten zouden baat hebben bij het verminderen of stoppen van opioïden wanneer de nadelen groter zijn dan de voordelen. Er zijn tal van actuele richtlijnen met aanbevelingen voor het verminderen van de dosis opioïden. Veel richtlijnen bevelen aan om de dosis lineair te verminderen, dat wil zeggen met dezelfde dosis per week of per twee weken (bijvoorbeeld 4 mg buprenorfine per week). Enkele richtlijnen bevelen aan om de dosis elke periode met steeds kleinere hoeveelheden te verminderen. We hebben studies bekeken waarin is onderzocht hoe opioïden de hersenen beïnvloeden om te bepalen welke aanpak het meest aan te raden is voor patiënten.

De relatie tussen de dosis van een opioïde en het effect ervan op de hersenen, zoals blijkt uit hersenscans, is niet lineair (waarbij een verdubbeling van de dosis het effect verdubbelt). Het is eerder een curve (hyperbolisch genoemd): kleine doses hebben een buitenproportioneel groot effect en naarmate de dosis groter wordt, vakt het effect af. Daarom is het zinvol om de dosis zodanig te verlagen dat

Correspondentieadres: **Mark****Abie Horowitz** Afdeling
Onderzoek en Ontwikkeling,
North East London Foundation
Trust, Goodmayes Hospital, 157
Barley Ln, Goodmayes, Ilford
IG3 8XJ, Verenigd Koninkrijk
mark.horowitz@nelft.nhs.uk**Adele Framer** Psychotropic
Deprescribing Council, San
Francisco, CA, VS**John Strang**
King's College London, National
Addiction Centre, Londen, Verenigd
KoninkrijkSouth London and Maudsley NHS
Foundation Trust, Londen,
Verenigd Koninkrijk**David Taylor**
Instituut voor Farmaceutische
Wetenschappen, King's College
London, Londen, Verenigd
KoninkrijkSouth London and Maudsley NHS
Foundation Trust, Londen,
Verenigd Koninkrijk*Gastaffiliatie: Instituut voor
Farmaceutische Wetenschappen,
King's College London, Londen,
Verenigd Koninkrijk

weerspiegelt deze relatie. Dit betekent dat het verminderen van de dosis in steeds kleinere hoeveelheden (ook wel hyperbolische afbouw genoemd) het risico op ontwenningsschijnselen kan verminderen.

Op basis van deze principes ontwikkelen we voorbeelden voor reductieregimes voor veelgebruikte opioïden zoals methadon en buprenorfine. Voor elke opioïde is een vermindering van 1-10% van de meest recente dosis om de 1-2 weken een voorbeeld van de toepassing van deze principes. Om dit in de klinische praktijk te kunnen toepassen, kunnen andere formuleringen dan de algemeen verkrijgbare tabletten of capsules nodig zijn. De snelheid van de vermindering moet worden aangepast aan de ontwenningsschijnselen die de patiënt ervaart. Deze aanpak kan patiënten die met traditionele lineaire benaderingen niet in staat waren om te stoppen met opioïden, in staat stellen dit op een veilige manier te doen, waardoor onnodige schade voor patiënten wordt verminderd.

Sleutelwoorden: hyperbolische afbouw, wet van massawerking, opioïdenontwenning, receptorbezetting, mu-opioïdenreceptor

Ontvangen: 5 november 2024; herziene versie geaccepteerd: 30 juni 2025.

Ik had een zestiende ounce junk bij me. Ik dacht dat dit genoeg was om af te bouwen, en ik had een zorgvuldig uitgedacht afbouwschema opgesteld. . . Ik had de junk in een oplossing en in een andere fles gedestilleerd water. Elke keer als ik een druppelaar met oplossing uit de fles haalde om te gebruiken, deed ik dezelfde hoeveelheid gedestilleerd water in de fles met de junkoplossing. Uiteindelijk zou ik gewoon water spuiten. Deze methode is bij alle junkies bekend.

-William Burroughs (1953), Junkie, p. 72

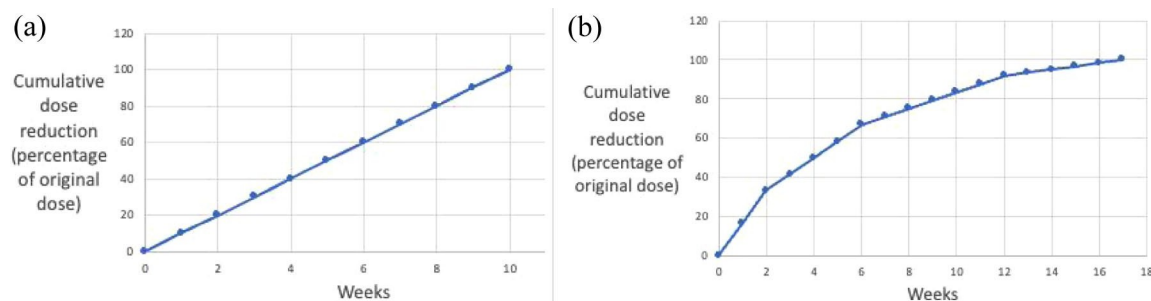
Inleiding

Opioïden zijn waardevolle medicijnen die pijn kunnen verlichten en lijden kunnen verminderen.¹ Ze hebben ook een gevestigde rol als opioïde-agonistbehandeling (OAT) bij de onderhoudsbehandeling van opioïdengebruiksstoornissen. Het gebruik van opioïden kan echter soms ernstige risico's met zich meebrengen, zowel op korte als op lange termijn, waaronder overdosering, afhankelijkheid, verslaving en verminderde kwaliteit van leven, evenals verhoogde pijn en opkomende psychiatrische symptomen.^{1,2} Uit observationele studies blijkt dat er een dosisafhankelijk verband bestaat tussen langdurige behandeling met opioïden en een verhoogd risico op een hartinfarct, botbreuken, valpartijen en zelfs sterfte door alle oorzaken.^{3,4} Richtlijnen bevelen aan om de behandeling met opioïden te staken wanneer de risico's groter zijn dan de voordelen, en dat op de lange termijn het staken vaak leidt tot verbetering van het functioneren, de slaap, angst en stemming, en over het algemeen geen verslechtering (en mogelijk verbetering) van de pijn tot gevolg heeft.⁵ Niettemin hebben de meeste longitudinale studies aangetoond dat patiënten die opioïde-agonisten gebruiken, niet in staat zijn om succesvol af te bouwen.⁶⁻⁸

In dit artikel onderzoeken we de aanbevelingen die worden gedaan in invloedrijke richtlijnen voor het afbouwen van opioïden en identificeren we enkele farmacologische principes die kunnen helpen om het afbouwproces te rationaliseren en daarmee de resultaten van het staken te verbeteren door ontwenningsschijnselen tot een minimum te beperken. De beschreven principes hebben zowel betrekking op het afbouwen van opioïde medicatie die wordt gebruikt voor opioïdengebruiksstoornissen als op medicatie die wordt voorgeschreven voor pijn, aangezien de principes van afbouwen (gerelateerd aan farmacologische wetten) dezelfde zijn. Voor opioïdengebruiksstoornissen zijn er echter aspecten buiten de farmacologie van opioïden die van invloed zijn op het stoppen, en in het algemeen is de huidige standaardbehandeling voor opioïdengebruiksstoornissen het voortdurend onderhoud van opioïden, zoals methadon en buprenorfine, in plaats van afbouwen. Niettemin streeft een aanzienlijk aantal patiënten naar onthouding van alle opioïden, ondanks de uitdaging en het risico op terugval.

Benaderingen voor het afbouwen van opioïden

Er bestaat consensus over een aantal principes met betrekking tot het afbouwen van opioïden in toonaangevende richtlijnen.^{5,9-11} Geen enkele richtlijn beveelt aan om abrupt te stoppen met opioïden vanwege de ernstige ontwenningsschijnselen die dit met zich meebrengt, waaronder ernstige psychologische stress, angst, rusteloosheid, slapeloosheid, darmkrampen, ernstige onbedwingbare drang, toegenomen pijn en suïcidale gedachten.⁵ In plaats daarvan onderschrijven de meeste richtlijnen het kernprincipe dat het afbouwen van de dosis moet worden uitgevoerd om ontwenningsschijnselen tot een minimum te beperken,^{5,9} zoals benadrukt in een recente wijziging van het etiket door de Federal Drug Administration (FDA).¹² De reden voor het afbouwen is het verminderen van



Figuur 1. (a) Lineaire dosisverlagingen die worden aanbevolen bij een snelle afbouw door de Centers for Disease Control (CDC).¹ De grafiek toont de cumulatieve dosisverlagingen in de loop van de tijd, uitgedrukt als percentage van de startdosering. (b) Getrapte lineaire dosisverlagingen aanbevolen door het Royal College of General Practitioners, die ongeveer overeenkomen met een exponentieel afnemend patroon van dosisverlaging.¹⁰ De grafiek toont cumulatieve dosisverlagingen in de loop van de tijd, uitgedrukt als percentage van de startdosering.

de intensiteit van ontwenningsverschijnselen te verminderen en daarmee de kans op dosisvermindering of stopzetting te vergroten.^{5,11} Om het proces te laten slagen, moeten patiënten zich duidelijk committeren aan het stoppen met opioïden en hebben ze aanzienlijke ondersteuning nodig;⁵ onvoorzichtig afbouwen kan schadelijk zijn, het vertrouwen van de patiënt schaden en de kans op succesvolle afbouw verminderen, en mag niet worden opgelegd.^{12,13}

Richtlijnen bevelen aan dat de afbouwdosering moet worden afgestemd op de ontwenningsverschijnselen en de doelstellingen en zorgen van de patiënt, waarbij gezamenlijke besluitvorming centraal staat.^{5,9,12} inclusief voortdurende communicatie over de ondervonden moeilijkheden.^{1,14} Richtlijnen benadrukken ook het belang van het aanleren van niet-farmacologische benaderingen voor het omgaan met pijn, angst en ontwenningsverschijnselen.⁵ Er bestaat ook consensus over de observatie dat de tijd die patiënten nodig hebben om af te bouwen met opioïden sterk varieert, waarbij sommige patiënten maanden of jaren nodig hebben om succesvol te stoppen met opioïden, vooral wanneer het gebruik langdurig is geweest.^{5,13}

Aanbevolen patronen voor het afbouwen

Desondanks zijn de consensusrichtlijnen niet consistent wat betreft het aanbevolen patroon voor het afbouwen van de dosis. Bij een lineair afbouwpatroon wordt de dosis opioïden bij elke stap (of periode) van de afbouw met een vast bedrag (bijvoorbeeld 5 mg of 10% van de oorspronkelijke startdosis) verlaagd. De invloedrijke richtlijn voor het voorschrijven van opioïden van de Centers for Disease Control (CDC) beveelt een lineaire vermindering van de opioïdendosering aan: 'een vermindering van 10% van de oorspronkelijke dosis per week' of 'langzamere afbouw (bijvoorbeeld 10% per maand)' voor langdurige gebruikers (figuur 1(a)).¹ Recentere richtlijnen van de Verenigde

Het Amerikaanse ministerie van Volksgezondheid en Human Services (HHS) beveelt dosisverlagingen aan die in omvang afnemen naarmate de totale dosis lager wordt: 'Een verlaging van 10% van de oorspronkelijke dosis per week of langzamer (totdat 30% van de oorspronkelijke dosis is bereikt, gevolgd door een wekelijkse verlaging van 10% van de resterende dosis)'.⁵ Dit is in feite een lineair proces in twee fasen. Eerdere NICE-richtlijnen in het Verenigd Koninkrijk adviseerden ook lineaire verminderingen van methadon (5 mg om de 1-2 weken, ongeacht de dosis), maar suggereren een lineaire aanpak in twee fasen voor dosisverminderingen van buprenorfine: '2 mg om de twee weken, met een uiteindelijke vermindering van ongeveer 400 microgram'.⁹

Het citaat van Burroughs aan het begin van dit artikel belicht een nogal andere, niet-lineaire methode van afbouwen; een methode van exponentiële dosisverlaging (waarbij elke dosisverlaging steeds kleiner wordt) – die ook al in 1990 werd voorgesteld.¹⁵ In feite bevelen sommige bestaande richtlijnen soortgelijke afbouwpatronen aan. Zo bevelen de Britse en Australische richtlijnen het regime in tabel 1 aan.^{10,11,16} Dit schema bestaat uit verschillende stappen van lineaire verminderingen die een exponentiële vermindering benaderen (figuur 1(b)). Tot nu toe is er echter geen farmacologische grond gedoceerd om het ene regime boven het andere te verkiezen. Hieronder geven we een duidelijke farmacologische grond voor exponentiële boven lineaire afbouw.

Methoden

We geven een conceptueel overzicht van farmacologisch rationale principes voor het afbouwen van opioïden op basis van een narratief overzicht waarin de farmacodynamische eigenschappen van opioïden worden onderzocht. We

psychofarmacologie

Tabel 1. Aanbevolen doseringsverlagingschema voor buprenorfine van het Royal College of General Practitioners (VK).¹⁰

Dagelijkse dosis buprenorfine	Verminderingspercentage
Meer dan 16 mg	4 mg om de 1–2 weken
8–16 mg	2–4 mg om de 1–2 weken
2–8 mg	2 mg om de 1–2 weken
Minder dan 2 mg	0,4–0,8 mg om de 1–2 weken

onderzocht gepubliceerde studies waarin de bezetting van de mu-opioïde receptor (MOR) door opioïden werd onderzocht met behulp van positronemissietomografie (PET) bij klinische proefpersonen, evenals studies waarin de relatie tussen bezetting en klinische effecten, waaronder ontwenningsverschijnselen, werd onderzocht, gezocht via Google Scholar. Er was één studie van Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸) die bezettingsgegevens rapporteerde voor mu-opioïdebezetting voor buprenorfine. Op basis van deze studie hebben we farmacologisch verantwoorde schema's voor dosisvermindering ontwikkeld. We geven ook een kort overzicht van het bestaande bewijs voor de snelheid van afbouw, het nut van aanvullende behandeling en niet-farmacologische aspecten van opioïdendosisvermindering en -stopzetting.

Resultaten

Neurobiologie van het afbouwen van opioïden

Opioïden hebben een pijnstillende en verslavende werking door agonisme van opioïdreceptoren, en vooral van de MOR, met een stroomafwaarts effect op GABA- en dopamine-neurotransmissie.^{2,19,20} Bij herhaald gebruik ontstaat tolerantie, waardoor als gevolg van veranderingen op metabolisch of cellulair niveau dezelfde dosis minder effect heeft of hogere doses nodig zijn om hetzelfde effect te bereiken.^{2,20} Op cellulair niveau ontstaat tolerantie door het streven naar homeostatisch evenwicht,² waarbij desensibilisatie en downregulatie van MOR's plaatsvindt, evenals modificaties van het mu-signalosoma, het neuronale proteoom, het transcriptoom en de neuronale morfologie,²⁰ met als gevolg downstream-effecten op mesolimbische dopaminerge neuronen.^{19,20}

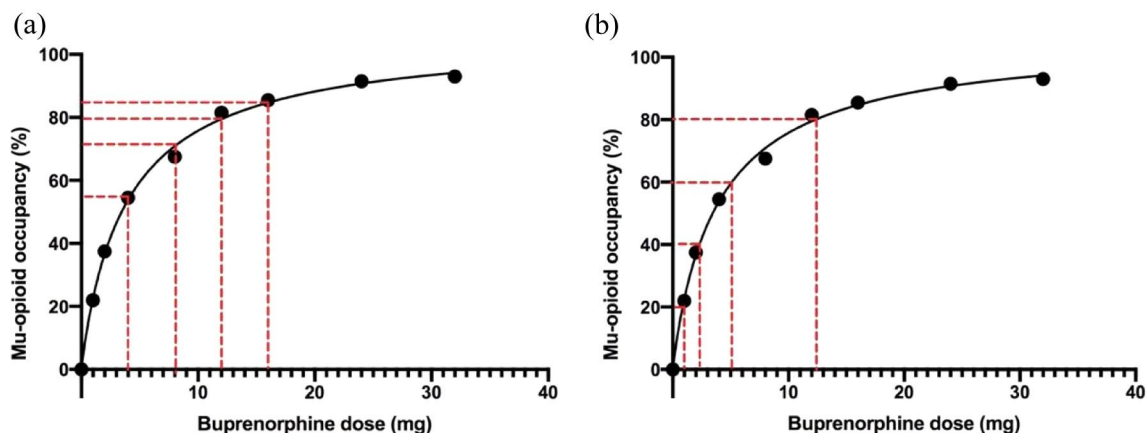
Ontwenningsverschijnselen treden op wanneer opioïden worden verminderd of gestopt, omdat het verhoogde homeostatische instelpunt van het mu-opioïde systeem verminderde doses registreert als 'onderactivering'.^{2,20} Dit concept wordt ondersteund door het vermogen van

MOR-antagonisten om ontwenningsverschijnselen te veroorzaken bij personen met fysiologische opioïdverslaving.¹⁹ De tijd die nodig is om ontwenningsverschijnselen te laten verdwijnen, weerspiegelt waarschijnlijk de tijd die nodig is voor neuro-aanpassingen van het mu-opioïde systeem en de daaruit voortvloeiende effecten, die tijdens het gebruik zijn ontwikkeld om zich opnieuw af te stemmen op lagere niveaus van agonisme en een nieuw homeostatisch instelpunt vast te stellen.²⁰ Dit proces van het opnieuw instellen van neuronen en netwerken duurt naar schatting tussen enkele uren en jaren (hoewel er op dit gebied nog weinig onderzoek is gedaan).^{20,21}

Het cruciale belang van MOR in het effect van opioïden wordt bevestigd door studies die aantonen dat de effecten van opioïde-agonisten lineair verband houden met de bezetting van deze receptor.¹⁸ Er is ook een lineair verband tussen de bezetting van MOR's en subjectief gemeten ontwenningsverschijnselen, waarbij ernstigere ontwenningsverschijnselen correleren met een lagere MOR-bezetting bij personen met een opioïdengebruikstoornis.¹⁸ Dit suggereert dat het afbouwen van opioïden op een manier die de bezetting van MOR's lineair vermindert, minder ernstige, 'gelijkmatig verdeelde' ontwenningsverschijnselen zal veroorzaken.

Om een afbouwpatroon te bereiken dat een gelijkmatige vermindering van het effect op de MOR oplevert, is een regime nodig dat bestaat uit steeds kleinere afnames bij elke stap (zoals weergegeven in figuur 2 en tabel 2), vergelijkbaar met andere psychotrope medicijnen.^{22–31} Hoewel de relatie tussen bezetting en subjectief effect lineair is, is de relatie tussen de dosis opioïden en de bezetting van de MOR hyperbolisch, zoals geïllustreerd door de partiële agonist buprenorfine (figuur 2). Deze hyperbolische relatie wordt bepaald door de wet van massawerking, waarbij de initiële doses het grootste effect hebben, maar elke extra gram van een medicijn steeds minder effect heeft naarmate de receptoren verzadigd raken.³² Deze curven worden weergegeven door $E_{\max}$ -vergelijkingen van de vorm $E = E_{\max} \cdot \text{dosis} / (\text{dosis} + ED_{50})$, waarbij ED_{50} de dosis is die nodig is om de helft van het maximale effect ($E_{\max}$) te bereiken. Het hyperbolische karakter van deze relatie wordt vaak verhelderd door de gewoonte om dosis-responscurves uit te zetten op logaritmische x-assen, waardoor de illusie ontstaat van een sigmoïdale of lineaire dosis-responsrelatie, vooral bij gemiddelde doses.³²

We hebben een curve afgeleid die het beste past bij buprenorfine op basis van dosis-bezettingsgegevens in Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸), waarbij de bezetting werd gemeten 4 uur na 12 dagen onderhoudsbehandeling met doses variërend van 1 tot



Figuur 2. (a) Lineaire verminderingen van de dosis leiden tot steeds grotere verminderingen van het effect op de MOR. (b) Hyperbolisch verminderende doses zijn nodig om een even grote vermindering van het effect op de MOR te bewerkstelligen (in dit geval 20 procentpunten). Merk op hoe klein de uiteindelijke vermindering vóór nul moet zijn om een grotere afname van het effect te voorkomen dan bij eerdere stappen aanvaardbaar was.

MOR, mu-opioïde receptor.

Tabel 2. Dosisverlagingsschema dat nodig is om een gelijkmatige vermindering van het effect op MOR te bewerkstelligen (in dit geval met 10 procentpunten).

Dosis (mg)	MOR-bezetting (%)
21,1	90
11,7	80
7,5	70
5	60
3,5	50
2,4	40
1,5	30
0,9	20
0,4	10
0	0

Bron: De gegevens zijn afgeleid van een curve die het beste past bij de gegevens in Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸). MOR, mu-opioïde receptor.

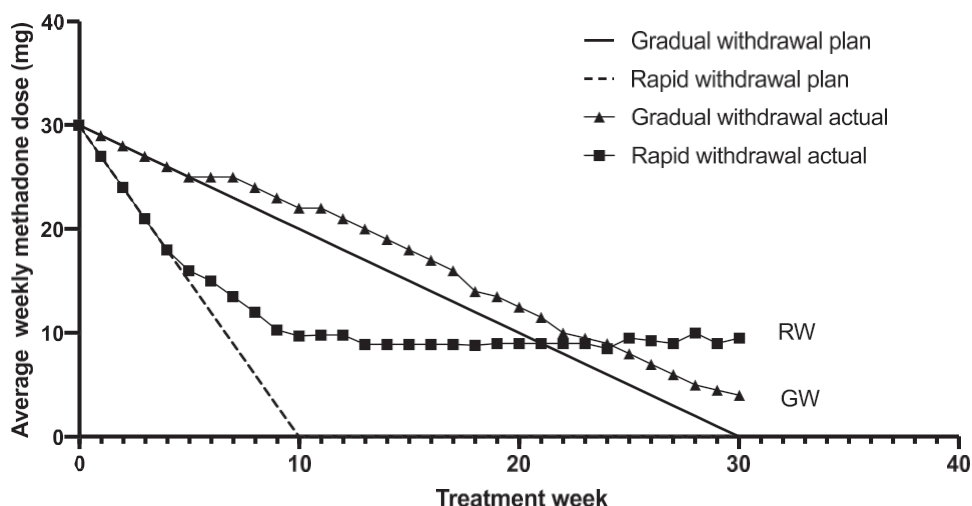
Tabel 3. MOR-bezetting veroorzaakt door lineaire verlagingen van de dosis buprenorfine.

Dosis (mg)	MOR-bezetting (%)
32	95,1
28	93,7
24	91,8
20	89,3
16	85,7
12	80,5
8	71,6
4	53,9
0	0

Bron: De gegevens zijn afgeleid van een curve die het beste past bij de gegevens in Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸). MOR, mu-opioïde receptor.

32 mg (figuur 2 en tabel 3). De plasmaconcentraties 4 uur na toediening komen niet overeen met de minimum- of maximumconcentraties, maar de relatie tussen dosis en receptorbezetting zal op elk vast bemonsteringstijdstip hyperbolisch zijn, gezien de wet van massawerking.³² Uit deze gegevens blijkt dat de aanbevolen lineaire dosisverlagingen kunnen

kan worden gezien als aanleiding voor een steeds grotere vermindering van de MOR-activiteit (Figuur 2(a)). In het geval van buprenorfine leidt een verlaging van de dosis met 4 mg van 16 mg tot een vermindering van 5,2 procentpunten in MOR-activiteit, maar een even grote vermindering van 4 tot 0 mg leidt tot een vermindering van 53,9 procentpunten, tien keer zo groot als de eerste. Dit kan verklaren waarom patiënten het bijzonder moeilijk vinden om de dosis te verlagen wanneer de totale dosis laag is.³³ Een systematische review wees uit dat ontwenning



Figuur 3. Gemiddelde dosis methadon in groepen die aan verschillende afbouwprotocollen voor methadon waren toegewezen. Er waren kleine afwijkingen van het protocol voor de groep met geleidelijke afbouw (GW) (3% van de oorspronkelijke dosis/week). Er waren veel grotere afwijkingen van het protocol voor de groep met snelle afbouw (RW) (10% van de oorspronkelijke dosis/week), die toenamen naarmate de totale doses kleiner werden. Dit komt overeen met het idee dat vaste dosisverlagingen bij lagere doses steeds grotere aversieve ontwenningssverschijnselen veroorzaken, omdat ze steeds grotere verminderingen in MOR-bezetting teweegbrengen. Bron: Figuur aangepast uit Senay et al.³⁵ MOR, mu-opioïde receptor.

De symptomen bereikten doorgaans een hoogtepunt nadat de dosis buprenorfine was afgebouwd tot minder dan 2 mg.³⁴

Deze hyperbolische relatie tussen dosis en activiteit kan verklaren waarom patiënten in studies waarin lineaire afbouw doseringen werden gebruikt (bijvoorbeeld 10% van de oorspronkelijke dosis per week) zich niet aan het afbouwregime houden, maar het proces aanpassen zodat het beter aansluit bij een hyperbolisch patroon (Figuur 3).³⁵ Afwijkingen van het protocol kwamen niet voor bij hoge doses (meer dan 2 mg/dag methadon), maar begonnen zich voor te doen toen de doses de 2 mg/dag methadon naderden, waarbij de meeste patiënten een lineaire afbouw volledig weigerden bij 1,5 mg/dag methadon.³⁵

Een lineaire vermindering van de MOR-activiteit kan worden bereikt door hyperbolische afbouw, waarbij de dosisverminderingen steeds kleiner worden naarmate de totale dosis afneemt (figuur 2(b) en tabel 3). Een verlaging van de dosis buprenorfine van 20 naar 16 mg heeft bijvoorbeeld minder effect op de doelreceptoren dan een verlaging van de dosis van 0,4 naar 0,2 mg. Exponentieel afnemende behandelingen (vermindering met een percentage van de meest recente dosis, bijvoorbeeld 10% van de laatste dosis, waarbij de vermindering afneemt in size op elke stap) zijn goed

benaderingen van deze hyperbolische regimes. Dit is het principe dat wordt samengevat in het bovenstaande citaat van William Burroughs (dat betrekking heeft op het steeds verder verlagen van de dosis) en dat in verschillende mate tot uiting komt in bestaande richtlijnen,^{5,9} met name in Britse en Australische richtlijnen, waarin het aanbevolen patroon van cumulatieve dosisverlaging lijkt op de dosisbezetting van buprenorfine (let op de vergelijkbare vorm van figuur 1(b) en figuur 2).^{10,11} Een meer expliciete toepassing van deze principes op afbouwregimes zou het vermogen van patiënten om te stoppen kunnen verbeteren, met name tijdens de uitdagende laatste dosisverlagingen, vooral gezien het feit dat angst voor ontwenningssverschijnselen een van de meest voorkomende belemmeringen voor het stoppen is.^{6,36} Een vereenvoudigde samenvatting van een regime dat de hyperbolische principes volgt, wordt gegeven in de tabellen 4 en 5, die overeenkomen met de receptorbezetting en ook rekening houden met algemeen verkrijgbare formuleringen. Sommige diensten voor het afbouwen van opioïden hebben door middel van vallen en opstaan een exponentiële benadering voor dosisverlaging ontwikkeld. Deze benadering komt ruwweg overeen met hyperbolisch afbouwen door verlagingen toe te passen met een vast percentage van de meest recente dosis, zodat de omvang van de verlagingen kleiner wordt naarmate de totale dosis afneemt.

Tabel 4. Een voorbeeld van een afbouwregime dat gebruikmaakt van gemakkelijk verkrijgbare doses buprenorfine en dat in geen enkele fase een vermindering van de MOR-bezetting van meer dan 5% veroorzaakt.

Dosis (mg)	MOR-bezetting (%)	Dosis (mg)	MOR-bezetting (%)	Dosis (mg)	MOR-bezetting (%)
32	95,1	5	59,8	1	21,7
28	93,7	4	53,9	0,8	18,1
24	91,8	3,6	51,1	0,6	14,1
20	89,3	3,2	47,9	0,5	12,1
16	85,7	2,8	44,4	0,4	9,87
14	83,4	2,4	40,5	0,3	7,57
12	80,5	2	36	0,2	5,17
10	76,7	1,8	33,5	0,1	2,65
8	71,6	1,6	30,9	0	0
7	68,4	1,4	28,1		
6	64,5	1,2	25		

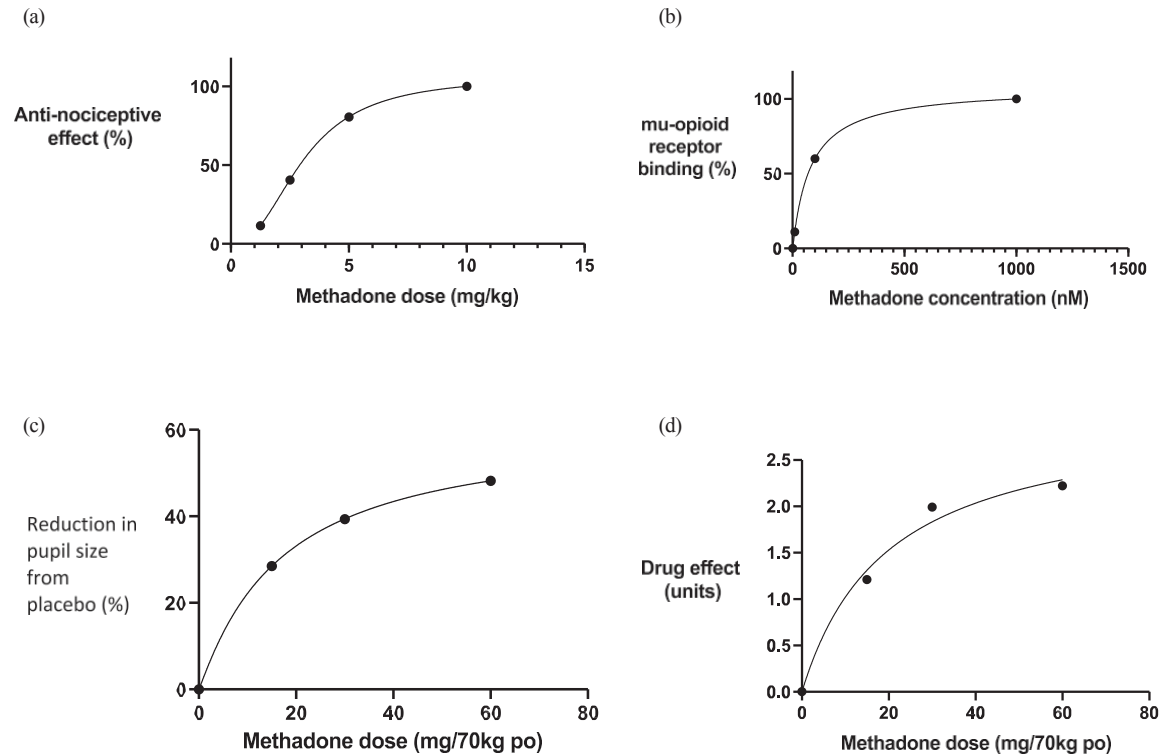
Bron: De gegevens zijn afgeleid van een curve die het beste past bij de gegevens in Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸). MOR, mu-opioïde receptor.

Toepassing op methadon

Naast buprenorfine is methadon, een volledige agonist van de MOR, het meest gebruikte medicijn voor opioïdengebruiksstoornissen.³⁷ Helaas is het moeilijk om de relatie tussen methadon en opioïdenreceptoren in beeld te brengen. Twee studies hebben geen verband gevonden tussen de dosis en de bezetting van opioïdenreceptoren.^{38,39} Dit wordt toegeschreven aan de ongevoeligheid van de gebruikte radioactieve tracers of aan hun onvermogen om receptoren te labelen die door methadonagonisme zijn geïnternaliseerd.³⁸ De relatie tussen de dosis en verschillende effecten van methadon, zowel gedragsmatig als moleculair, vertoont echter een hyperbolische relatie, zoals te verwachten is van een agonist die voldoet aan de wet van massawerking.³² De relatie tussen de dosis methadon en de pijnstillende effecten bij muizen is bijvoorbeeld hyperbolisch (figuur 4(a)), wat overeenkomt met de relatie tussen de dosis methadon en de in vitro binding van MOR's in muizenhersenenmembranen (figuur 4(b)). Soortgelijke hyperbolische dosis-responsrelaties worden gevonden voor zowel objectieve metingen (pupilvernauwing, figuur 4(c)) als subjectieve metingen (gerapporteerd 'geneesmiddeleffect', figuur 4(d)) bij mensen.⁴⁰

De aanwezigheid van een hyperbolische dosis-responsrelatie tussen de dosis en zowel de gedragsmatige als biologische effecten van methadon suggereert dat een hyperbolisch doseringsverlagingsregime nodig zal zijn om lineaire verminderingen in het effect op de doelreceptoren (en de daaruit voortvloeiende gedragseffecten, waaronder ontwenningsverschijnselen) te bewerkstelligen. Hoewel methadon een volledige agonist is bij de MOR, terwijl buprenorfine een gedeeltelijke agonist is (wat betekent dat methadon grotere agonistische effecten zal produceren voor een bepaald niveau van MOR-bezetting), betekent het gedeelde hyperbolische patroon van de curven dat vergelijkbare patronen van afbouw ongeveer 'gelijkmatig verdeelde' effecten op de receptorbezetting voor beide geneesmiddelen zullen opleveren.

Er is vastgesteld dat ongeveer 56 mg buprenorfine per week overeenkomt met 60 mg methadon per dag,⁴² wat betekent dat 1 mg/dag buprenorfine ongeveer gelijk is aan 7,5 mg/dag methadon. Hierdoor kan het in tabel 4 en 5 weergegeven regime worden omgezet in een equivalent voor methadon om een farmacologisch onderbouwd afbouwregime te bieden (tabel 6 en 7). Dit regime zou nauwkeuriger kunnen worden gemaakt met behulp van gegevens die rechtstreeks afkomstig zijn van PET-beeldvorming van MOR



Figuur 4. (a) De relatie tussen de dosis methadon bij muizen en het anti-nociceptieve effect ervan is hyperbolisch, afgeleid van gegevens in Doi et al.⁴¹ (b) De relatie tussen de in vitro concentratie van methadon en het aandeel MOR-binding (gemeten door verplaatsing van radioactief gelabeld DAMGO) in membranen van muizen is hyperbolisch, afgeleid van gegevens in Doi et al.⁴¹ (c) De relatie tussen de orale dosis methadon en de vermindering van de pupilgrootte in vergelijking met placebo bij mensen, afgeleid uit gegevens in Eissenberg et al.⁴⁰ (d) De relatie tussen de orale dosis methadon en het gerapporteerde effect van het medicijn ('Voelt u enig effect van het medicijn?') bij mensen, afgeleid uit gegevens in Eissenberg et al.⁴⁰
MOR, mu-opioïde receptor.

Tabel 5. Een beknopte handleiding voor het afbouwen van buprenorfine.

Dagelijkse dosis buprenorfine	Verminderingspercentage	MOR van laagste dosis in stap (%)
Meer dan 16 mg	2–4 mg om de 1–2 weken	85,7
8–16 mg	1–2 mg om de 1–2 weken	71,6
4–8 mg	0,5–1 mg om de 12 weken	53,9
2–4 mg	0,2–0,4 mg elke 1–2 weken	36,0
0,6–2 mg	0,1–0,2 mg om de 1–2 weken	14,1
Minder dan 0,6 mg	0,1 mg om de 1–2 weken	0

Bron: Deze richtlijn is gebaseerd op gegevens afkomstig van een curve die het beste past bij de gegevens in Greenwald et al.¹⁷ (zoals gerapporteerd in Greenwald et al.¹⁸).
De maximale vermindering bij elke optie zal leiden tot een vermindering van minder dan 6 procentpunten in MOR-bezetting; de kleinste vermindering zal leiden tot een vermindering van minder dan 3 procentpunten. MOR-bezetting geeft aan dat elk van de zes doseringsbereiken ongeveer gelijkmatig verdeeld zijn over de MOR-bezetting.
MOR, mu-opioïde receptor.

Tabel 6. Een voorbeeld van een afbouwregime voor methadon, berekend op basis van het regime voor buprenorfine, met behulp van dosis-equivalentieconversie.

Periode	Dosis (mg)	Periode	Dosis (mg)	Periode	Dosis (mg)
1	240	12	37,5	21	7,5
2	210	13	30	22	6
3	180	14	27	23	4,5
4	150	15	24	24	3,75
5	120	16	21	25	3
6	105	17	18	26	2,25
7	90	18	15	27	1,5
8	75	19	13,5	28	0,75
9	60	20	12	29	0
10	52,5	21	10,5		
11	45	22	9		

bezetting voor verschillende doses methadon als dit technisch haalbaar zou worden met geschiktere radioactieve tracers. De grootste onzekerheid doet zich voor bij de uiteindelijke vermindering tot nul – als er onnauwkeurigheden zijn in de berekeningen die worden gebruikt om deze laagste dosis vóór stopzetting vast te stellen, kan de vermindering van het effect op MOR groter zijn dan bij de andere stappen, in welk geval dit grotere ontweningsverschijnselen kan veroorzaken, waardoor meer incrementele stappen vóór stopzetting nodig zijn. Farmacologisch rationele afbouwregimes kunnen worden berekend voor andere opioïden, zoals codeïne, tramadol, fentanyl, hydrocodon en oxycodon, op basis van primaire neuroimaging (waar dit is uitgevoerd) of op basis van dosisomrekeningen. Deze regimes moeten flexibel worden toegepast, afhankelijk van het vermogen van een individu om het proces te verdragen, in plaats van rigide te worden opgelegd.

Geleidelijke afbouw versus kortere afbouw

Een laatste element waarmee rekening moet worden gehouden bij het optimaliseren van afbouwregimes voor opioïden is de duur van de afbouw. Over het algemeen is het succespercentage van medisch begeleide ontwenning van opioïden laag.^{6,7,33} Uit een onderzoek onder bijna 15.000 patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden kregen voor opioïdenverslaving en die probeerden af te bouwen, bleek dat slechts 4,4% van de patiënten in staat was om volledig te stoppen of hun opioïden te verminderen tot een lage dosis (<5 mg/dag methadon).³³ Het is mogelijk dat een te snelle of lineaire

Tabel 7. Een beknopt schema voor het afbouwen van methadon, gebaseerd op de omrekening van de dosis naar het buprenorfineschema.

Dagelijkse methadondosis	Reductiepercentage
Meer dan 120 mg	10–20 mg om de 1–2 weken
60–120 mg	5–10 mg om de 1–2 weken
30–60 mg	2,5–5 mg om de 1–2 weken
15–30 mg	1–2,5 mg elke 1–2 weken
4,5–15 mg	0,5–1 mg om de 1–2 weken
Minder dan 4,5 mg	0,25–0,5 mg om de 1–2 weken

Patronen van afbouw kunnen bijdragen aan de slechte resultaten van het afbouwen van opioïden, hoewel er waarschijnlijk verschillende variabelen een rol spelen.³³ In een andere analyse bereikte slechts 13,7% van de patiënten die opioïden afbouwden volledige stopzetting in een periode van 9 jaar.⁴³ Bij patiënten aan wie langdurige opioïdtherapie voor pijn werd voorgeschreven, zijn de succespercentages beter – 20% tot 91%, afhankelijk van de gebruikte interventie (hoewel sommige van deze interventies inhielden dat patiënten werden overgeschakeld op buprenorfine in plaats van dat ze daadwerkelijk stopten met opioïden).⁴⁴

Geleidelijke afbouw heeft over het algemeen betere resultaten dan kortere afbouw. Lange afbouw (12-52 weken)

en zeer lange afbouwperiodes (>52 weken) hadden respectievelijk 3,6 keer en 6,7 keer meer kans op succes (gedefinieerd als het zonder complicaties volhouden van minder dan 5 mg/dag methadon) dan korte afbouwperiodes (<12 weken).³³ Kleine dosisverlagingen (<1% van de oorspronkelijke dosis als gemiddelde wekelijkse verandering) leidden vaker tot succesvolle resultaten dan grotere verlagingen (1%–4% of >4% gemiddelde wekelijkse verandering).³³ In een andere onderzoeksgroep verdubbelde afbouw met een snelheid van <5%/week de kans op het stoppen met opioïden in vergelijking met afbouw met een snelheid van 5%–10%/week.⁴⁵ Patiënten die minder dan 5 mg methadon per week afbouwden, hadden een vijf keer grotere kans op een positief resultaat (in dit geval heroïneonthouding) in vergelijking met mensen die met meer dan 10 mg methadon per week afbouwden.⁴⁵

Dit komt overeen met de bevindingen van een ouder onderzoek waarin werd vastgesteld dat er minder uitval, minder illegaal drugsgebruik, lagere scores voor ontwenningsverschijnselen en minder verzoeken om onderbreking van de studie waren bij patiënten die hun oorspronkelijke dosis met 3% per week afbouwden (53% stopte met opioïden) in vergelijking met 10% van hun oorspronkelijke dosis per week (24% stopte met opioïden).³⁵ Over het geheel genomen eindigde de groep met snelle ontwenning met een hogere totale methadondosis voor de groep, een bevinding die overeenkomt met de fabel van Aesop, 'De schildpad en de haas'.³⁵ Aangezien 47% van de patiënten nog steeds niet in staat was om te stoppen met opioïden bij een afbouwsnelheid van 3% per week, is het mogelijk dat een nog langzamer afbouwschema de stoppercentages verder zou kunnen verbeteren.³⁵

Er zijn aanwijzingen dat fysiologische aanpassingen aan opioïdverslaving maanden of jaren kunnen duren om te verdwijnen. Een van de aanwijzingen die deze stelling ondersteunen, is het bestaan van langdurige ontwenningsverschijnselen na ontwenning van opioïden, die maanden en jaren aanhouden en soms 'langdurige ontwenning' of 'post-acute ontwenningssyndroom' worden genoemd.^{2,21,46,47} Aangezien ontwenningsverschijnselen vermoedelijk worden veroorzaakt door de discrepantie tussen het verhoogde homeostatische instelpunt van het mu-opioïde systeem na langdurige opioïdenverslaving en de niveaus van opioïde agonisme die door medicatie worden geproduceerd,⁴⁸ weerspiegelen deze perioden waarschijnlijk de tijd die nodig is om het opioïde systeem aan te passen.^{2,20,46,47} Deze tijdsperiodes komen overeen met de bevinding dat afbouwprogramma's die langer dan 52 weken duren, de grootste kans van slagen hebben.³³ Het is daarom redelijk om te verwachten dat mensen vele maanden of jaren nodig hebben om opioïden af te bouwen (afhankelijk van de duur van het gebruik) in een tempo dat een aanvaardbare ontwenning oplevert.

symptomen, zodat onderliggende aanpassingen voldoende tijd krijgen om te verdwijnen.

In de praktijk worden veel patiënten veel sneller afgebouwd dan de percentages die in deze studies als optimaal worden aangemerkt. Uit een onderzoek onder bijna 100.000 patiënten bleek dat de gemiddelde afbouw 34,0% van de oorspronkelijke dosis per maand bedroeg en dat meer dan een kwart van de patiënten sneller afbouwde dan 40% van hun oorspronkelijke dosis per maand,^{43,49} wat zelfs hoger is dan de door de CDC aanbevolen maximale afbouw.¹ Een ander onderzoek in China kwam tot vergelijkbare bevindingen: 50,4% van de patiënten bouwde sneller af dan de richtlijnen aanbevelen (>10% van de oorspronkelijke dosis/week), slechts 38,7% van de patiënten bouwde af in het bereik van 5%–10%/week en slechts 10,9% bouwde af met <5% van de vorige dosis per week (het tempo dat aan het einde van de studie waarschijnlijk tot heroïneontwenning leidt).⁴⁵

Een uiterst belangrijk aspect om rekening mee te houden is de ervaring van de individuele patiënt. Een te snelle afbouw voor iemand met een opioïdenverslaving kan leiden tot een hervatting van illegaal gebruik. Dit is een belangrijke reden om een afbouwregime te baseren op de subjectieve ervaring van de persoon met ontwenningsverschijnselen, in plaats van een gepubliceerd regime op te leggen.

Beperkingen

Individuele verschillen

Een aspect dat benadrukt moet worden, is het bestaan van interindividuele verschillen in zowel farmacodynamische (zichtbaar in beeldvormingsstudies, waarbij identieke doses verschillende niveaus van receptorbezetting opleveren) als farmacokinetische kenmerken. De hierboven onderzochte farmacodynamische relaties vertegenwoordigen de gemiddelden binnen een populatie, terwijl een individu hiervan kan afwijken (maar nog steeds een hyperbolisch patroon vertoont, volgens de wet van massawerking).³² Dit betekent dat de op basis van gemiddelde gegevens opgestelde reductieregimes met de nodige voorzichtigheid moeten worden benaderd. De beste leidraad voor een individu is de mate van ontwenning die hij of zij ervaart, en deze feedback moet prevaleren boven elk afgeleid regime (terwijl nog steeds wordt voldaan aan een hyperbolisch patroon). Bovendien kan de eliminatiehalfwaardetijd van opioïden verband houden met zowel genetische (bijv. variaties in CYP P450-iso-enzymen) als niet-genetische factoren (zoals andere interacties met andere medicijnen of stoffen).⁵⁰ en dit kan de ontwenningsverschijnselen beïnvloeden. Aspecten zoals de grotere lipofiliteit van buprenorfine en de recirculatie ervan vanuit vetweefsel

Weefsel kan een rol spelen in het afbouwproces door in feite een langere eliminatiehalfwaardetijd te bieden, wat een gunstig effect kan hebben op ontwenningsverschijnselen (zie hieronder).⁵¹ Verder onderzoek kan helpen om deze individuele factoren te verduidelijken en gepersonaliseerde risicoprofielen te ontwikkelen als leidraad voor afbouwregimes.

Benaderingen

In de voorgaande bespreking hebben we ons gebaseerd op de bezettingsgraad van de opioïde receptoren, afgeleid uit beeldvorming 4 uur na toediening (wat niet overeenkomt met de piek- of dalplasma'spiegels), terwijl er in de klinische praktijk elke dag piek- en dalvariëaties zullen zijn wanneer de medicijnen eenmaal daags worden toegediend. Dit verandert niets aan de algemene principes, maar sommige patiënten kunnen ontwenningsverschijnselen tussen doses ervaren bij dalplasma'spiegels. Dit komt vaker voor bij snelle metaboliseerders van methadon (halfwaardetijd van 8-59 uur, gemiddeld 24 uur) dan bij buprenorfine (halfwaardetijd 25-70 uur na sublinguale toediening, gemiddeld 38 uur). Ontwenningsverschijnselen tussen doses kunnen worden verlicht door vaker te doseren.

De andere relevante benadering in dit werk is het principe dat wordt voorgesteld om afbouwregimes voor een breed scala aan opioïden te extrapoleren via equivalente dosisomzettingen op basis van de bekende relatie tussen de dosis buprenorfine en de mu-opioïdebezetting. Gezien het gebrek aan primaire gegevens over MOR-bezetting voor andere opioïden, is dit de meest haalbare manier om relevante regimes te ontwikkelen. Net als hierboven voor methadon, zal extrapolatie van een partiële agonist naar een volledige agonist 'schaalvergroting' met zich meebrengen, waarbij een hogere dosis van een partiële agonist nodig zal zijn om hetzelfde effect op de doelreceptoren te hebben als een volledige agonist. Niettemin zal het gedeelde hyperbolische patroon van de curven betekenen dat vergelijkbare afbouwpatronen ongeveer 'gelijkmatig verdeelde' effecten op de receptorbezetting voor alle opioïden zullen opleveren. Er zullen enkele variaties zijn op basis van bindings- en dissociatiekinetiek en functionele werkzaamheid (intrinsieke activiteit) tussen farmacologische eigenschappen, maar vanwege het organiserende principe van de wet van massawerking zullen alle geneesmiddelen een hyperbolisch werkingspatroon volgen. Hoewel verder primair beeldvormend onderzoek nuttig zou zijn om nauwkeurigere afbouwregimes voor elke opioïde te ontwikkelen, is extrapolatie op basis van het regime voor buprenorfine waarschijnlijk een bruikbare benadering.

Overige overwegingen

Farmacokinetiek en afbouwen

Elk afbouwschema dat de verandering in bezetting per tijdseenheid minimaliseert, zal waarschijnlijk ook de ontwenningsverschijnselen minimaliseren. Er zijn twee belangrijke strategieën om dit te bereiken (binnen de beperkingen van de beschreven hyperbolische principes). De ene strategie is het gebruik van langwerkende opioïden die de afname van de receptorbezetting helpen bufferen, zoals bijvoorbeeld methadon of depotmedicatie, zoals hieronder beschreven. De tweede benadering is dat kleinere dosisverlagingen die vaker worden toegepast waarschijnlijk minder ontwenningsverschijnselen veroorzaken dan grotere dosisverlagingen die minder vaak worden toegepast.²⁵ Een analogie kan worden gemaakt met het afdalen van een trap: net zoals het minder impact op de knieën heeft om elke dag één trede naar beneden te springen dan om in één keer 30 treden naar beneden te springen en vervolgens 30 dagen te wachten voordat het proces wordt herhaald, zullen kleinere, vaker toegepaste dosisverlagingen waarschijnlijk minder ontwenningsverschijnselen veroorzaken omdat het evenwicht minder wordt verstoord.²⁵ Dit wordt vaak 'micro-tapering' genoemd en vereist over het algemeen een vloeibare versie van een medicijn. In plaats van bijvoorbeeld elke maand 3 mg te verminderen, kan de dosis met 0,1 mg per dag worden verminderd. Op deze manier kan een kortwerkend medicijn gemakkelijker de geleidelijke vermindering van de bezetting van langwerkende medicijnen simuleren.

Niet-farmacologische aspecten van het stoppen met opioïden

Naast de farmacologische aspecten van het afbouwen, waarop dit manuscript zich richt, zijn er ook psychologische factoren die een belangrijke rol spelen bij het afbouwen en stoppen, die we hier kort zullen noemen. Dit geldt met name voor patiënten met een opioïdengebruiksstoornis, waarbij dwangmatig gebruik, verlies van controle over de inname en verlangen naar het middel aanzienlijke belemmeringen vormen voor het afbouwen en stoppen, meer nog dan bij mensen die alleen lichamelijk afhankelijk zijn van het middel. Bij opioïdengebruiksstoornissen wordt bijvoorbeeld aangenomen dat hedonische homeostatische ontregeling – die zich uit in verhoogde beloningsdrempels en aversieve, angstachtige toestanden tijdens ontwenning – terugval en drugszoekend gedrag in de hand werkt.⁵² Het aanpakken van deze problemen valt buiten het bestek van dit artikel, dat zich voornamelijk richt op mensen met een lichamelijke afhankelijkheid van opioïden. Een hyperbolische, geleidelijke afbouw zal echter waarschijnlijk

ontwenningssverschijnselen minimaliseren, die een extra drijfveer vormen om weer te gaan gebruiken.

Voor patiënten aan wie opioïden worden voorgeschreven voor pijn, kan de onderliggende pijnstoornis problemen opleveren, ondanks dat het nu duidelijk is dat opioïden grotendeels ineffectief zijn bij chronische ^{niet-kankerpijn}⁵³ en de pijn zelfs kunnen verergeren. Op korte termijn kan een toename van de pijn, mogelijk een ontwenningssverschijnsel, echter een belemmering vormen voor vermindering – wat mogelijk kan worden verholpen door een langzamere, farmacologisch onderbouwde afbouw. Andere belangrijke aspecten die de kans op stoppen vergroten, zijn de bereidheid van de patiënt, zijn motivatie, zijn betrokkenheid en zijn persoonlijke omstandigheden.⁵⁴

Ten slotte is aangetoond dat verwachtingseffecten een rol spelen bij het afbouwen.³⁵ Patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen maar geblindeerd zijn (zodat ze niet weten of ze afbouwen of op hetzelfde niveau blijven) vertonen bijna even hoge uitvalpercentages als patiënten die geleidelijk aan hun medicatie afbouwen,³⁵ wat suggereert dat verwachtingen over afbouw (nocebo-effecten) kunnen bijdragen aan de moeilijkheden van patiënten. Dit wordt ondersteund door een ander onderzoek waaruit bleek dat patiënten met een opioïdengebruiksstoornis die een methadononderhoudsbehandeling kregen, meer symptomen vertoonden wanneer ze blind waren voor een afbouwschema dan wanneer ze op de hoogte waren van de dosisverlagingen, wat suggereert dat blinding leidde tot meer angst en onzekerheid bij de deelnemers.⁵⁵ In dit onderzoek en andere ^{onderzoeken}⁵⁶ zijn er echter geen significante verschillen in de percentages van opioïdenontwenning aangetoond tussen blinde en open afbouwprogramma's. Er zijn echter aanzienlijke beperkingen aan deze studies, omdat deelnemers in sommige gevallen heroïne bleven gebruiken, de steekproeven erg klein waren, de bevindingen tegenstrijdig waren, details over blindingprocedures ontbraken (bijvoorbeeld of er visuele of olfactorische aanwijzingen waren die de timing van de vermindering zouden hebben aangegeven), de vermindering waarschijnlijk te snel ging en, in het geval van Ralphs et al., er geen randomisatie naar conditie plaatsvond.⁵⁶ Gezien de beperkingen van deze studies is mogelijk verder onderzoek op dit gebied nodig om de rol van blinde afbouwprogramma's te bepalen. Dit moet worden bekeken binnen het principe van gezamenlijke besluitvorming en het besef dat geleidelijke, hyperbolische afbouw waarschijnlijk een belangrijk aspect is van veilige afbouw. Andere commentatoren hebben inderdaad gesuggereerd dat psychologische factoren kunnen worden geminimaliseerd door een langzame afbouw te volgen en ervoor te zorgen dat de patiënt weet dat de snelheid kan worden aangepast als

nodig is: dit draagt bij aan een minder angstig proces.⁵⁷

Voor patiënten aan wie opioïden worden voorgeschreven voor pijn, is het belangrijk om hen te informeren dat het afbouwen van opioïden over het algemeen de pijn niet verergert en zelfs kan leiden tot een vermindering van de pijnintensiteit na verloop van tijd: 80% van deze patiënten ervaart een vermindering van de pijn, bij 15% verandert de pijn niet en slechts bij 3% neemt de pijnintensiteit toe.⁵⁸ De patiënten bij wie de pijn waarschijnlijk zal verminderen, zijn degenen met milde tot matige pijn.⁵⁸

Gebruik van aanvullende medicatie

Het gebruik van andere medicijnen tijdens het afbouwen is in verband gebracht met succesvolle stoppen,⁵⁹ waaronder verschillende antidepressiva, antipsychotica, gabapentine en pregabaline. Deze medicijnen kunnen echter zelf lichamelijke afhankelijkheid en ontwenningssverschijnselen veroorzaken, hoewel ze, met uitzondering van gabapentine en pregabaline, niet in verband zijn gebracht met misbruik of gebruiksstoornissen. Voor sommige patiënten kan het gebruik van technisch niet-verslavende medicatie de voorkeur hebben. NICE raadt echter expliciet het gebruik van aanvullende medicatie met verslavende eigenschappen af bij het afbouwen van opioïden.⁶⁰ In sommige gevallen kan het langdurig gebruik van aanvullende medicatie betekenen dat het ene verslavende medicijn is ingeruild voor het andere: niet gestopt, maar vervangen. In plaats van te worden verborgen met extra medicatie, moeten ontwenningssverschijnselen in het algemeen worden gezien als een belangrijk signaal dat de afbouw te snel gaat voor de fysiologie van de persoon en een indicatie dat de afbouw moet worden vertraagd. Analooq hieraan kan hoogteziekte bij te snelle stijging (vergelijkbaar met een 'luchtdruksyndroom') het beste worden behandeld door de hoogte te handhaven en de stijgsnelheid te vertragen, in plaats van met dezelfde snelheid door te gaan en aanvullende medicatie te gebruiken om de effecten te verbergen. Incidenteel, beperkt gebruik van symptomatische aanvullende medicatie, zoals alfa- α 2-adrenerge receptoragonisten, kan een redelijke strategie zijn.

Aanbevolen afbouwmethode

We hebben een afbouwregime opgesteld dat in overeenstemming is met de farmacodynamische eigenschappen van opioïde-agonisten. Om een gelijkmatige vermindering van het effect van opioïden op hun belangrijkste doelwit, de MOR, te bewerkstelligen, moeten opioïden worden afgebouwd volgens

een hyperbolisch patroon worden afgebouwd. Deze schema's kunnen de ernst van de ontwenningsverschijnselen bij elke stap van de afbouw minimaliseren, wat mogelijk bijdraagt aan een succesvoller resultaat bij het stoppen met opioïden. Deze schema's kunnen worden benaderd door exponentieel afbouwschema's (afbouw met een percentage van de laatste dosis) te volgen, die in eenvoudige vorm zijn weergegeven in de tabellen 5 en 7.

De richtlijnen in dit document moeten alleen worden beschouwd als een nuttig kader, aangezien neurobiologische en psychologische gevoeligheid per persoon verschillen. Patiënten moeten afbouwen in een tempo dat voor hen aanvaardbaar is, afhankelijk van het optreden van ontwenningsverschijnselen. Dit betekent niet dat de hierboven beschreven principes met betrekking tot hyperbolische afbouw (het is nuttig om een overzicht te hebben) moeten worden losgelaten, maar dat deze mogelijk moeten worden aangepast aan het individu. Geleidelijke afbouw kan nodig zijn, wat kan betekenen dat het volledige ontwenningsproces maanden of jaren kan duren. Een voorgestelde aanpak, waarbij gezamenlijke besluitvorming plaatsvindt, kan een eerste stap zijn om de dosis van patiënten met 1% tot 5% van hun huidige dosis te verlagen, gevolgd door monitoring van ontwenningsverschijnselen gedurende 2 weken (of zo lang als nodig is om de ontwenningsverschijnselen te laten verdwijnen). De verdraagbaarheid van deze ervaring kan worden gebruikt om de omvang van de volgende dosisverlaging te bepalen (op basis van een evenredige verlaging van de meest recente dosis van de patiënt). Dit proces kan worden herhaald, waarbij de snelheid wordt afgestemd op de ervaring van de patiënt met ontwenningsverschijnselen, rekening houdend met het feit dat er grote verschillen bestaan in het vermogen van patiënten om verlagingen te verdragen en dat sommige patiënten minder dan 1% van hun dosis per week kunnen verlagen.³³ Deze verlagingen moeten worden voortgezet totdat patiënten een dosis bereiken waarbij een verlaging tot nul geen grotere vermindering van de MOR-bezetting veroorzaakt dan eerder verdragen verlagingen. Voor buprenorfine kan de uiteindelijke benodigde dagelijkse dosis 0,1 mg of minder zijn, en voor methadon 1 mg of minder. Verder onderzoek kan het mogelijk maken om patiënten te stratificeren op basis van erkende risicofactoren om te bepalen welk afbouwregime het meest geschikt is, maar op dit moment ontbreekt het ons nog aan dit inzicht.

Formuleringen voor afbouw

Hoewel buprenorfine en methadon verkrijgbaar zijn in kleine tabletformuleringen of vloeibare oplossingen, kan het ontbreken van graduele doseringen in tabletvorm een belemmering vormen voor de eenvoudige toepassing van farmacologisch rationele hyperbolische afbouw⁶¹, die kleine veranderingen in de dosis en vereist. small final doses before complete

stopzetting. Maar liefst 28% van de artsen die werkzaam zijn op het gebied van verslaving gaf aan dat het moeilijk was om opioïden af te bouwen vanwege een gebrek aan tabletten met lagere doseringen.³⁶ Beide hier onderzochte opioïden hebben een relatief lange halfwaardetijd in het plasma (37 uur voor buprenorfine en 29 uur voor methadon)¹⁶, wat een geleidelijke afbouw kan vergemakkelijken, vooral omdat deze halfwaardetijden in het plasma korter kunnen zijn dan de halfwaardetijden voor receptorbinding. In de VS is de kleinste beschikbare dosis voor sublinguale buprenorfine 2 mg, maar er is ook een buccale film verkrijgbaar in een dosis van slechts 75 ug, wat overeenkomt met 150 ug sublinguale buprenorfine,⁶² wat sommige van de hier beschreven behandelingen mogelijk vergemakkelijkt. Het gebruik van vloeibare versies van opioïden (geproduceerd door de fabrikant of door apotheken die geneesmiddelen samenstellen) of speciaal samengestelde tabletten (of capsules) met een kleinere dosis zijn mogelijke oplossingen wanneer er geen geschikte formuleringen beschikbaar zijn.^{63,64} Fabrikanten kunnen dit proces vergemakkelijken door geneesmiddelen met een kleinere dosis te produceren.

Een andere optie (misschien vooral nuttig bij hogere doses) is het gebruik van de recent geïntroduceerde langwerkende injecteerbare formuleringen van opioïden. Er zijn formuleringen met een terminale halfwaardetijd van 19-25 dagen in het Verenigd Koninkrijk en Europa⁶⁵ en 43-60 dagen in de Verenigde Staten en Australië.⁶⁶ Een geleidelijke verlaging van de doses van deze langwerkende formuleringen of een verlenging van het doseringsinterval⁶⁷ zou kunnen zorgen voor een soepelere overgang bij het afbouwen van de dosis, waardoor het proces beter te verdragen is. Zoals eerder is aangetoond voor antipsychotische depots,^{68,69} kan zelfs een langzame afbouw van depotpreparaten door het doseringsinterval te verlengen en de dosis te verlagen tot de laagst beschikbare dosis voor sommige patiënten een te snelle vermindering van MOR betekenen om te kunnen verdragen (bijvoorbeeld patiënten die een vermindering van 1% per week nodig hebben). Het is waarschijnlijk dat zelfs het abrupt staken van de kleinste dosis depot voor sommige patiënten een te snelle vermindering van MOR met zich meebrengt, waardoor een overstap naar orale medicatie nodig is om de afbouw te voltooien.⁶⁸ Een dergelijke aanpak heeft voor- en nadelen: enerzijds is deze relatief eenvoudig, maar anderzijds heeft de patiënt geen controle en is het moeilijk om de snelheid van de afbouw te variëren (wat wel mogelijk is met korter werkende orale medicatie) erkend als een nuttig element in het stopzettingsproces.⁶⁹ Een andere optie kan worden geboden door het gebruik van het zeer langwerkende buprenorfine-implantaat (Sixmo),⁷⁰ dat flip-flop-farmacokinetiek vertoont (waarbij de absorptiehalfwaardetijd de eliminatiehalfwaardetijd overheerst om de duur van de werking van het geneesmiddel te bepalen)⁷¹ en een geleidelijke afbouw mogelijk maakt door het aantal gebruikte implantaten te verminderen. Een onderzoek van de

De effectiviteit van deze benaderingen in klinische onderzoeken kan nuttig zijn.

Verder onderzoek

De principes die in dit artikel worden uiteengezet, kunnen worden onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin lineaire afbouw wordt vergeleken met hyperbolische afbouw, of door een verband te leggen tussen ontwenningverschijnselen en de omvang van de dosisverlagingen. Een prospectieve RCT kan lineaire afbouw (bijvoorbeeld 10% per maand volgens de CDC-richtlijnen) vergelijken met geleidelijke en hyperbolische afbouw over een periode van twee jaar, hetzij open-label, hetzij met behulp van dubbelblinde schema's, om te zien of hyperbolische afbouw superieur is wat betreft het stoppen met opioïdengebruik (of uitval) aan het einde van de studie. Een dergelijke studie zou het gebruik van aanvullende medicatie kunnen uitsluiten om een versturende factor te verwijderen, of zou het gebruik van meer dan minimaal gebruik van aanvullende medicatie kunnen beschouwen als een proxy voor het falen van het voorgeschreven regime.

Het zou nuttig zijn om nomogrammen voor het afbouwen van opioïden te maken waarin de gemiddelde snelheid van het afbouwen van opioïden (evenals de standaardafwijkingen) wordt samengevoegd, die verband kunnen houden met kenmerken zoals leeftijd,³³ gebruiksduur,^{dosis10} en type opioïde, en andere individuele kenmerken, waaronder farmacokinetische kenmerken, die een leidraad kunnen bieden om de gemiddelde duur van de afbouw voor een individu te voorspellen, waarbij rekening wordt gehouden met individuele idiosyncratische verschillen.

Conclusie

De farmacologische grondgedachte voor hyperbolische afbouw is uiteengezet om artsen en richtlijnen aan te moedigen en te informeren om zich beter te houden aan een hyperbolisch afbouwpatroon, met als doel het succesvol afbouwen van opioïden te verbeteren door ontwenningverschijnselen tot een minimum te beperken.

Verklaringen

Ethische goedkeuring en toestemming om deel te nemen

Voor dit artikel was geen ethische goedkeuring vereist omdat er geen proefpersonen bij betrokken waren.

Toestemming voor publicatie

Niet van toepassing.

Bijdragen van auteurs

Mark Abie Horowitz: Conceptualisering; Formele analyse; Methodologie; Projectadministratie; Schrijven – oorspronkelijk ontwerp; Schrijven – beoordeling en redactie.

Adele Framer: schrijven – revisie en redactie.

John Strang: Supervisie; schrijven – revisie en redactie.

David Taylor: Supervisie; schrijven – revisie en redactie.

Dankwoord

JS en zijn onderzoek worden ondersteund door het NIHR Maudsley BRC (Biomedisch Onderzoekscentrum).

Financiering

De auteurs hebben bekendgemaakt dat zij de volgende financiële steun hebben ontvangen voor het onderzoek, het auteurschap en/of de publicatie van dit artikel: MH wordt ondersteund door een klinisch onderzoeksbeurs via de North East London NHS Foundation Trust (NELFT). Deze financieringsbron heeft geen rol gespeeld bij het schrijven van het manuscript of de beslissing om het ter publicatie in te dienen. Er is geen specifieke financiering verstrekt voor dit manuscript.

Concurrerende belangen

MAH is mede-aanvrager van de RELEASE- en RELEASE+-onderzoeken in Australië, gefinancierd door het Medical Research Future Fund en de National Health and Medical Research Council, waarin hyperbolische afbouw van antidepressiva wordt vergeleken met de gebruikelijke zorg. MAH meldt dat hij medeoprichter en adviseur is van Outro Health, een digitale kliniek die patiënten in de VS ondersteunt bij het stoppen met niet langer noodzakelijke antidepressiva door middel van geleidelijke, hyperbolische afbouw. MAH ontvangt royalty's voor de Maudsley Deprescribing Guidelines: Antidepressants, Benzodiazepines, Gabapentinoids and Z-drugs. AF is oprichter van de Psychotropic Deprescribing Council, een non-profitorganisatie voor onderzoek en onderwijs, en SurvivingAntidepressants.org, een website voor lotgenotencontact, en ontvangt geen enkele vergoeding, financieel of anderszins, voor het vervullen van deze functies. DT heeft door onderzoekers geïnitieerde onderzoekssubsidies ontvangen en heeft gesproken op evenementen voor AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Servier, Sunovion, Viatris en Recordati en heeft aandelen in Myogenesg, Saladax en

428-Pharma. JS is een clinicus en academicus die heeft samengewerkt met lokale, nationale en internationale overheids- en niet-gouvernementele instanties om nieuwe benaderingen te ontwikkelen en te testen voor de aanpak van verslaving en aanverwante problemen, waaronder onderzoek naar onderhouds- en ontwenningsbehandelingen. Via zijn werkgever (King's College London) heeft hij onderzoeks- en projectsubsidies ontvangen van verschillende overheids- en charitatieve onderzoeksinstanties en liefdadigheidsorganisaties. Via de universiteit heeft hij ook samengewerkt met farmaceutische en technologiebedrijven van wie de universiteit projectbeurzen en/of honoraria en/of consultancyvergoedingen heeft ontvangen, zoals beschreven op <https://www.kcl.ac.uk/people/john-strang> (waaronder, in de afgelopen drie jaar, MundiPharma, Camurus, Accord, Pneumowave) en ook medicatie of apparatuur (Pneumowave, CMI) om potentieel verbeterde formuleringen en apparaten te ontwikkelen of te bestuderen. Zijn werkgever (King's College London) heeft eerder intellectueel eigendom geregistreerd op een innovatieve buccale naloxon waaraan hij betrokken is, en hij is eerder door een farmaceutisch bedrijf in een octrooiregistratie genoemd als uitvinder van geconcentreerde naloxon-neusspray. Mark Horowitz is adjunct-hoofdredacteur en David Taylor is hoofdredacteur van *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, en zij zijn de auteurs van dit artikel; daarom werd het peer-reviewproces beheerd door andere leden van de raad, en waren de indienende redacteurs niet betrokken bij het besluitvormingsproces.

Beschikbaarheid van gegevens en materialen

Alle relevante gegevens zijn opgenomen in dit manuscript.

ORCID-ID's

Mark Abie Horowitz  <https://orcid.org/0000-0003-1318-2029>

Adele Framer  <https://orcid.org/0000-0002-4094-6744>

John Strang  <https://orcid.org/0000-0002-5413-2725>

David Taylor  <https://orcid.org/0000-0002-2557-1710>

Referenties

1. Dowell D, Haegerich TM en Chou R. CDC-richtlijn voor het voorschrijven van opioïden voor chronische pijn — Verenigde Staten, 2016. *JAMA* 2016; 315(15): 1624.
2. Manhapra A, Arias AJ en Ballantyne JC. Het dilemma van het afbouwen van opioïden bij langdurige opioïdtherapie voor chronische pijn: een commentaar. *Subst Abuse* 2018; 39(2): 152–161.
3. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. De effectiviteit en risico's van langdurige opioïdtherapie voor chronische pijn: een systematische review voor een National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162(4): 276–286.
4. Chou R, Hartung D, Turner J, et al. *Opioïdbehandelingen voor chronische pijn* [internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (VS), 2020.
5. Dowell D. *HHS-richtlijn voor klinici over de juiste doseringsvermindering of stopzetting van langdurig gebruik van opioïde pijnstillers*. Washington, DC: De werkgroep van het Amerikaanse ministerie van Volksgezondheid en Human Services voor patiëntgerichte vermindering of stopzetting van langdurig gebruik van opioïde pijnstillers. 2019, pp. 1–6.
6. Calsyn DA, Malcy JA en Saxon AJ. Langzame afbouw van methadononderhoud in een programma dat onbeperkt onderhoud aanmoedigt. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30(2): 159–163.
7. Weinstein ZM, Gryczynski G, Cheng DM, et al. Afbouwen en terugkeren naar buprenorfineonderhoud in een programma voor verslavingsbehandeling in de eerstelijnszorg (OBAT). *Drug Alcohol Depend* 2018; 189: 166–171.
8. Avery N, McNeilage AG, Stanaway F, et al. Werkzaamheid van interventies om langdurige opioïdenbehandeling voor chronische niet-kankerpijn te verminderen: systematische review en meta-analyse. *BMJ* 2022; 377: e066375.
9. National Institute for Health and Care Excellence. *Opioïdenverslaving*. Londen, Verenigd Koninkrijk: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.
10. Ford C, Barnard J, Bury J, et al. Richtlijnen voor het gebruik van methadon voor de behandeling van opioïdenverslaving in de eerstelijnszorg [internet]. https://findings.org.uk/docs/Ford_C_9_findings.pdf?s=eb&r=&c=&sf=fpd (2011, geraadpleegd op 5 mei 2024).
11. Lintzeris N, Clark N, Winstock A, et al. *Nationale klinische richtlijnen en procedures voor het gebruik van buprenorfine bij de onderhoudsbehandeling van opioïdverslaving*. Australische regering. 2006.
12. FDA Drug Safety Communication. FDA identificeert schade gemeld door plotselinge stopzetting van opioïde pijnstillers en

- vereist wijzigingen in de bijsluiter om voorschrijvers te begeleiden bij een geleidelijke, geïndividualiseerde afbouw [Internet], <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-identifies-harm-reported-sudden-discontinuation-opioid-pain-medicines-and-requires-label-changes> (2019, geraadpleegd op 19 september 2020).
13. Dowell D, Haegerich T en Chou R. Geen snelkoppelingen naar veiliger voorschrijven van opioïden. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2285–2287.
 14. Steinman MA. Contact zoeken met patiënten om bijwerkingen van geneesmiddelen en niet-therapietrouw vast te stellen: noodzakelijk maar niet voldoende. *JAMA Intern Med* 2013; 173(5): 384–385.
 15. Strang J en Gossop M. Vergelijking van lineaire versus inverse exponentiële methadonreductiecurves bij de ontwenning van opiaatverslaafden. *Addict Behav* 1990; 15(6): 541–547.
 16. Taylor D, Barnes T en Young A. *De Maudsley-voorschrijfrichtlijnen in de psychiatrie: 13e editie*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2018.
 17. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al. Effecten van een onderhoudsdosis buprenorfine op de beschikbaarheid van μ -opioïde receptoren, plasmaconcentraties en antagonistische blokkade bij heroïneverslaafde vrijwilligers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(11): 2000–2009.
 18. Greenwald MK, Comer SD en Fiellin DA. Buprenorfine-onderhoudsbehandeling en beschikbaarheid van μ -opioïde receptoren bij de behandeling van opioïdengebruiksstoornissen: implicaties voor klinisch gebruik en beleid. *Drug Alcohol Dependence* 2014; 144(2): 1–11.
 19. De Vries TJ en Shippenberg TS. Neurale systemen die ten grondslag liggen aan opiaatverslaving. *J Neurosci* 2002; 22(9): 3321–3325.
 20. Evans CJ en Cahill CM. Neurobiologie van opioïdenverslaving bij het ontstaan van verslavingsgevoeligheid [versie 1; referenten: 3 goedgekeurd]. *F1000Res* 2016; 5: 1–11.
 21. Lerner A en Klein M. Afhankelijkheid, ontwenning en rebound van CZS-geneesmiddelen: een update en regelgevende overwegingen voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. *Brain Commun* 2019; 1(1): fcz025.
 22. Horowitz MA, Murray RM en Taylor D. Afbouwen van antipsychotische behandeling. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(2): 125–126.
 23. Horowitz M en Taylor D. De Maudsley-richtlijnen voor het afbouwen van medicatie: antidepressiva, benzodiazepinen, gabapentinoïden en Z-medicijnen, <https://www.wiley.com/en-ae/The+Maudsley+Deprescribing+Guidelines%3A+Antidepressants%2C+Benzodiazepines%2C+Gabapentinoïden+en+Z-geneesmiddelen-p-9781119823025> (2024, geraadpleegd op 8 februari 2024).
 24. Horowitz MA en Taylor D. Casusgericht leren: veilig afbouwen en stoppen met antidepressiva [internet]. *The Pharmaceutical Journal*, <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/case-based-learning-safe-withdrawal-and-tapering-of-antidepressants> (2023, geraadpleegd op 6 oktober 2023).
 25. Horowitz MA en Taylor D. Hoe psychiatrische medicatie te verminderen en te stoppen. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 55: 4–7.
 26. Cooper RE, Ashman M, Lomani J, et al. "Stabiliseren-verminderen, stabiliseren-verminderen": een onderzoek naar de gangbare praktijken van diensten voor het afbouwen van medicatie en aanbevelingen voor toekomstige diensten. *PLoS One* 2023; 18(3): e0282988.
 27. Wallis KA, Donald M, Horowitz M, et al. RELEASE (REdressing Long-term Antidepressant use): protocol voor een pragmatische clustergerandomiseerde gecontroleerde studie met drie armen, type 1, naar de effectiviteit en implementatie in de huisartsenpraktijk. *Trials* 2023; 24(1): 615.
 28. Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, et al. Het risico op ontwenningverschijnselen en terugval na het staken van clozapine verminderen – is het haalbaar om evidence-based richtlijnen te ontwikkelen? *Schizophr Bull* 2021; 48(1): 176–189.
 29. Horowitz MA en Taylor D. Afbouwen van SSRI-behandeling om ontwenningverschijnselen te verminderen. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(6): 538–546.
 30. Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, et al. Een methode voor het afbouwen van antipsychotische behandeling die het risico op terugval kan minimaliseren. *Schizophr Bull* 2021; 47(4): 1116–1129.
 31. Read J, Moncrieff J en Horowitz MA. Ontwerpen van ondersteunende diensten voor het afbouwen van antidepressiva: de mening van patiënten over bestaande diensten en wat ze echt nodig hebben. *J Psychiatr Res* 2023; 161: 298–306.
 32. Holford N. Farmacodynamische principes en het tijdsverloop van vertraagde en cumulatieve geneesmiddeleffecten. *Transl Clin Pharmacol* 2018; 26(2): 56.
 33. Nosyk B, Sun H, Evans E, et al. Het definiëren van doseringspatroonkenmerken van succesvolle afbouw na methadononderhoudsbehandeling: resultaten van een populatiegebaseerd retrospectief cohortonderzoek. *Addiction* 2012; 107(9): 1621–1629.
 34. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, et al. Het verband tussen de duur van ambulante buprenorfineontwenning en klinische behandelingsresultaten: een overzicht. *Drug Alcohol Depend* 2011; 119(1–2): 1–9.

35. Senay EC, Dorus W en Thornton W. Ontwenning van methadononderhoud. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(3): 361.
36. Bentzley BS, Barth KS, Back SE, et al. Stopzetting van buprenorfineonderhoudstherapie: perspectieven en resultaten. *J Subst Abuse Treat* 2015; 52: 48–57.
37. Lintzeris N, Monds LA, Rivas C, et al. Overstappen van methadon naar buprenorfine: de haalbaarheid en evaluatie van praktijkrichtlijnen. *J Addict Med* 2018; 12(3): 234–240.
38. Melichar JK, Hume SP, Williams TM, et al. Gebruik van [11C]diprenorfine om de bezetting van opioïde receptoren door methadon bij opioïdeverslaving in beeld te brengen: klinische en preklinische studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(1): 309–315.
39. Kling MA, Carson RE, Borg L, et al. Beeldvorming van opioïde receptoren met positronemissietomografie en [18F]Cyclofoxy bij voormalige heroïneverslaafden die langdurig met methadon worden behandeld. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(3): 1070 LP–1076 LP.
40. Eissenberg T, Stitzer ML, Bigelow GE, et al. Relatieve potentie van levo- α -acetylmethadol en methadon bij mensen onder acute dosering. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 936–945.
41. Doi S, Mori T, Uzawa N, et al. Karakterisering van methadon als een β -arrestine-georiënteerde μ -opioïde receptoragonist. *Mol Pain* 2016; 12: 1–9.
42. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, et al. Een vergelijking van levomethadylacetaat, buprenorfine en methadon voor opioïdverslaving. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 1290–1297.
43. Fenton JJ, Agnoli AL, Xing G, et al. Trends en snelheid van dosistapering bij patiënten die langdurige opioïdtherapie voorgeschreven kregen, 2008–2017. *JAMA Network Open* 2019; 2(11): e1916271.
44. Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, et al. Patiëntresultaten bij dosisvermindering of stopzetting van langdurige opioïdtherapie: een systematische review. *Ann Intern Med* 2017; 167(3): 181–191.
45. Lu Q, Zou X, Liu Y, et al. Strategie voor het afbouwen van de dosis voor heroïneontwenning bij deelnemers aan methadononderhoudsbehandeling: bewijs uit een retrospectief onderzoek in Guangdong, China. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(15): 2800.
46. Centrum voor behandeling van middelenmisbruik. Langdurige ontwenning. *Advies over behandeling van middelenmisbruik* 2010; 9(1): 1–8.
47. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, et al. Acute ontwenning, langdurige onthouding en negatieve affecten bij alcoholisme: is er een verband? *Addict Biol* 2010; 15(2): 169–184.
48. Amerikaanse ministerie van Veteranenzaken. Beslissingstool voor het afbouwen van opioïden, https://vaww.portal2.va.gov/sites/ad/SitePages/Home.aspx%0Ahttps://vaww.portal2.va.gov/sites/ad/SitePages/Home.aspx%0Ahttps://www.pbm.va.gov/PBM/AcademicDetailingService/Documents/Pain_Opioid_Taper_Tool_IB_10_939_P96820.pdf (2016, geraadpleegd op 15 oktober 2022).
49. JAMA Network Open. Fouten in gegevensverwerking en indicatoren voor geschiktheid van patiënten in onderzoek naar afbouw van dosering bij patiënten met een langdurige opioïdenbehandeling. *JAMA Network Open*. 2020; 3(8): e2018893–e2018893.
50. Eap CB, Buclin T en Baumann P. Interindividuele variabiliteit van de klinische farmacokinetiek van methadon: implicaties voor de behandeling van opioïdverslaving. *Clin Pharmacokinetics* 2002; 41(14): 1153–1193.
51. Kumar R, Viswanath O en Saadabadi A. Buprenorfine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/> (2024, geraadpleegd op 9 oktober 2024).
52. Koob GF. Hedonische homeostatische ontregeling als drijvende kracht achter drugszoekend gedrag. *Drug Discov Today Dis Models* 2008; 5(4): 207–215.
53. Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Pijnstillende werking van opioïden bij chronische pijn: recente meta-analyses: opioïden bij chronische pijn. *Br J Pharmacol* 2015; 172(2): 324–333.
54. Kuntz JL, Dickerson JF, Schneider JL, et al. Factoren die verband houden met het succes van het afbouwen van opioïden: een gemengde methodestudie. *J Am Pharm Assoc* 2021; 61(3): 248–257.e1.
55. Stitzer ML, Bigelow GE en Liebson IA. Vergelijking van drie poliklinische methadonontwenningprocedures. *NIDA Res Monogr* 1982; 41: 239–245.
56. Ralphs JA, de C Williams AC, Richardson PH, et al. Opiatenreductie bij patiënten met chronische pijn: een vergelijking van door de patiënt gecontroleerde reductie en door het personeel gecontroleerde cocktailmethoden. *Pain* 1994; 56(3): 279–288.
57. Darnall BD en Fields HL. Klinisch en neurowetenschappelijk bewijs ondersteunt het cruciale belang van de verwachtingen en zeggenschap van patiënten bij het afbouwen van opioïden. *Pain* 2022; 163(5): 824–826.
58. Davis MP, Digwood G, Mehta Z, et al. Afbouwen van opioïden: een uitgebreid kwalitatief overzicht. *Ann Palliat Med* 2020; 9(2): 586–610.

59. Zhou K, Jia P, Bhargava S, et al. Opioiden afbouwen bij patiënten met een verslaving aan voorgeschreven opioïden: een retrospectieve studie. *Scand J Pain* 2017; 17(1): 167–173.
60. NICE. Geneesmiddelen die gepaard gaan met afhankelijkheid of ontwenningsverschijnselen: veilig voorschrijven en ontwenningsbeheer voor volwassenen | Richtlijnen | NICE. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng215/chapter/Recommendations> (2022, geraadpleegd op 27 juni 2022).
61. Agency Medical Directors' Group. Interagency guidelines on prescribing opioids for pain, <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpoidGuideline.pdf> (2015, geraadpleegd op 8 september 2023).
62. Davis MP, Pasternak G en Behm B. Behandeling van chronische pijn: een overzicht van klinische studies gericht op de optie buprenorfine. *Drugs* 2018; 78(12): 1211–1228.
63. Groot PC en van Os J. Aanpak van het stijgende aantal gebruikers van opioïdenrecepten. *Lancet Public Health* 2020; 5(1): e16.
64. Groot PC en van Os J. Hoe kennis van gebruikers over het afbouwen van psychotrope medicatie heeft geleid tot de ontwikkeling van persoonsspecifieke afbouwmedicatie. *Therap Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 204512532093245.
65. EMA. Buvidal - Samenvatting van de productkenmerken. Europees Geneesmiddelenbureau, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_en.pdf (geraadpleegd op 5 november 2023).
66. FDA. Sublocade (buprenorfine met verlengde afgifte) injectie, voor subcutaan gebruik, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209819s017s018lbl.pdf (2023, geraadpleegd op 27 oktober 2023).
67. Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, et al. Populatiefarmacokinetiek van een maandelijks buprenorfine-depotinjectie voor de behandeling van opioïdengebruiksstoornis: een gecombineerde analyse van fase II- en fase III-onderzoeken. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(4): 527–540.
68. O'Neill JR, Taylor DM en Horowitz MA. Implementatie van geleidelijke, hyperbolische afbouw van langwerkende injecteerbare antipsychotica door verlenging van het interval tussen doses: een in silico modellingsstudie. *Ther Adv Psychopharmacol* 2023; 13: 20451253231198464.
69. O'Neill JR, Taylor DM en Horowitz MA. Gebruik van in silico-methoden om optimale afbouwregimes te bepalen voor op decanoaat gebaseerde langwerkende injecteerbare psychosemedicijnen. *Ther Adv Psychopharmacol* 2024; 14: 20451253241272790.
70. EMA. Sixmo. Europees Geneesmiddelenbureau, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sixmo> (2019, geraadpleegd op 5 november 2023).
71. Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL, et al. Flip-flop farmacokinetiek – een omkering van de beschikbaarheid: uitdagingen en kansen tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen. *Ther Deliv* 2011; 2(5): 643–672.