

# Handreiking Buprenorfine Micro-Inductie

## Colofon

Deze handreiking is tot stand gekomen in samenwerking met Nijmegen Institute for Scientist Practitioners in Addiction en Verslavingskunde Nederland.

De werkgroep bestond uit de volgende leden:

Drs. Stijn Veldman, Novadic-Kentron

Drs. Thomas Knuijver, Iriszorg

Dr. Niki Lijftogt, Jellinek

Dr. Boukje Dijkstra, Novadic-Kentron

Prof. dr. Arnt Schellekens, Radboudumc

Meelezers:

Michiel Gravesteyn, Verpleegkundig specialist Brijder

Robert Hilse, psychiater en manager zorg Mondriaan

Olav Jerzykowski, Verslavingsarts Mondriaan

Leonie van Kleef, Verslavingsarts Brijder

Productie: Verslavingskunde Nederland

Uitgave: Verslavingskunde Nederland

# Inhoudsopgave

<b>VOORWOORD EN VERANTWOORDING .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INLEIDING .....</b>	<b>4</b>
<b>2. METHODOLOGIE.....</b>	<b>6</b>
<b>3. ALGEMENE UITGANGSPUNTEN BIJ BUPRENORFINE MICRO-INDUCTIE.....</b>	<b>7</b>
<i>Indicatie voor buprenorfine micro-inductie.....</i>	<i>7</i>
<i>Indicatoren voor ambulante of klinische micro-inductie.....</i>	<i>7</i>
<b>4. DOSERINGSREGIMES .....</b>	<b>9</b>
<i>Toedieningsvorm buprenorfine .....</i>	<i>10</i>
<i>Titratiefase .....</i>	<i>10</i>
<i>Startdosering en frequentie SL en TD-buprenorfine .....</i>	<i>11</i>
<i>Opbouwsnelheid.....</i>	<i>11</i>
<i>Afbouwfase .....</i>	<i>12</i>
<b>LITERATUUR .....</b>	<b>14</b>
<b>BIJLAGEN.....</b>	<b>16</b>
<i>Tabel A Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; methadon naar buprenorfine, middels sublinguale tabletten, in het kader van buprenorfineonderhoudsbehandeling .....</i>	<i>16</i>
<i>Tabel B Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; methadon naar buprenorfine, middels transdermale pleisters, in het kader van buprenorfineonderhoudsbehandeling.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabel C Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine in het kader van opioïdenafbouw .....</i>	<i>17</i>
<i>Tabel D Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon en fentanyl pleisters naar buprenorfine in het kader van opioïdenafbouw.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabel E Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine, middels buprenorfine pleisters, bij een oudere somatisch kwetsbare patiënt, in het kader van opioïdenafbouw .....</i>	<i>17</i>
<i>Tabel F Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine, middels buprenorfine pleisters, bij een psychiatrisch kwetsbare patiënt, weekschema .....</i>	<i>18</i>

## Voorwoord en verantwoording

Voor u ligt de handreiking buprenorfine-micro-inductie, opgesteld in een samenwerkingsverband tussen het Nijmegen Institute for Scientist Practitioners in Addiction (NISPA) en Verslavingskunde Nederland (VKN). Deze handreiking biedt zorgverleners praktische handvatten voor het toepassen van buprenorfine-micro-inductie, met als doel een veilige, patiëntvriendelijke en effectieve omzetting van opioïden te realiseren.

De handreiking is gebaseerd op beschikbare literatuur en op een Delphi-procedure, waarbij Nederlandse experts consensus bereikten over een aantal stellingen met betrekking tot buprenorfine-micro-inductie<sup>1</sup>. Vanwege het beperkte onderzoek naar deze behandelmethodede zijn harde aanbevelingen op basis van gedegen wetenschappelijk bewijs niet mogelijk. Door de grote praktijkvariatie in de toepassing van deze methode is deze handreiking voornamelijk tot stand gekomen op basis van anekdotisch bewijs en expertopinie. De handreiking kan worden gebruikt ter ondersteuning van de klinische besluitvorming. Toepassing vereist altijd maatwerk en een zorgvuldige afweging van patiëntkenmerken en klinische context. De handreiking is geen vervanging voor evidence-based richtlijnen of hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek. Toekomstige onderzoeksresultaten over deze behandelmethodede zullen leiden tot beter onderbouwde en mogelijk aangepaste aanbevelingen.

In deze handreiking spreken wij over buprenorfine micro-inductie. Veelgebruikte alternatieve termen voor deze omzettingmethode zijn low-dose inductie, microtitratie, Bernese methode en microdosing.

# 1. Inleiding

Opioïden worden wereldwijd veelvuldig gebruikt, zowel op medisch voorschrift (pijnstilling) als illegaal. Een deel van deze gebruikers ontwikkelt een stoornis in het gebruik van opioïden (SGO). In 2017 werd de wereldwijde prevalentie van SGO geschat op 510 per 100.000 personen, met de hoogste prevalentie in de Verenigde Staten (1.347 per 100.000 personen)<sup>2</sup>. In Nederland is het totaal aantal mensen in behandeling vanwege een SGO al jaren dalend, maar het aantal mensen dat behandeld wordt voor SGO anders dan heroïne is toegenomen<sup>3</sup>.

Onderdeel van de behandeling van SGO kan zijn het omzetten van opioïden die patiënten gebruiken (zoals heroïne, fentanyl, oxycodon, morfine en tramadol) naar langwerkende opioïden zoals methadon of buprenorfine (met of zonder naloxon)<sup>4</sup>. Buprenorfine heeft een uniek farmacodynamisch en farmacokinetisch profiel: het is een partiële agonist van de  $\mu$ -receptor (MOR). Daarnaast heeft buprenorfine een hoge affiniteit voor de MOR, waardoor het in aanwezigheid van andere opioïden als antagonist kan functioneren. Om deze reden is buprenorfine alleen geïndiceerd bij patiënten die, naast de buprenorfine-onderhoudsbehandeling, geen andere opioïden willen gebruiken, zowel recreatief als ter pijnstilling. Het heeft bovendien een antagonistische werking op de  $\kappa$ -receptor (KOR). Met een lange dissociatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2}$  van 32–35 uur) biedt buprenorfine een stabiele behandeling van ontwenning, zucht en pijn<sup>5</sup>. Hierdoor leidt een overstap naar buprenorfine vaak tot positieve resultaten bij patiënten met SGO, met of zonder pijn, onder meer door een vermindering van zucht, opioïdenmisbruik, ontwenningverschijnselen, pijn en opioïd-gerelateerde sterfte<sup>6-8</sup>.

Een directe omzetting van volle MOR-agonisten (zoals heroïne, fentanyl, oxycodon en morfine) naar buprenorfine kan leiden tot buprenorfine-geïnduceerde ontwenning. Hierbij kunnen ontwenningverschijnselen snel na inname van buprenorfine ontstaan. Dit is het gevolg van de hogere receptoraffiniteit en trage dissociatie van buprenorfine, gecombineerd met het partieel agonisme, waardoor competitie ontstaat op de MOR met de eerder gebruikte opioïden<sup>9</sup>. Het risico op buprenorfine-geïnduceerde ontwenning is met name verhoogd bij patiënten die worden omgezet van fentanyl naar buprenorfine, omdat ophoping van fentanyl in weefsels ervoor kan zorgen dat het middel nog langdurig effect heeft na het staken ervan<sup>10</sup>.

Om buprenorfine-geïnduceerde ontwenning te voorkomen, worden bij de klassieke omzetting de oorspronkelijke opioïden gestaakt voordat buprenorfine wordt gestart<sup>11</sup>. Buprenorfine wordt vervolgens opgebouwd op basis van ontwenningssklachten en, bij comorbide (chronische) pijn, ook op geleide van pijn. Desondanks kan deze omzetting gepaard gaan met buprenorfine-geïnduceerde ontwenning als de MOR nog te veel bezet is met de oorspronkelijke opioïden<sup>12</sup>. Daarnaast kan het optreden van ontwenning leiden tot vroegtijdige uitval, wanneer de patiënt afhaakt en terugvalt in gebruik.

Een relatief nieuwe benadering is buprenorfine-micro-inductie. Hierbij wordt buprenorfine in lage doses gestart en geleidelijk opgebouwd terwijl de patiënt de oorspronkelijke opioïden blijft gebruiken<sup>13</sup>. Zo kan buprenorfine langzaam de MOR bezetten zonder hevige bijkomende ontwenningverschijnselen. Deze methode lijkt gepaard te gaan met weinig ontwenningverschijnselen, zucht en pijn tijdens de omzetting<sup>9,11,14-16</sup>, al is het bewijs voornamelijk gebaseerd op casestudies en -series.

Er wordt een grote variëteit beschreven aan benaderingen voor micro-inductie, zoals de setting, toedieningsvorm van buprenorfine, startdosering, opbouwsnelheid en afbouwsnelheid van de oorspronkelijke opioïden. Gedegen onderzoek en een gestandaardiseerde methode voor micro-inductie ontbreken.

Door middel van een Delphi-procedure is consensus bereikt over verschillende aspecten van de toepassing van buprenorfine-micro-inductie in de Nederlandse klinische praktijk<sup>1</sup>. Op basis van de nu beschikbare literatuur en de bereikte consensus is deze handreiking geschreven, die handvatten biedt voor het uitvoeren van buprenorfine-micro-inductie bij patiënten met een SGO. Er wordt specifiek aandacht besteed aan algemene uitgangspunten, indicaties, setting (klinisch of poliklinisch) en doseringsregimes.

## 2. Methodologie

De handreiking is gebaseerd op beschikbare literatuur en een Delphi-procedure<sup>1</sup>. De consensusstudie startte met een systematische literatuursearch in 2023. De gevonden literatuur werd gebruikt als inhoudelijke basis voor het formuleren van statements over buprenorfine micro-inductie. Deze statements werden onderverdeeld in verschillende thematische categorieën: algemene uitgangspunten, indicaties, setting (klinisch of poliklinisch) en doseringsregimes. Binnen het doseringsregime werd aandacht besteed aan verschillende formuleringen (transdermaal, sublinguaal), de titratiefase en de afbouwfase van de oorspronkelijke opioïden.

Potentiële experts werden geworven via wetenschappelijke nieuwsbrieven en beroepsverenigingen binnen de Nederlandse verslavingszorg en psychiatrie. Het belangrijkste inclusiecriteria was aantoonbare klinische ervaring met buprenorfine-micro-inductie, gedefinieerd als het toepassen van deze methode bij ten minste vijf patiënten in het afgelopen jaar. In totaal namen dertien experts deel, allen arts of physician assistant werkzaam in de verslavingszorg.

De Delphi-procedure bestond uit drie rondes. De experts beoordeelden elk statement op een vijfpuntsschaal van “zeer mee oneens” (score 1) tot “zeer mee eens” (score 5). Consensus werd vooraf gedefinieerd als minimaal 75% van de deelnemers die het statement neutraal of positief beoordeelden (score  $\geq 3$ ). Daarnaast konden experts per statement opmerkingen en suggesties geven. Statements waarvoor geen consensus werd bereikt, werden op basis van deze feedback herzien. Ook konden nieuwe statements worden toegevoegd of bestaande worden verwijderd. In de tweede ronde werden alle aangepaste en nieuw toegevoegde statements opnieuw voorgelegd aan het panel, met dezelfde beoordelingsprocedure. Statements die na deze ronde nog geen consensus hadden bereikt, gingen door naar een derde en laatste ronde. In deze derde ronde konden de experts alleen nog stemmen; het geven van aanvullende opmerkingen was hierbij niet meer mogelijk. Als na drie rondes geen consensus werd bereikt, werd geconcludeerd dat er geen overeenstemming bestond over die stelling.

## 3. Algemene uitgangspunten bij buprenorfine micro-inductie

### Indicatie voor buprenorfine micro-inductie

Buprenorfine-micro-inductie kan worden overwogen bij alle patiënten met een indicatie voor buprenorfine, ongeacht de hoogte van de dagdosering van de oorspronkelijke opioïden en ongeacht het al dan niet aanwezig zijn van (chronische) pijn. Buprenorfine micro-inductie kan worden ingezet in het kader van opioïdenafbouw en in het kader van opioïdenonderhoudsbehandeling als opioïde-agonistetherapie (OAT). Buprenorfine micro-inductie is over het algemeen veilig en wordt goed getolereerd. Gezien het relatief milde beloop van buprenorfine micro-inductie in vergelijking met de conventionele omzettingmethode, kan deze methode in het bijzonder worden overwogen bij patiënten met een comorbide somatische en/of psychiatrische kwetsbaarheid en bij ouderen. Het grootste nadeel van micro-inductie is dat de omzetting langer duurt dan bij de conventionele methode. Als wordt gekozen voor een poliklinische conversie naar buprenorfine, kan micro-inductie de voorkeur hebben boven de conventionele methode vanwege mildere onttrekkingsverschijnselen en een lager risico op overdosering.

Voordat patiënten overgaan op buprenorfine via micro-inductie, dienen zij geïnformeerd te worden over thema's als verslaving in het algemeen, het belang van een biopsychosociale benadering in de behandeling van verslaving, de werking en bijwerkingen van buprenorfine, methadon als eventueel alternatief, en de voor- en nadelen van zowel de micro-inductiemethode als de conventionele omzettingmethode. Dit stelt patiënt en zorgverlener in staat om gezamenlijk, op basis van volledige informatie, een keuze te maken voor micro-inductie.

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor buprenorfine-micro-inductie, anders dan de contra-indicaties voor buprenorfine in het algemeen<sup>5</sup>.

### Indicatoren voor ambulante of klinische micro-inductie

Conversie van opioïden naar buprenorfine via micro-inductie dient te worden uitgevoerd binnen de gespecialiseerde zorg door zorgverleners met ervaring in opioïdenbehandeling. Buprenorfine micro-inductie kan zowel ambulante als klinische worden uitgevoerd. Voor de keuze tussen een ambulante of klinische uitvoering kunnen dezelfde wegingsfactoren worden gebruikt als bij de keuze tussen ambulante of klinische opioïdendetoxicatie (Tabel 1). Hierbij dient te worden opgemerkt dat het om wegingsfactoren gaat en dat de uiteindelijke keuze via gedeelde besluitvorming tot stand dient te komen. Over het algemeen geldt dat ernstige psychiatrische, somatische of sociale omstandigheden samenhangen met een verhoogd risico op complicaties en een argument kunnen zijn voor klinische omzetting.

**Tabel 1 Wegingsfactoren keuze klinische buprenorfine micro-inductie <sup>4</sup>**

<i>Mogelijke voorkeur voor klinische buprenorfine micro-inductie bij aanwezigheid van een of meerdere van de onderstaande indicatoren:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niet geslaagde eerdere poging van ambulante buprenorfine micro-inductie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behoefte aan medische en/of verpleegkundige zorg als gevolg van aanzienlijke en ernstige fysieke of psychische gezondheidsproblemen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondergaan van complexe meervoudige detoxificatie (bijvoorbeeld gelijktijdige detoxificatie van alcohol of benzodiazepines)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanzienlijke sociale problemen die de uitvoer van ambulante buprenorfine micro-inductie bemoeilijken</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niet succesvolle stabilisatie van het gebruik van opioïden door middel van farmacologische behandeling</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eerdere hevige ontweningsverschijnselen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangerschap</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ouderen (55+)</li> </ul>

## 4. Doseringsregimes

De buprenorfine-micro-inductiemethode bestaat uit twee fasen: (i) de titratiefase, waarin de dagelijkse dosis buprenorfine geleidelijk wordt verhoogd, en (ii) de stop- of afbouwfase, waarin de oorspronkelijke opioïden worden gestopt of afgebouwd.

Gedurende beide fasen is het belangrijk om de effecten van de buprenorfine micro-inductie zorgvuldig te monitoren. Er kan sprake zijn van een relatieve onderbezetting van de MOR-receptoren, wat kan leiden tot ontwenningssymptomen, zucht en toename van pijn. Ook kan sprake zijn van een relatieve overbezetting van MOR-receptoren, wat kan resulteren in intoxicatie, waarbij met name sedatie en ademhalingsdepressie optreden (Figuur 1). Ernstige symptomen van ontwenning, zucht en exacerbatie van pijn zijn oncomfortabel en kunnen ertoe leiden dat de buprenorfine-omzetting niet slaagt. Daarom dienen deze klachten tijdens de omzetting naar buprenorfine zoveel mogelijk te worden geminimaliseerd.

Voor de evaluatie van deze effecten kunnen diverse vragenlijsten worden gebruikt, zoals de Current Opioid Withdrawal Scale (COWS), de Subjectieve Onthoudingsschaal (SOS), de Objectieve Onthoudingsschaal (OOS), de Visual Analogue Scale (VAS) en de Numeric Rating Scale (NRS). Het wordt aanbevolen deze symptomen ten minste eenmaal per dag te beoordelen tijdens de buprenorfine micro-inductie. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de farmacokinetiek van zowel de buprenorfinepreparaten als de oorspronkelijke opioïden (Tabel 2). Zo bereikt sublinguale (SL) buprenorfine het maximale effect na ongeveer tweeënhalf uur, terwijl transdermale (TD) buprenorfine zijn maximale werking bereikt na 30 tot 80 uur<sup>5</sup>.

**Tabel 2 Farmacokinetiek opioïden<sup>5</sup>**

<b>Opioïd</b>	<b>T<sub>max</sub> (uren)</b>	<b>T<sub>½</sub> (uren)</b>
Oxycodon	1,5	3
Oxycodon MGA	2,5	4–6
Morfine	1	2–3
Morfine MGA	2	8–11
Fentanyl pleister	24	13–22
Fentanyl neusspray	12–20 min	3–4
Tramadol	1–2	6
Tramadol MGA	5–6,5	16
Buprenorfine	1-3	32–35
Methadon	1,5–3	19–55

## Toedieningsvorm buprenorfine

In Nederland is buprenorfine beschikbaar in verschillende toedieningsvormen (Tabel 3). Bij buprenorfine-micro-inductie hebben SL- en TD-preparaten de voorkeur boven injecties. Bij patiënten met risico op intraveneus opioïdengebruik hebben combinatiepreparaten van buprenorfine met toevoeging van naloxon de voorkeur.

**Tabel 3 Beschikbare toedieningsvormen buprenorfine<sup>5</sup>**

Preparaat*	Dosering
Buprenorfine sublinguaal	0,2 mg
	2 mg
	8 mg
Buprenorfine/naloxon sublinguaal	1,4 / 0,36 mg
	2 / 0,5 mg
	2,9 / 0,71 mg
	5,7 / 1,4 mg
	8 / 2 mg
	8,6 / 2,1 mg
	11,4 / 2,9 mg
Buprenorfine transdermaal	5 microgram/uur (7 dagen)
	10 microgram/uur (7 dagen)
	15 microgram/uur (7 dagen)
	20 microgram/uur (7 dagen)
	35 microgram/uur (3-4 dagen)
	52,5 microgram/uur (3-4 dagen)
	70 microgram/uur (3-4 dagen)
Buprenorfine Injecties	0,3 mg/ ml
* Indien nodig kunnen buprenorfine/naloxon tabletten en transdermale buprenorfinepleisters worden gehalveerd om een meer passende dosering te realiseren.	

## Titratiefase

Tijdens de titratiefase wordt buprenorfine in lage dosering ingeslopen, terwijl de patiënt de oorspronkelijke opioïden blijft gebruiken zoals gebruikelijk. Het is niet goed mogelijk om vooraf te berekenen hoe hoog de uiteindelijke buprenorfine-onderhoudsdosering moet zijn. Bekende morfine-equivalenties van buprenorfine zijn gebaseerd op analgetische equivalenties die zijn vastgesteld bij opioïdnaïeve patiënten voor pijnbestrijding, en niet in de context van de behandeling van patiënten met SGO. De effecten van buprenorfine op het verminderen van zucht en ontwenningverschijnselen zijn hierin niet meegenomen. Daarnaast wijkt, vanwege het partiële MOR-agonisme van buprenorfine, de farmacodynamiek af van die van volle MOR-agonisten<sup>17</sup>. Om deze redenen wordt, in lijn met de Amerikaanse CDC-richtlijn *Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain*, afgeraden om morfine-equivalenties te hanteren bij de behandeling van SGO<sup>17,18</sup>.

In plaats daarvan wordt de hoogte van de uiteindelijke buprenorfinedosering bepaald op basis van klinische factoren, zoals het doel van de buprenorfine-omzetting, de aanwezigheid van SGO, ontwenningsverschijnselen, zucht, pijn, tekenen van overdosering, risico op terugval naar illegale opioïden en de aanwezigheid van comorbide aandoeningen.

Onderzoek laat zien dat een dagelijkse buprenorfinedosering van 4 mg ontwenningsverschijnselen kan voorkomen, en dat dagelijkse doseringen van >16 mg nodig kunnen zijn om de effecten van bijkomend opioïdengebruik te blokkeren<sup>18,19</sup>.

Voor voorbeeldschema's van buprenorfine-micro-inductie verwijzen we naar Bijlage 1

### **Startdosering en frequentie SL en TD-buprenorfine**

Een startdosering van  $\leq 1,0$  mg SL-buprenorfine of  $\leq 20$  microgram/uur TD-buprenorfine op dag 1 wordt over het algemeen goed verdragen<sup>9,11,14-16,20</sup>. Vanwege farmacodynamische en farmacokinetische veranderingen bij ouderen kan het wenselijk zijn om met een zo laag mogelijke buprenorfinedosering te beginnen. Dit geldt ook voor somatisch en/of psychiatrisch kwetsbare patiënten, vanwege mogelijk heftigere reacties op buprenorfine. Vanwege het relatief snel bereiken van de maximale bloedconcentratie van SL-buprenorfine ( $T_{max}$  1–3 uur)<sup>5</sup> is het aan te raden om tijdens de micro-inductie minimaal tweemaal daags te doseren. Wanneer de einddosering van buprenorfine is bereikt, kan worden overgegaan op eenmaal daagse dosering. Het ontwennings- en zuchtonderdrukkende effect van buprenorfine lijkt echter langer aan te houden dan het pijnstillende effect. Bij patiënten met pijn kan het daarom wenselijk zijn om twee- of driemaal daags te blijven doseren, ook na afronding van de micro-inductie<sup>17</sup>.

### **Opbouwsnelheid**

De dosis buprenorfine kan elke dag worden verhoogd tot maximaal het dubbele van de dosis van de vorige dag. Dit wordt meestal goed verdragen<sup>9,11,14-16,20</sup>. Bij ouderen of bij somatisch en/of psychiatrisch kwetsbare patiënten kan het wenselijk zijn om buprenorfine trager op te hogen, bijvoorbeeld om de dag of met kleinere stappen. Indien tijdens de titratiefase ontwenningsverschijnselen optreden, kan dit wijzen op een te snelle verdringing van de oorspronkelijke opioïden van de MOR door buprenorfine. Dit kan een indicatie zijn om de buprenorfinedosering langzamer op te hogen of de ophoging tijdelijk te pauzeren (bijvoorbeeld door de volgende ophoging één of enkele dagen uit te stellen). Dit wordt vaker gezien bij patiënten die fentanyl<sup>21</sup>, heroïne of methadon gebruiken<sup>22</sup>.

Als tijdens de titratiefase symptomen van overdosering, zoals sedatie, optreden, kan dit wijzen op een relatieve overbezetting van de MOR. Om deze reden kan het wenselijk zijn om, naast het aanpassen van de dosering van de oorspronkelijke opioïden, de opbouw van buprenorfine te vertragen.

Bij de overgang van TD-buprenorfine naar SL-buprenorfine lijkt de stap van 20 microgram/uur naar 1–2 mg SL-buprenorfine haalbaar te zijn<sup>16</sup>. Dit is conform de beschikbare buprenorfine-analgetische equivalenties<sup>23</sup>. Deze overgang kan echter aan de voorzichtige kant zijn, aangezien een pleister van 20 microgram/uur een analgetische equivalentie lijkt te hebben van ongeveer 1,6 mg sublinguale buprenorfine<sup>24</sup>.

## Afbouwfase

### *Start afbouw originele opioïden*

De timing van de start van de afbouw van de oorspronkelijke opioïden is casusafhankelijk. Een duidelijke indicatie voor het starten van de afbouw van de oorspronkelijke opioïden zijn tekenen van overdosering (met name sedatie).

Bij gelijktijdig gebruik van buprenorfine en volle opioïde-agonisten kan een cumulatief opioïd-effect optreden. Om deze reden kan ervoor worden gekozen om tijdens de titratiefase preventief al een deel van de oorspronkelijke opioïden af te bouwen.

Aangezien buprenorfine een lange halfwaardetijd heeft ( $T_{1/2}$  32–35 uur), duurt het enkele dagen voordat een steady state wordt bereikt, de buprenorfine optimaal werkt en eventuele bijwerkingen optreden. Indien de oorspronkelijke opioïden te vroeg worden afgebouwd, kan dit leiden tot symptomen van ontwenning, zucht, toename van pijn en andere klachten. Het expertpanel uit de buprenorfine-consensusstudie adviseert daarom om de oorspronkelijke opioïden in ieder geval niet volledig te staken vóór dag 7 van de titratiefase<sup>1</sup>.

### *Afbouwsnelheid*

De afbouwsnelheid kan worden bepaald op basis van eventuele tekenen van overdosering en de wensen en mogelijkheden van de patiënt. In sommige gevallen kunnen de oorspronkelijke opioïden in één keer worden gestopt. Een meer geleidelijke afbouw van de oorspronkelijke opioïden maakt het mogelijk om eerder signalen te herkennen van een relatieve onderdosering met buprenorfine. Als hiervan sprake is (zoals ontwenningssymptomen, zucht of opvlamming van pijn), kan de buprenorfinedosering worden opgehoogd. Bij tekenen van overdosering, ook na het staken van de oorspronkelijke opioïden, kan het noodzakelijk zijn om de buprenorfinedosering te verlagen.

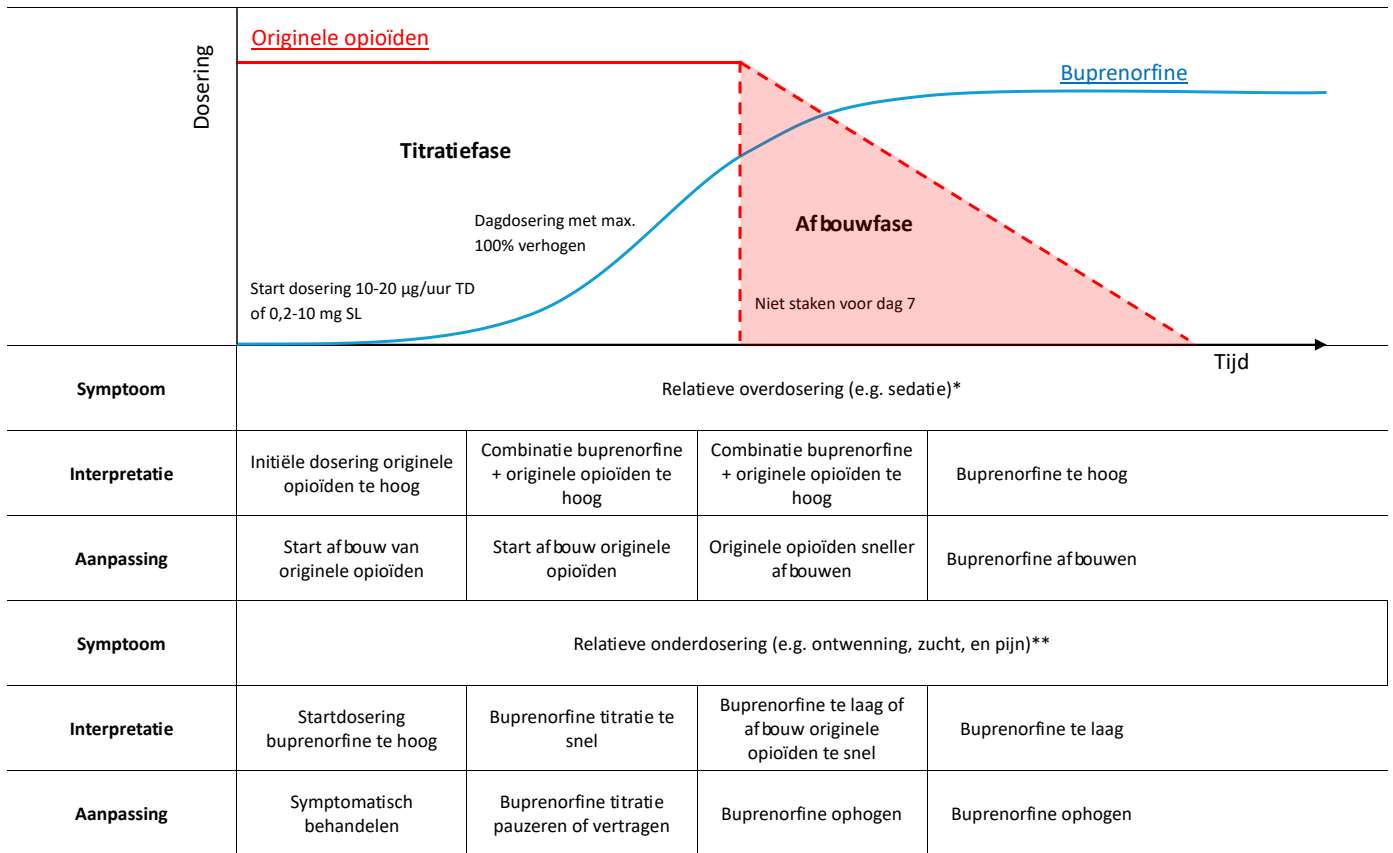
Naast aanpassingen in de buprenorfinedosering en de dosering van de oorspronkelijke opioïden kunnen ontwenningssymptomen symptomatisch worden behandeld volgens de richtlijn detoxificatie (Tabel 4)<sup>4</sup>. Dit kan mogelijk bijdragen aan een lagere benodigde buprenorfinedosering.

**Tabel 4 Symptomatische behandeling van ontwenningssymptomen<sup>4</sup>**

Symptoom	Behandeling
Pijn (spieren, gewrichten, botten)	Paracetamol, NSAID's
Rusteloze benen, spierpijn	Clonidine
Misselijkheid	Metoclopramide, Ondansetron
Diarree	Loperamide
Slapeloosheid en angst	Kortdurend benzodiazepines*
* Voorzichtigheid geboden vanwege het verslavingspotentieel en versterkte sederende effect bij combinatietherapie met opioïden	

Wanneer buprenorfine niet goed wordt verdragen, kan het wenselijk zijn een patiënt terug te zetten op het oorspronkelijke opioïd of op een alternatief opioïd. De omzetting naar buprenorfine kan echter hebben geleid tot een veranderde farmacodynamische respons op opnieuw toegediende volle agonisten, onder andere door receptoradaptatie (zoals resensitisatie en veranderingen in signaaltransductie). Dit kan zich klinisch uiten in een relatief versterkt effect bij lagere doseringen.

Om deze reden is het van belang opioïden voorzichtig te herstarten, bijvoorbeeld door te beginnen met ongeveer 70% van de oorspronkelijke dosering en/of de terugomzetting gefaseerd uit te voeren.



\*Te hoog netto  $\mu$ -agonist-activiteit; \*\*Te laag netto  $\mu$ -agonist-activiteit

**Figuur 1 Samenvattend overzicht buprenorfine micro-inductie methode**

# Literatuur

## Literatuur

1. Veldman SE, Lijftogt N, Knuijver T, Dijkstra BAG, Schellekens AFA. Low-Dose Buprenorphine Initiation for Opioid Agonist Therapy in Patients with Opioid Use Disorder: A Dutch Consensus Paper. *Eur Addict Res* 2025; 1-7.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)* 2018; **392**(10159): 1789-858.
3. Kalkman GA, Kramers C, van Dongen RT, van den Brink W, Schellekens A. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. *Lancet Public Health* 2019; **4**(10): e498-e505.
4. Dijkstra B, van Oor M, Schellekens A, de Haan H, de Jong C. Richtlijn Detoxificatie van psychoactieve middelen; Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren. 2017. <https://www.resultatenscoren.nl/>.
5. Nederland Z. Farmacotherapeutisch Kompas. <https://farmacotherapeutischkompas.nl>.
6. Shulman M, Wai JM, Nunes EV. Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. *CNS drugs* 2019; **33**(6): 567-80.
7. Schellekens AFA, Veldman SE, Suranto ESD, et al. Beneficial Effects of Opioid Rotation to Buprenorphine/Naloxone on Opioid Misuse, Craving, Mental Health, and Pain Control in Chronic Non-Cancer Pain Patients with Opioid Use Disorder. *J Clin Med* 2021; **10**(16).
8. Veldman S, van Beek M, van Rijswijk S, et al. Effects of opioid rotation to buprenorphine/naloxone on pain, pain thresholds, pain tolerance, and quality of life in patients with chronic pain and opioid use disorder. *Pain* 2021.
9. De Aquino JP, Parida S, Sofuoglu M. The Pharmacology of Buprenorphine Microinduction for Opioid Use Disorder. *Clinical drug investigation* 2021; **41**(5): 425-36.
10. Varshneya NB, Thakrar AP, Hobelmann JG, Dunn KE, Huhn AS. Evidence of Buprenorphine-precipitated Withdrawal in Persons Who Use Fentanyl. *Journal of addiction medicine* 2022; **16**(4): e265-e8.
11. Spreen LA, Dittmar EN, Quirk KC, Smith MA. Buprenorphine initiation strategies for opioid use disorder and pain management: A systematic review. *Pharmacotherapy* 2022; **42**(5): 411-27.
12. Whitley SD, Sohler NL, Kunins HV, et al. Factors associated with complicated buprenorphine inductions. *Journal of substance abuse treatment* 2010; **39**(1): 51-7.
13. Hämmig R, Kemter A, Strasser J, et al. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Substance abuse and rehabilitation* 2016; **7**: 99-105.
14. Moe J, O'Sullivan F, Hohl CM, et al. Short communication: Systematic review on effectiveness of micro-induction approaches to buprenorphine initiation. *Addictive behaviors* 2021; **114**: 106740.
15. Adams KK, Machnicz M, Sobieraj DM. Initiating buprenorphine to treat opioid use disorder without prerequisite withdrawal: a systematic review. *Addiction science & clinical practice* 2021; **16**(1): 36.
16. Ahmed S, Bhivandkar S, Lonergan BB, Suzuki J. Microinduction of Buprenorphine/Naloxone: A Review of the Literature. *The American journal on addictions* 2021; **30**(4): 305-15.
17. Dowell D RK, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. . CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. 2022.
18. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *Journal of addiction medicine* 2020; **14**(2S Suppl 1): 1-91.
19. Greenwald MK, Comer SD, Fiellin DA. Buprenorphine maintenance and mu-opioid receptor availability in the treatment of opioid use disorder: implications for clinical use and policy. *Drug and alcohol dependence* 2014; **144**: 1-11.
20. Quirk K, Stevenson M. Buprenorphine Microdosing for the Pain and Palliative Care Clinician. *Journal of palliative medicine* 2022; **25**(1): 145-54.
21. Jones BLH, Geier M, Neuhaus J, et al. Withdrawal during outpatient low dose buprenorphine initiation in people who use fentanyl: a retrospective cohort study. *Harm reduction journal* 2024; **21**(1): 80.

22. Adams KK, Miech, E. J., Sobieraj, D. M. Factors that distinguish opioid withdrawal during induction with buprenorphine microdosing: a configurational analysis. *Addiction science & clinical practice* 2022; **17**(1): 55.
23. Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs* 2018; **78**(12): 1211-28.
24. James IG, O'Brien CM, McDonald CJ. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. *Journal of pain and symptom management* 2010; **40**(2): 266-78.

## Bijlagen

Hieronder vindt u enkele voorbeeldschema's voor buprenorfine micro-inductie, afgestemd op verschillende patiëntprofielen. Het is belangrijk om te benadrukken dat iedere patiënt uniek is en dat micro-inductie met buprenorfine altijd een individuele benadering vereist. De hierboven beschreven hoofdstukken dienen hierbij als algemene leidraad.

**Tabel A Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; methadon naar buprenorfine, middels sublinguale tabletten, in het kader van buprenorfineonderhoudsbehandeling**

Dag	Buprenorfinedagdosering (mg)	Methadondagdosering (mg)
1	2x 0,2	80
2	2x 0,4	80
3	2x 0,8	80
4	2x 1,4	80
5	2x 2	80
6	2x 4	80
7	2x 6	40
8	2x 8	40
9	2x 8	0
10	1x 16	0

**Tabel B Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; methadon naar buprenorfine, middels transdermale pleisters, in het kader van buprenorfineonderhoudsbehandeling**

Dag	Buprenorfinedagdosering (mg)	Methadondagdosering (mg)
1	10 microgram/uur pleister	60
2	20 microgram/uur pleister	60
3	2x 20microgram/uur pleister	60
4	2x 2	60
5	2x 4	60
6	2x 6	60
7	2x 8	60
8	2x 8	60
9	1x 16	0

**Tabel C Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine in het kader van opioïdenafbouw**

Dag	Buprenorfinedagdosering (mg)	Oxycodondagdosering (mg)
1	2x 0,2	40
2	2x 0,4	40
3	2x 0,8	40
4 + 5 + 6	2x 1	40
7	2x 1	0

**Tabel D Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon en fentanyl pleisters naar buprenorfine in het kader van opioïdenafbouw**

Dag	Buprenorfinedagdosering (mg)	Fentanyl (microgram/uur)	Oxycodondagdosering (mg)
1	2x 0,2	50	40
2	2x 0,4	50	40
3	2x 0,6	50	40
4	2x 0,8	50	0
5	2x 1	50	0
6	2x 1,2	50	0
7	2x 1,4	50	0
8	2x 1,4	0	0

**Tabel E Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine, middels buprenorfine pleisters, bij een oudere somatisch kwetsbare patiënt, in het kader van opioïdenafbouw**

Dag	Buprenorfinedagdosering (mg)	Oxycodondagdosering (mg)
1 + 2	5 microgram/uur pleister	65
3 + 4	10 microgram/uur pleister	65
5 + 6	20 microgram/uur pleister	65
7 + 8	1x 20microgram/uur pleister + 1x 10 microgram/uur pleister	65
9 + 10	2x 20microgram/uur pleister	65
11 + 12	1x 2mg 1x 1mg	65
13 + 14	2x 2mg	40
15 + 16	2x 2mg	30
17 + 18	2x 2mg	20
19 + 20	2x 2mg	10
21	2x 2mg	0

**Tabel F Voorbeeld buprenorfine micro-inductie; oxycodon naar buprenorfine, middels buprenorfine pleisters, bij een psychiatrisch kwetsbare patiënt, weekschema**

<b>Week (let op weekschema)</b>	<b>Buprenorfinedagdosering (mg)</b>	<b>Oxycodondagdosering (mg)</b>
1	5 microgram/uur pleister	65
2	2 x 5 microgram/uur pleister	65
3	20 microgram/uur pleister	65
4	2 x 20microgram/uur pleister	65
5	1 x 2mg SL dagelijks	65
6	2 x 2mg SL dagelijks	65
7	6mg SL	40
8	6mg SL	10
9	6mg SL	0



**Contact:**  
**Verslavingskunde Nederland**  
**Postbus 830, 3800 AV Amersfoort**  
**[info@verslavingskundenederland.nl](mailto:info@verslavingskundenederland.nl)**  
**[www.verslavingskundenederland.nl](http://www.verslavingskundenederland.nl)**