



RIZIV

Consensusvergadering - 6 december 2018

## Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

# Het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn

Systematisch onderzoek naar  
de gegevens in de  
wetenschappelijke literatuur:  
syntheserapport

**Consensusvergadering**

6 december 2018

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door BCFI en werd opgevolgd door een leesgroep.

### **Onderzoekers**

Hoofdonderzoeker:

Griet Goesaert MD, *BCFI*

Medeonderzoekers:

Natasja Mortier, MD, BCFI

Abdelbari Baitar, MSc., PHD, *BCFI*

### **Leescomité**

André Crismer, MD (ULg)

Erwin Crombez, MD, (Ugent)

Alain Van Meerhaeghe MD, Prof (UMONS)

Ellen Van Leeuwen, MD, (Ugent)

### **Secretariaat en informatica**

Stijn Dumon, *BCFI*

### **Vertaling**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

Veerle Mortelmans, *BCFI*

# Inhoudsopgave

<b>INHOUDSOPGAVE .....</b>	<b>3</b>
<b>1 AFKORTINGEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2 METHODOLOGIE .....</b>	<b>3</b>
2.1 INTRODUCTIE .....	3
2.2 JURYVRAGEN .....	3
2.3 OPDRACHT VAN DE LITERATUURGROEP .....	4
2.3.1 <i>Richtlijnen</i> .....	6
2.3.2 <i>Studietypes</i> .....	6
2.3.3 <i>Specifieke zoekcriteria</i> .....	8
2.3.3.1 Populaties.....	8
2.3.3.2 Interventies .....	8
2.3.3.3 Vergelijkingen.....	9
2.3.3.4 Eindpunten .....	9
2.4 ZOEKSTRATEGIE .....	10
2.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	10
2.4.2 <i>Brondocumenten</i> .....	10
2.4.3 <i>Details zoekstrategie</i> .....	12
2.5 SELECTIEPROCEDURE .....	13
2.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	13
2.7 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	16
<b>3 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP .....</b>	<b>17</b>
3.1 RICHTLIJNEN .....	17
3.2 RISICO-BATEN .....	17
3.3 PLAATSBEPALING VAN DE OPIOÏDEN BINNEN HET KADER VAN EEN BIOPSYCHOSOCIALE AANPAK VAN PIJN .....	18
3.3.1 <i>Opiïden versus optimalisatie van niet-opioïde behandeling</i> .....	18
3.3.2 <i>Opiïden versus placebo</i> .....	19
3.4 STUDIEDUUR .....	19
3.5 POPULATIE .....	19
3.5.1 <i>Soorten chronische pijn</i> .....	19
3.5.2 <i>Subgroepen</i> .....	19
3.6 INTERVENTIES .....	20
3.7 EINDPUNTEN .....	20
3.7.1 <i>Pijn</i> .....	20
3.7.2 <i>Functioneren en kwaliteit van leven</i> .....	20
3.7.3 <i>Ongewenste effecten</i> .....	21
3.8 STOPZETTING TIJDENS DE STUDIE .....	21
3.9 BIJKOMENDE OPMERKINGEN VAN HET LEESCOMITÉ.....	21
3.10 ENKELE METHODOLOGISCHE KWESTIES TOEGELICHT .....	22
3.10.1 <i>Meta-analyses</i> .....	22
3.10.2 <i>Ontbrekende waarden</i> .....	22
3.10.3 <i>Enriched enrollment</i> .....	22
3.10.4 <i>Statistisch significant versus klinisch relevant</i> .....	23
<b>4 ALGEMENE INFORMATIE OVER GESELECTEERDE RICHTLIJNEN .....</b>	<b>24</b>

4.1	GESELECTEERDE RICHTLIJNEN .....	24
4.2	GRADEN VAN AANBEVELING .....	25
4.3	AGREE II-SCORE .....	25
4.4	GEÏNCLUDEERDE POPULATIES – INTERVENTIES – BELANGRIJKSTE EINDPUNTEN.....	25
4.5	LEDEN VAN DE ONTWIKKELINGSGROEP – DOELPUBLIEK .....	25
<b>5</b>	<b>INFORMATIE/AANBEVELINGEN UIT DE RICHTLIJNEN .....</b>	<b>26</b>
5.1	DE BIOPSYCHOSOCIALE AANPAK VAN PIJN .....	26
5.1.1	<i>Samenvatting</i> .....	26
5.2	AANPAK VAN CHRONISCHE PIJN MET OPIOÏDEN .....	26
5.2.1	<i>Samenvatting</i> .....	26
5.3	OPIOÏDFORMULERINGEN EN TOEDIENINGSWEG.....	30
5.3.1	<i>Samenvatting</i> .....	30
5.4	OPIOÏDEN BIJ ADOLESCENTEN, OUDERE PATIËNTEN EN PATIËNTEN MET NIER- OF LEVERINSUFFICIËNTIE.....	32
5.4.1	<i>Samenvatting</i> .....	32
5.5	ROTATIE VAN OPIOÏDEN .....	33
5.5.1	<i>Samenvatting</i> .....	33
5.6	AFBOUW/DEPRESCRIBING.....	33
5.6.1	<i>Samenvatting</i> .....	33
5.7	OPIOÏDEN EN MIDDELENGERELATEERDE STOORNIS.....	34
5.7.1	<i>Samenvatting</i> .....	34
<b>6</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. CHRONISCHE (NIET-KANKER)PIJN, ALGEMEEN .....</b>	<b>37</b>
6.1	OPIOÏDEN OP LANGE TERMIJN VOOR CHRONISCHE (NIET-KANKER)PIJN .....	37
6.2	OPIOÏDEN IN HOGE DOSIS VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN .....	37
<b>7</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. OPIOÏDEN VERSUS OPTIMALISATIE VAN NIET-OPIOÏDE THERAPIE VOOR CHRONISCHE (NIET-KANKER)PIJN.....</b>	<b>38</b>
7.1	OPIOÏDEN VERSUS OPTIMALISATIE VAN NIET-OPIOÏDEN VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN.....	38
7.2	OPIOÏDE MEDICATIESTRATEGIE VERSUS NIET-OPIOÏDE MEDICATIESTRATEGIE VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN OF CHRONISCHE PIJN DOOR OSTEOARTRITIS VAN KNIE OF HEUP.....	39
<b>8</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE (NIET-KANKER)PIJN.....</b>	<b>43</b>
8.1	OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN BIJ PATIËNTEN MET GEOPTIMALISEERDE NIET-OPIOÏDE BEHANDELING MAAR PERSISTERENDE PIJN .....	43
8.2	OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN: ONGEWENSTE EFFECTEN .....	46
8.3	OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN: KWALITEIT VAN LEVEN .....	48
<b>9</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR SPECIFIEKE MUSCULOSKELETALE PIJN .....</b>	<b>50</b>
9.1	OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE PIJN BIJ OSTEOARTRITIS.....	50
9.2	OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	51
9.2.1	<i>Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn</i> .....	52
9.2.2	<i>Sterkwerkende opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn</i> .....	52
<b>10</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. INDIVIDUELE OPIOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN .....</b>	<b>55</b>
10.1	TRAMADOL MET OF ZONDER PARACETAMOL VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE PIJN DOOR OSTEOARTRITIS .....	55

10.2	TRAMADOL MET OF ZONDER PARACETAMOL VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	59
10.3	BUPRENORFINE TRANSDERMAAL VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE PIJN DOOR OSTEOARTRITIS VAN KNIE OF HEUP ...	61
10.4	BUPRENORFINE VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	63
10.5	METHADON VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN .....	64
10.6	HYDROMORFON VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE PIJN .....	65
10.6.1	<i>Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis van heup of knie</i> .....	65
10.7	OXYCODON VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE PIJN DOOR OSTEOARTRITIS .....	68
10.8	OXYCODON VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGE RUGPIJN .....	70
10.9	TAPENTADOL VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN .....	73
10.10	CODEÏNE VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN .....	75
10.11	TILIDINE VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN .....	75
10.12	MORFINE VOOR CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN .....	75
<b>11</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. OPIOÏDEN VOOR NEUROPATHISCHE PIJN 77</b>	
11.1	OPIOÏDEN IN HET ALGEMEEN VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	77
11.2	CODEÏNE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	78
11.3	TRAMADOL VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	78
11.4	TILIDINE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	78
11.5	BUPRENORFINE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	79
11.6	FENTANYL VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	82
11.7	HYDROMORFON VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	82
11.8	METHADON VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	82
11.9	MORFINE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	83
11.10	OXYCODON VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	84
11.11	TAPENTADOL VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	86
<b>12</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. OPIOÏDEN VOOR KANKERPIJN.....</b>	<b>89</b>
<b>13</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. ROTATIE VAN OPIOÏDEN .....</b>	<b>90</b>
<b>14</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES UIT HET LITERATUURONDERZOEK. AFBOUW VAN OPIOÏDEN .....</b>	<b>90</b>
<b>15</b>	<b>ZELDZAME ONGEWENSTE EFFECTEN. INFORMATIE UIT OBSERVATIONELE STUDIES .....</b>	<b>91</b>
15.1	ENDOCRINOLOGISCHE DISFUNCTIE .....	91
15.1.1	<i>Opioiden en hypogonadisme</i> .....	91
15.1.2	<i>Opioiden en voortplantingsstoornissen bij vrouwen</i> .....	91
15.1.3	<i>Opioiden en erectiestoornis bij mannen</i> .....	92
15.1.4	<i>Opioiden en testosterononderdrukking bij mannen</i> .....	92
15.2	IMMUNOLOGISCHE STOORNISSEN .....	93
15.2.1	<i>Opioidgebruik en recidief van borstkanker</i> .....	93
<b>16</b>	<b>BIJKOMENDE VEILIGHEIDSINFORMATIE VAN ANDERE BRONNEN .....</b>	<b>94</b>
16.1	ONGEWENSTE EFFECTEN .....	94
16.1.1	<i>Opioiden in het algemeen</i> .....	94
16.1.2	<i>Bijkomende ongewenste effecten van specifieke opioïden</i> .....	94
16.2	CONTRA-INDICATIES .....	95
16.2.1	<i>Opioiden in het algemeen</i> .....	95
16.2.2	<i>Bijkomende contra-indicaties voor specifieke opioïden</i> .....	95
16.3	INTERACTIES .....	95
16.4	GEbruIK VAN OPIOÏDEN BIJ SPECIFIEKE PATIËNTENCATEGORIEËN .....	97
16.4.1	<i>Leverfunctiestoornissen</i> .....	97

16.4.2	<i>Nierfunctiestoornissen</i> .....	97
16.4.3	<i>Ouderen</i> .....	97
16.4.4	<i>Andere</i> .....	97
16.5	VOORZORGEN EN MONITORING .....	98
<b>17</b>	<b>REFERENTIES</b> .....	<b>99</b>



## 1 Afkortingén

AE: adverse events  
ARR: absolute risk reduction  
BOCF: baseline observation carried forward  
BPI: Brief pain inventory  
BTDS: buprenorphine transdermal system  
CI: confidence interval  
CO: crossover RCT  
DB: double blind  
DPNP: diabetic peripheral neuropathic pain  
EQ-5D: EuroQol 5 dimensions  
HR: hazard ratio  
HRQoL: Health Related Quality of Life  
ITT: intention-to-treat analysis  
LBP: low back pain  
LOCF: last observation carried forward  
LSM: least square means  
LSMD: least square mean difference  
MA: meta-analysis  
MCID: minimally clinically important difference  
MD: mean difference  
MDQ: Roland Morris Disability Questionnaire  
MOS SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short Form health survey  
n: number of patients  
N: number of studies  
NNH: number needed to harm  
NNT: number needed to treat  
NR: not reported  
NRS: Numeric rating scale  
NS: not statistically significant  
NT: no statistical test  
OA: osteoarthritis  
ODI: owestry disability index  
OL: open label  
PER: placebo event rate  
PG: parallel group  
PGIC: Patient Global Impression of Change  
PO: primary outcome  
RAND –36 Research And Development 36 item survey  
RMDQ: Roland Morris Disability Questionnaire  
SB: single blind  
SD: standard deviation

SF-36: short form health survey (36 items)

SO: secondary outcome

SS: statistically significant

TDS: transdermal system

TER treatment event rate

VAS: Visual Analogue Scale

VR-12: 12-item Health Survey quality-of-life measure

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

## 2 Methodologie

### 2.1 Introductie

Dit systematisch literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de Consensusvergadering “**Het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn**”, die op 6 december 2018 zal plaatsvinden.

### 2.2 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

1. Wat is de definitie van chronische pijn ? Welke types van chronische pijn moet men onderscheiden?
2. Welke belangrijke verschillen moet men onderscheiden in de aanpak van acute pijn en chronische pijn, meer specifiek met betrekking tot farmacologische behandelingen (algemene principes)?
3. Wat is de plaats van een behandeling door middel van opioïden binnen het kader van een biopsychosociale aanpak van chronische pijn?
4. Wat is de doeltreffendheid van de verschillende opioïden en verschilt deze doeltreffendheid naargelang van het type van chronische pijn die behandeld moet worden?
5. Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende opioïden in omstandigheden van chronische pijn?
6. Bestaan er specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden? Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?
7. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties bijzondere aandacht (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie, ouderen en adolescenten) ?
8. Welke voorzorgsmaatregelen moeten worden nageleefd en welke opvolging (monitoring van optreden van tolerantie en hyperalgesie aan opioïden) is noodzakelijk voor de verschillende opioïden? Bestaan er hieromtrent verschillen tussen de verschillende opioïden?
9. In welke klinische omstandigheden (klinische syndromen) bestaat er een indicatie voor uitvoering van een opioïd-rotatie ?
- 10.

In welke situaties/indicaties is een 'deprescribing' van de opioïden aangewezen en onder welke modaliteiten moet dit worden uitgevoerd?

11.

Hoe worden de preventie, de detectie en de behandeling van opioïd-abusus het best georganiseerd?

## 2.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgeleid:

- De **geselecteerde richtlijnen** bespreken.  
Zie 2.3.1 voor de inclusiecriteria van de richtlijnen.
- Een literatuuronderzoek uitvoeren:
  - Om relevante **RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's** op te zoeken en te rapporteren om een antwoord te geven op bepaalde onderzoeksvragen.  
Zie 2.3.2 voor informatie over inclusiecriteria per studietype en 2.3.3 voor zoekdetails.
  - Om **observationale studies** voor zeldzame veiligheidseindpunten op te zoeken en te rapporteren.  
Zie 2.3.2 voor inclusiecriteria voor observationale studies en 2.3.3 voor zoekdetails.
- Informatie bespreken van **bijkomende bronnen** voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring.  
Zie 2.3.2 voor informatie over bijkomende bronnen.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de opdracht van de literatuurgroep per juryvraag. Wij hebben ook aangeduid in welk hoofdstuk de resultaten terug te vinden zijn.

Vraag 1
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker.</li></ul>
Vraag 2
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker.</li></ul>
Vraag 3
<ul style="list-style-type: none"><li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.1 en 5.2.</li><li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li></ul>
Vraag 4
<ul style="list-style-type: none"><li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.2 en 5.3.</li><li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 6 tot 12.</li><li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li></ul>
Vraag 5
<ul style="list-style-type: none"><li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.2 en 5.3.</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 6 tot 12.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>observationale studies</b> voor sommige zeldzame veiligheidseindpunten (zie 1.3.3). De resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 15. Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 1.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 16.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.2 en 5.3.</li> <li>• Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 1.3.2) geraadpleegd. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 16.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 7
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.4.</li> <li>• Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 1.3.2) geraadpleegd. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 16.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 8
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.2, 5.3 en 5.7.</li> <li>• Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 1.3.2) geraadpleegd. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 16.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 9
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.5.</li> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 13.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 10
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.6.</li> <li>• De literatuurgroep zal een literatuurstudie uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van deze literatuurstudie zijn te vinden in hoofdstuk 14.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>
Vraag 11
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.7.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>

### 2.3.1 Richtlijnen

Richtlijnen werden geselecteerd en goedgekeurd in samenspraak met het organiserend comité op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria:

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2013 komen in aanmerking.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die niveaus van evidentie en sterkte van de aanbeveling geven (Levels of evidence/Recommendation), worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of development" van de Agree II-score. Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.<sup>1</sup>

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.<sup>1</sup>

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel: Items beoordeeld door het domein "Rigour of development" in de AgreeII-score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan worden gebruikt om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

### 2.3.2 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

### **Meta-analyses en systematische reviews**

- Onderzoeksvraag komt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies (of observationele studies voor sommige onderzoeksvragen)
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerk meta-analyses)

Indien een meta-analyse niet overeenstemt met alle inclusiecriteria van het literatuuronderzoek voor onze Consensusvergadering (bijvoorbeeld: ze kan studies met een kortere studieduur includeren, of studies met opioïden die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn), kan deze meta-analyse in ons onderzoek worden geïncludeerd indien ze voldoende relevant wordt beoordeeld. In dat geval zullen de tegenstrijdigheden met onze inclusiecriteria duidelijk besproken worden.

### **RCT's**

- Onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Blindering: niet-geblindeerde (open-label) studies zullen niet worden geïncludeerd.
- Duur: Minimumduur van behandeling: 3 maanden (12 weken). Voor afbouw of rotatie is een kortere studieduur aanvaardbaar.
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studiegroep (arm). Voor studies met meerdere studiegroepen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc (subgroep)analyses zijn geëxcludeerd

### **Observationele (cohort)studies**

- Prospectieve of retrospectieve **cohort**studies
- Minimum aantal deelnemers: 1000

### **Andere bronnen voor veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring**

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)
  - *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*
  - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 39th edition

### **Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:**

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

### 2.3.3 Specifieke zoekcriteria

#### 2.3.3.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- Volwassenen met chronische pijn (somatisch, visceraal of neuropathisch).

Exclusies:

- Acute pijn (musculoskeletaal, postoperatief...)
- Inflammatoire aandoeningen
- Hoofdpijn, migraine
- Fibromyalgie
- Complex regionaal pijnsyndroom
- Palliatieve situaties
- Kinderen
- Zwangere vrouwen

De volgende subgroepen krijgen bijzondere aandacht (hoewel geen specifieke systematische search voor subgroepanalyses uitgevoerd zal worden; informatie wordt gerapporteerd vanuit richtlijnen):

- Patiënten met een leveraandoening
- Patiënten met een chronische nierziekte
- Oudere patiënten
- Adolescenten
- Patiënten met een (huidige of vroegere) middelengerelateerde stoornis

#### 2.3.3.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden gerapporteerd uit RCT's (of systematische reviews/meta-analyses van RCT's):

Te onderzoeken opioïden en opioïdcombinaties
Codeïne + paracetamol
Codeïne + paracetamol + cafeïne
Tramadol
Tramadol + paracetamol
Tilidine + naloxon
Buprenorphine
Fentanyl
Hydromorfon
Methadon
Morfine
Oxycodon
Oxycodon + naloxon
Tapentadol

Tabel : Beschikbare opioïden in België

Worden geëxcludeerd uit het literatuuronderzoek

- Opioïden of opioïdcombinaties die niet beschikbaar zijn op de Belgische markt.



(Bijvoorbeeld: "extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone; extended release morphine surrounding sequestered naltrexone", ...)

- Galenische formuleringen die niet beschikbaar zijn op de Belgische markt.  
(Bijvoorbeeld: "abuse-deterrent formulation of extended-release oxycodone (oxycodone DETERx® extended release capsules); Fentanyl 1 day patch, buccal buprenorphine film"...
- Parenterale toediening van opioïden.
- Opioïden/opioïdcombinaties met als enige goedgekeurde indicatie de substitutietherapie bij verslaving aan opioïden (zoals buprenorfine + naloxon, dat soms - off-label - gebruikt wordt binnen een gespecialiseerde setting voor de behandeling van pijn).

### 2.3.3.3 Vergelijkingen

De volgende klinische situaties worden onderzocht (informatie uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses uit RCT's):

- Patiënten met chronische pijn die met pijnstillende geneesmiddelen (en niet-farmacologische behandelingen) behandeld worden en onvoldoende pijnstilling ondervinden:
  - Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde pijnbehandeling
- Patiënten met chronische pijn en optimale niet-opioïde pijnbehandeling (ideaal: een optimale biopsychosociale pijnbehandeling), die nog steeds onvoldoende pijnstilling ondervinden:
  - Opioïden versus placebo/geen opioïden

Noot: de meeste trials voldoen niet aan deze "ideale" situatie. We includeren daarom studies waarin de patiënten onvoldoende pijnbeheersing ondervinden met hun huidige (niet-opioïde) pijnbehandeling en beschrijven de componenten van deze huidige pijnbehandeling. De jury moet oordelen of deze populatie een adequate weergave is van de (ideale) klinische praktijkvoering.

- Patiënten met chronische pijn die opioïden nemen
  - Afbouw ("tapering") versus geen afbouw (= voortzetting van huidig opioïd) (om elke reden)
  - Rotatie versus geen rotatie (om elke reden)

### 2.3.3.4 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd (informatie uit RCT's of systematische reviews/meta-analyses uit RCT's):

Werkzaamheid
<ul style="list-style-type: none"><li>• Functioneren</li><li>• Pijn</li><li>• Kwaliteit van leven</li></ul>
voor afbouw
<ul style="list-style-type: none"><li>• Succes van afbouw (aantal patiënten met succesvolle afbouw)</li></ul>
voor opioïdrotatie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Succes van rotatie (aantal patiënten met succesvolle overschakeling)</li></ul>

<b>Veiligheid</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongewenste effecten die tot stopzetting van de behandeling hebben geleid</li> <li>• Nausea, braken, obstipatie</li> <li>• Sedatie, cognitieve problemen</li> <li>• Verslaving, misbruik</li> <li>• (Fatale) overdosis</li> </ul> <p>Zeldzame veiligheidseindpunten (informatie ook uit observationele studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seksuele of endocrinologische disfunctie, hypogonadisme</li> <li>• Immunosuppressie</li> </ul>

## 2.4 Zoekstrategie

### 2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, systematische reviews voor geïncludeerde richtlijnen) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden alle referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is in de Medline (PubMed) elektronische database systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

Richtlijnen zijn opgezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) en op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals de National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

### 2.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en uitgangspunten om relevante publicaties voor onze literatuurstudie te vinden:

Brondocument chronische niet-kankerpijn

Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E666.

Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

Brondocumenten neuropathische pijn

Referenties van de systematische search voor deze richtlijn

- NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017).

#### Volgende Cochrane Reviews

- Wiffen Philip J, Knaggs R, Derry S, et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (12).
- Duehmke Rudolf M, Derry S, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Aldington D, Moore RA. **Tramadol** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (6)
- Wiffen Philip J, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. **Buprenorphine** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (9).
- Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen Philip J, Knaggs R, Aldington D, et al. **Fentanyl** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (10).
- Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper Tess E, et al. **Hydromorphone** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (5).
- McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. **Methadone** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (5).
- Cooper Tess E, Chen J, Wiffen Philip J, Derry S, Carr Daniel B, Aldington D, et al. **Morphine** for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.
- Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. **Oxycodone** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.

#### Brondocumenten kankerpijn

##### Referenties van de systematische search voor deze richtlijnen

- Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015. (Ireland)
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevile A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2016;34: 3325-45.

#### Volgende Cochrane Reviews

- Wiffen Philip J, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (7)
- Wiffen Philip J, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (5)
- Wiffen Philip J, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (5).
- Straube C, Derry S, Jackson Kenneth C, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (9).
- Bao Yan J, Hou W, Kong Xiang Y, et al. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (10).

- Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (10).
- Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (2).
- Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (8).
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al. Buprenorphine for treating cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (3).
- Wiffen Philip J, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (9).
- Wiffen Philip J, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (4).

#### Brondocumenten voor afbouw

##### Referenties van de systematische search voor deze richtlijnen

- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E666.
- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

#### Brondocumenten voor opioidrotatie

##### Referenties van de systematische search voor deze richtlijnen

- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E666.
- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

##### Volgende Cochrane Reviews

- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (retracted)

#### Brondocument voor observationele studies

- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 januari 2018. Indien geen brondocument werd gevonden (bv. voor tilidine), werd een search zonder startdatum in Medline uitgevoerd.

### 2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in de Appendix van het volledige (Engelse) document beschreven.

## 2.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies zijn te vinden in hoofdstuk 1.1.2 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteria.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst is in Appendix 2 van het volledige (Engelse) document te vinden.

## 2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen, werd het GRADE-systeem gebruikt. In andere systemen die "levels of evidence" toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel. Items die beoordeeld worden door het GRADE-systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item "publication bias" niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Studiedesign (Study design)**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als "HOGE kwaliteit van evidentie" (4 punten). Observationele studies starten als "LAGE kwaliteit van evidentie" (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als "hoog risico op bias" worden beoordeeld.

### **Studiekwaliteit (Study quality)**

*Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:*

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?
- **Afscherming van de toewijzing (allocation concealment):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

### **Toepassing in GRADE:**

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt "mortaliteit", maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt "pijn" een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistentie (Consistency)**

Goede "consistentie" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistentie" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het synthesesrapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directheid (Directness)**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en de controlegroep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

### **Onnauwkeurigheid (Imprecision)**

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95% betrouwbaarheidsinterval ZOWEL het punt van merkbaar nadeel ALS het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI  $\leq 0,5$  tot  $\geq 1,5$ ).

### **Bijkomende overwegingen voor observationele studies**

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

### **Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 kleine studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website van de GRADE Working Group:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

## 2.7 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn.
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels).

Het syntheserapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem.

De conclusies werden besproken en aangepast door overleg tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de literatuurgroep.



## 3 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

### 3.1 Richtlijnen

De meeste richtlijnen erkennen de beperkte voordelen van opioïden die in de klinische trials worden teruggevonden en de belangrijke ongewenste effecten gerelateerd aan opioïdgebruik. Het feit dat het toevoegen van opioïden aan een pijnbehandeling (die geoptimaliseerd werd door een zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze niet-opioïde behandeling) een zwakke aanbeveling is, getuigt hiervan.

Richtlijnen raden doorgaans aan om de risico's en de voordelen tegen elkaar af te wegen voor de (langetermijn)behandeling van chronische pijn met opioïden, maar geven weinig advies over hoe deze afweging moet gebeuren. Om winst te beoordelen, raden de richtlijnen aan om, vóór het opstarten van opioïden, duidelijke doelstellingen te bepalen voor functionele verbetering en pijnverlichting, zodat duidelijk kan worden beoordeeld of deze doelstellingen al dan niet bereikt worden. Voor de evaluatie van risico's is er enig advies over de risicobeoordeling van misbruik en verkeerd gebruik, en de mogelijke ongewenste effecten zijn beschreven.

Het gebruik van tapentadol werd niet in alle richtlijnen besproken. Het gaat om een relatief nieuw opioïd en het was vermoedelijk nog niet in de handel toen sommige van de richtlijnen opgesteld werden. Slechts 1 richtlijn publiceerde een omreken tabel van doseringen waarin tapentadol werd opgenomen.

### 3.2 Risico-baten

Het leescomité zou de jury willen vragen om te proberen beoordelen in welke omstandigheden de voordelen van opioïdgebruik tegen de risico's opwegen. Natuurlijk is er waarschijnlijk geen formeel wetenschappelijk antwoord op deze vraag, en geen algemeen antwoord voor elke situatie. In het beste geval kan de beschikbare evidentie voor elke situatie een benadering van de mogelijke voordelen en nadelen geven, maar geen eenduidig resultaat. De beoordeling van de risico-batenverhouding dient rekening te houden met verschillende waarden en verschillende dimensies van voordelen en nadelen. De werkelijke voordelen en nadelen zullen ook patiëntgebonden zijn. Een patiënt zal misschien ook een andere waarde toekennen aan mogelijke voordelen en nadelen, in vergelijking met een arts. Een patiënt-gerichte benadering zal dus van groot belang zijn in deze context.

Palliatieve situaties maakten geen deel uit van dit literatuuronderzoek, maar de levensverwachting is zeker een belangrijke factor bij het maken van deze beslissingen.

Daarnaast dienen mogelijke nadelen van opioïden te worden afgewogen tegen mogelijke nadelen van andere analgetische middelen of procedures. Het gebruik van NSAID's zal bijvoorbeeld beperkt of gecontra-indiceerd zijn bij oudere patiënten of patiënten met een chronische nieraandoening, wegens het risico op ongewenste effecten, waardoor we met weinig alternatieven overblijven wat analgetica betreft.

### 3.3 Plaatsbepaling van de opioïden binnen het kader van een biopsychosociale aanpak van pijn

Het organiserend comité had 2 belangrijke onderzoeksvragen waarvoor een volledige search naar meta-analyses, systematische reviews en RCT's uitgevoerd diende te worden. Deze onderzoeksvragen steunden op een behandelplan van chronische pijn binnen een **biopsychosociaal model van pijn**, waarbij **multimodale en mogelijke multidisciplinaire behandeling** overwogen wordt. Het organiserend comité wenst de plaats van de opioïden binnen dit behandelkader adequaat te bepalen.

De eerste onderzoeksvraag onderzoekt het opstarten van een opioïdbehandeling vergeleken met de optimalisatie van de pijnbehandeling met niet-opioïden bij een patiënt met chronische pijn die behandeld wordt met niet-opioïde analgetica (en niet-medicamenteuze behandelingen).

De tweede onderzoeksvraag concentreerde zich op patiënten met chronische pijn die een geoptimaliseerde pijnbehandeling krijgen (met niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen), maar nog altijd pijn ondervinden. De vraag was dan hoe het opstarten van een opioïd vergeleken met placebo invloed zou hebben op de pijn, het functioneren en de ongewenste effecten.

Jammer genoeg zou het onder deze specifieke onderzoeksvoorwaarden onmogelijk geweest zijn om vrijwel enige RCT te includeren voor de tweede onderzoeksvraag. Heel wat RCT's starten opioïden op bij patiënten die onvoldoende pijncontrole ondervinden met hun huidige behandeling, maar deze huidige behandeling wordt doorgaans enkel gedefinieerd door de gebruikte analgetica. Niet-medicamenteuze behandelingen worden ofwel niet beschreven, zijn beperkt toegelaten of zelfs verboden binnen de onderzoekscontext. Er heerst ook een grote variabiliteit binnen en tussen de studies met betrekking tot deze "huidige" pijnstillende behandeling. Bovendien is een "geoptimaliseerde" behandeling moeilijk te definiëren.

De inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van onze Consensusvergadering werden "versoepeld" om RCT's te kunnen opnemen die het opstarten van opioïden bij patiënten met onvoldoende pijnstilling met hun "huidige behandeling" onderzoeken. Deze behandeling diende wel beschreven te worden zodat de lezer kan oordelen of deze behandeling aan de criteria van goede klinische praktijkvoering voldoet.

Het kan moeilijk zijn om, op basis van de beschikbare evidentie, de plaats van opioïden binnen de biopsychosociale aanpak te bepalen. Opioïden werden onvoldoende onderzocht binnen deze algemene context. De beschikbare evidentie geeft ons wel enig idee over de werkzaamheid en (sommige) veiligheidsaspecten van opioïdgebruik in het algemeen.

#### 3.3.1 Opioïden versus optimalisatie van niet-opioïde behandeling

Wij hebben nauwelijks enige studies van voldoende lengte voor deze vergelijking teruggevonden. De interessantste studie voor deze vergelijking is de SPACE trial, waarin een opioïdbehandelingsschema in 3 trappen vergeleken wordt met een niet-opioïde behandelingsschema in 3 trappen. Jammer genoeg mocht in de niet-opioïde behandelingsgroep trap 3 het gebruik van tramadol inhouden. Toch is deze trial een belangrijke informatiebron over de mogelijke plaats van opioïden binnen de behandeling van chronische pijn. Deze studie is ook uniek door het gebruik van een patiëntgericht zorgkader en zijn toepasbaarheid op de dagelijkse klinische zorgverlening.

### 3.3.2 Opioiden versus placebo

Wij vonden heel wat trials voor deze vergelijking (na "versoepeling" van de inclusiecriteria voor deze onderzoeksvraag). Geen enkele ervan had betrekking op een populatie met een "geoptimaliseerde biopsychosociale aanpak van pijn" of, indien dit toch het geval was, werd dit niet als dusdanig beschreven.

Deze trials proberen te bewijzen dat opioiden betere pijnverlichting bieden dan placebo. Met dit doel zijn alle andere variabelen die de pijnverlichting kunnen beïnvloeden dikwijls strikt gecontroleerd. Sommige studies organiseren een washout periode waarin sommige of alle vorige analgetica worden stopgezet. Andere analgetica worden gewoonlijk verboden binnen de trial, met uitzondering van rescue analgetica.

Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die als co-analgeticum gebruikt kunnen worden, is ofwel niet gerapporteerd ofwel soms een exclusie criterium. Het gebruik van fysiotherapie, biofeedback, TENS en andere niet-medicamenteuze interventies is dikwijls niet beschreven of het gebruik van deze interventies wordt slechts beperkt toegelaten binnen de trial.

## 3.4 Studieduur

Heel wat trials met opioiden hebben, zelfs bij chronische pijn, een korte studieduur. Om het mogelijke langetermijngebruik van opioiden in een chronische pijnsituatie te beoordelen, is er nood aan trials met langdurig opioïdgebruik.

Het organiserend comité koos een minimale behandelingsduur van 12 weken als inclusie criterium voor dit literatuuronderzoek. Men zou kunnen aanvoeren dat 12 weken nog steeds vrij kort is om een langetermijnbehandeling te beoordelen, maar we moeten ergens een grens trekken. Jammer genoeg dienden we toch wel tamelijk veel studies uit te sluiten omdat de studieduur korter was. De systematische search uitgevoerd voor de CDC richtlijn over het voorschrijven van opioiden (1) was strikter in de inclusiecriteria en zocht enkel naar trials die resultaten op 1 jaar rapporteerden. Hierdoor voldeed geen enkele trial aan de inclusiecriteria.

## 3.5 Populatie

### 3.5.1 Soorten chronische pijn

We zochten naar informatie over alle soorten chronische pijn (met uitzondering van enkele uitgesloten populaties, zie 'methodologie'). De meeste studies die aan onze inclusiecriteria voldeden, werden uitgevoerd bij patiënten met **musculoskeletale pijn** (osteoartritis van knie of heup en lagerugpijn).

Er waren minder studies over **neuropathische pijn** die aan onze inclusiecriteria voldeden.

Voor **kankerpijn** voldeed geen enkele studie aan onze inclusiecriteria, meestal door een te korte studieduur.

Er bestaan weinig studies over rotatie en afbouw van opioiden. Geen van deze studies voldeed aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte en duur.

### 3.5.2 Subgroepen

Er is weinig specifieke informatie over het gebruik van opioiden voor chronische pijn bij **ouderen** (> 65 jaar) en vooral bij ouderen op hogere leeftijd (> 80 jaar). Sommige trials definieerden geen bovenste leeftijdsgrens bij de inclusiecriteria van hun patiënten. Andere trials hadden een bovenste

leeftijdslimiet van 75 jaar. De gemiddelde leeftijd in de RCT's was ongeveer tussen 53 jaar en 63 jaar voor osteoartritis en tussen 48 jaar en 58 jaar voor lagerugpijn.

De meeste studies includeerden volwassen patiënten, gedefinieerd als  $\geq 18$  jaar. We beschikken over weinig informatie in verband met het gebruik van opioïden voor chronische pijn bij adolescenten.

Patiënten met een **middelengerelateerde stoornis** werden meestal uit de RCT's uitgesloten, net als de patiënten met **comorbide psychiatrische aandoeningen**.

Patiënten **met een chronische nier- of leveraandoening** werden soms specifiek uit de studies uitgesloten, maar doorgaans niet openlijk vermeld in de exclusiecriteria van de RCT's. Gewoonlijk sloot een algemene zin patiënten uit met een onstabiele tegelijk aanwezige aandoening, (ernstige) orgaan disfunctie of omstandigheden die met de toediening van de doses konden interfereren.

In ons onderdeel "richtlijnen" rapporteren we leeftijdspecifieke aanbevelingen, evenals aanbevelingen voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met een (huidige of vroegere) middelengerelateerde stoornis.

### 3.6 Interventies

Voor codeïne, tilidine, morfine en methadon vonden we geen studies terug die aan onze inclusiecriteria voldeden.

Voor neuropathische pijn konden we buprenorfine, oxycodon en tapentadol includeren.

### 3.7 Eindpunten

#### 3.7.1 Pijn

Er was een vrij grote variabiliteit in de rapportering van de eindpunten voor pijn in de trials.

Gewoonlijk werd er een schaal van 0 - 10 gehanteerd, maar de manier waarop de resultaten werden voorgesteld was niet consistent tussen de trials, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Sommige auteurs verklaren dat de gemiddelde verandering op een pijnschaal geen ideale manier is om eindpunten over pijn te rapporteren, omdat gemiddelde resultaten gewoonlijk niet de beleving van een specifieke patiënt in een trial beschrijven (2). Het percentage responders (patiënten die een vooraf bepaalde vermindering in pijnscore bereiken, bv. 30% of 50%) zou een meer robuuste manier zijn om de werkzaamheid van analgetica te meten. De meeste, maar niet alle trials rapporteren eindpunten voor pijn op die manier.

De placeborespons kan vrij hoog zijn in trials die analgetica beoordelen.

#### 3.7.2 Functioneren en kwaliteit van leven

Eindpunten over functioneren en kwaliteit van leven werden minder frequent gerapporteerd.

Er bestaan verschillende instrumenten om invaliditeit, functioneren en kwaliteit van leven te meten, die gewoonlijk in verschillende subdomeinen worden opgesplitst. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Meta-analyses proberen soms de resultaten te standaardiseren.

In sommige vragenlijsten worden zowel het functioneren als de kwaliteit van leven beoordeeld over de verschillende subdomeinen heen.

De SF-36 (36- item Short Form Health Survey) bijvoorbeeld beoordeelt de kwaliteit van leven in verschillende fysieke en mentale dimensies, waarvoor samenvattende scores kunnen worden gemaakt, bijvoorbeeld een fysieke componentscore en een mentale componentscore. Sommige

auteurs rapporteren de scores op fysieke componenten onder "functionele eindpunten", andere auteurs rapporteren ze als "kwaliteit van leven" eindpunten.

### 3.7.3 Ongewenste effecten

Het aantal stopzettingen omwille van ongewenste effecten was zeer hoog in alle trials.

Enkele **veelvoorkomende ongewenste effecten** zoals obstipatie, nausea, braken, slaperigheid werden frequent gerapporteerd in de trials. De frequentie van deze ongewenste effecten is weergegeven in de evidentietabellen. De GRADE-beoordeling is doorgaans laag: hoge uitval (drop out), studiedesign, (het poolen van) verschillende opioïddoses en opioïden van verschillende sterkte zullen de betrouwbaarheid van de schatting van ware eventpercentages beïnvloeden.

De omvang van de studies was onvoldoende om **zeldzame ongewenste effecten** betrouwbaar op te sporen. Deze worden in sommige studies gerapporteerd, maar inconsistent. Er is onvoldoende rapportering over de mogelijkheid van **misbruik, verslaving, overdosis of andere ernstige ongewenste effecten** in de RCT's. Observationale studies geven enige informatie over deze zeldzame eindpunten, maar ze maakten geen deel uit van onze literatuuronderzoeksopdracht.

De ontwikkeling van **tolerantie en hyperalgesie** maakte geen deel uit van ons literatuuronderzoek. Zelden rapporteerde een RCT het aantal patiënten met ontweningsverschijnselen na het stopzetten van de behandeling.

Wij zochten naar observationele studies (cohortstudies) over **endocrinologische disfunctie**. Hoewel de meeste auteurs het erover eens zijn dat opioïdgebruik tot hypogonadisme kan leiden, is de literatuur rond actuele studies hierover heel schaars en meestal gaat het om cross-sectionele studies en zeer kleine cohorten. Wij konden 1 cohortstudie met een voldoende grootte voor dit eindpunt includeren.

Wij zochten ook naar observationele studies over **immunologische disfunctie** met opioïdgebruik. Er lijkt onder de verschillende auteurs enige twijfel te bestaan over de mogelijke immunosuppressieve effecten van opioïden. Ook hier zijn de gegevens schaars en ze hebben meestal betrekking op het peri-operatieve gebruik van opioïden. Wij konden 1 cohortstudie voor dit eindpunt includeren, die recidief van borstkanker bestudeerde.

In het hoofdstuk "Ongewenste effecten" rapporteren we informatie van BCFI-bronnen en van Martindale (39<sup>th</sup>) editie, ter aanvulling van de gerapporteerde informatie in de in ons overzicht opgenomen studies.

## 3.8 Stopzetting tijdens de studie

De RCT's die opioïden met placebo vergelijken, vertonen hoge uitvalpercentages. Stopzetting van de studiemedicatie tot 50% en meer is geen uitzondering. Ongewenste effecten zijn de hoofdreden om opioïden voortijdig stop te zetten, terwijl gebrek aan werkzaamheid doorgaans de meest aangehaalde reden is om de placebobehandeling stop te zetten. De hoge uitvalspercentages, waarvan de redenen doorgaans niet in evenwicht zijn tussen de groepen, leiden tot een hoog risico op vertekende studieresultaten (bias).

## 3.9 Bijkomende opmerkingen van het leescomité

Het leescomité merkt op dat de richtlijnen weinig informatie geven over **multidisciplinaire zorg**, in het bijzonder wat de **eerstelijnszorg** betreft.

Ook al is de beschikbare evidentie gering, lijkt het vanzelfsprekend dat er nood is aan **samenwerking, coördinatie en communicatie** in de eerste lijn, tussen de de arts en de apotheker, de fysiotherapeut, de verpleger, de verzorger, ..., in het kader van goede klinische praktijken. Bijvoorbeeld wat betreft de communicatie over het juiste gebruik van analgetica, controle van overmatig gebruik en “medical shopping”... Verder is er ook nood aan goede communicatie en samenwerking **tussen de zorg in eerste en in tweede lijn**, voor soortgelijke redenen. Bijvoorbeeld om meerdere voorschriften te vermijden, om interacties of andere nadelen te vermijden, om situaties te bespreken waarin de arts in eerste lijn gevraagd wordt om herhaalvoorschriften te schrijven voor opioïden die opgestart werden in de tweedelijnszorg...

### 3.10 Enkele methodologische kwesties toegelicht

#### 3.10.1 Meta-analyses

Wij rapporteerden veel **meta-analyses**. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting mogelijk maakt dan een individuele RCT, is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende populaties (bv. patiënten met onvoldoende pijnverlichting door paracetamol, NSAID of opioïden), verschillende sterktes van opioïden, verschillende verwerking van uitval en ontbrekende waarden en ook RCT's met een verschillende methodologische kwaliteit worden gepoold. Het kan misleidend zijn om deze gepoolde resultaten naar de volledige bevolking te veralgemenen. Een nauwe puntschatting is niet meer betrouwbaar dan een brede puntschatting als alle geïncludeerde studies een hoog biasrisico vertonen door hoge uitvalspercentages en de manier waarop de ontbrekende waarden worden verwerkt.

#### 3.10.2 Ontbrekende waarden

Het hoge uitvalspercentage veroorzaakt onvermijdelijk veel ontbrekende waarden in de werkzaamheid- en veiligheidsgegevens aan het einde van de studie. Studies gebruiken verschillende methoden om met ontbrekende waarden om te gaan.

De meest gebruikte methode in de studies in dit literatuuronderzoek was "the last observation carried forward" (LOCF, de laatste opgetekende observatie toen de patiënt de studiemedicatie nog nam, wordt gebruikt als uitkomst aan het einde van de studie). Deze methode kan de werkzaamheid van het geneesmiddel overdrijven (2). Sommige studies gebruiken andere imputatiemethoden, zoals een "baseline observation carried forward" (BOCF, elke voortijdige uitval wordt als een non-responder beschouwd) of een methode die LOCF en BOCF combineert, of nog, een methode gebaseerd op placeborespons... Sommige studies voeren een sensitiviteitsanalyse uit waarbij verschillende imputatiemethoden worden gebruikt. Dit is zeer aanbevelingswaardig, maar deze analyses worden zelden in detail gerapporteerd. Geen enkele imputatiemethode is perfect. De beste manier om vertekende resultaten door ontbrekende waarden te vermijden, is te voorkomen dat ze zich voordoen.

#### 3.10.3 Enriched enrollment

Studieontwerpers hebben het aantal "uitvallers" of "drop outs" proberen te verminderen door studies met "enriched enrollment" of verrijkingsfase op te stellen. Sommige trials die opioïden met placebo vergelijken werden volgens dit design opgesteld.

In deze trials worden alle patiënten die voldoen aan de criteria om voor de studie in aanmerking te komen eerst behandeld met een opioïd volgens een open onderzoeksopzet ("open label phase"). Na een bepaalde periode worden de patiënten met voldoende behandelingsrespons en voldoende tolerantie via randomisatie toegewezen aan een opioïdbehandeling of placebo. De auteurs beweren dat deze opzet een weergave is van de behandelingsbeslissingen die in de klinische praktijk worden genomen (3), omdat alleen patiënten die opioïden verdragen geneigd zullen zijn deze op langere termijn te gebruiken en er een subgroep patiënten kan zijn die goed op opioïden reageren (4). In de studies met "enriched enrollment" die in dit literatuuroverzicht werden opgenomen, verliet 30% tot 50% van de patiënten die in open label met opioïden startten de studie voordat de dubbelblinde randomisatiefase begon.

Deze opzet leidt tot een hoog biasrisico: het verschil met placebobehandeling kan kunstmatig vergroot zijn in een populatie die goed op de behandeling reageerde en de resultaten kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar een bredere populatie(5). De vergelijking tussen opioïden en placebo kan ook vertekend zijn door mogelijke "carry-over" effecten of ontwenningverschijnselen (4). Sommige auteurs hebben de resultaten van studies met "enriched enrollment" en studies zonder verrijkingfase vergeleken en vonden geen zichtbare bias voor werkzaamheid, maar een aanwijzing van onderschatting voor veiligheidseindpunten (4, 6, 7).

We merken opnieuw op dat veel studies zonder verrijkingfase hoge uitvalspercentages vertonen (meestal door ongewenste effecten of gebrek aan werkzaamheid), wat tot een bias leidt. De meeste van deze studies gebruiken methoden om met ontbrekende waarden om te gaan die naar een overschatting van het behandelingseffect neigen. Het kan veiliger zijn om te verklaren dat de huidige studies met "enriched enrollment" blijkbaar tot geen grotere bias in werkzaamheidseindpunten leiden dan de huidige studies zonder verrijkingfase.

#### **3.10.4 Statistisch significant versus klinisch relevant**

Een studie kan een voordeel van een bepaald geneesmiddel aantonen bij vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van de schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt(8). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE-score geeft weer hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

De resultaten in dit document worden op deze manier weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een voor de patiënt merkbaar verschil zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde. Voor pijnendpunten hebben sommige auteurs in onze geïncludeerde studies een minimaal klinisch relevant verschil voor pijn van 1 cm op een VAS-schaal van 10 cm voorgesteld. Voor functioneren definiëren sommige auteurs dit als een puntverschil van 5 op een puntschaal van 100. Het is aan de jury om de resultaten van de studies in dit rapport te beoordelen in het kader van hun klinische relevantie.

## 4 Algemene informatie over geselecteerde richtlijnen

### 4.1 Geselecteerde richtlijnen

Onderstaande tabel toont de geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

Abbreviation	Guideline
<b>NPC_Canada 2017</b>	Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E66. (9)
<b>WOREL 2017</b>	Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017. (10)
<b>CDC 2016</b>	Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49. (1)
<b>NHG 2018</b>	De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2018): <a href="https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn">https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn</a> . (11)
<b>NICE 2017</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017). (12)
<b>ASCO 2016</b>	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (13)
<b>DOH_Ireland 2015</b>	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (14)
<b>KCE 2013</b>	Supportive treatment for cancer – Part 3: treatment of cancer pain: most common practices. (15)

Tabel : Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.



## 4.2 Graden van aanbeveling

Graden van aanbeveling (grades of recommendation) en niveaus van bewijskracht (levels of evidence), zoals gedefinieerd in elke richtlijn, zijn terug te vinden in hoofdstuk 4.2 van het volledige (Engelse) document.

## 4.3 Agree II-score

Informatie over de Agree II-score is terug te vinden in het onderdeel “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn is terug te vinden in onderstaande tabel. De totale domeinscore wordt eveneens weergegeven in deze tabel.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
<b>NPC_Canada 2017</b>	7	6	6	6	6	6	5	5	<b>47</b>	<b>84%</b>
<b>WOREL 2017</b>	4	2	3	3	5	5	5	5	<b>32</b>	<b>57 %</b>
<b>CDC 2016</b>	7	7	6	5	6	6	5	4	<b>46</b>	<b>82%</b>
<b>NHG 2018</b>	7	4	5	5	6	7	6	3	<b>43</b>	<b>77%</b>
<b>NICE 2017</b>	7	6	6	6	6	6	6	7	<b>50</b>	<b>89%</b>
<b>ASCO 2016</b>	7	6	6	5	6	6	5	7	<b>48</b>	<b>86%</b>
<b>DOH_Ireland 2015</b>	5	4	6	6	6	6	7	7	<b>47</b>	<b>84%</b>
<b>KCE 2013</b>	7	7	7	5	6	7	7	5	<b>51</b>	<b>91%</b>

Tabel: AGREE-score van geselecteerde richtlijnen over item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

## 4.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – belangrijkste eindpunten

De beschouwde populaties, interventies en belangrijkste eindpunten in de geselecteerde richtlijnen zijn te vinden in hoofdstuk 4.4 van het volledige (Engelse) document.

## 4.5 Leden van de ontwikkelingsgroep – doelpubliek

De leden van de ontwikkelingsgroep die de richtlijnen opstelden en het doelpubliek voor wie de richtlijnen bestemd zijn zijn te vinden in hoofdstuk 4.5 van het volledige (Engelse) document.

## 5 Informatie/Aanbevelingen uit de richtlijnen

### 5.1 De biopsychosociale aanpak van pijn

#### 5.1.1 Samenvatting

##### **Opioïden en de biopsychosociale aanpak van chronische pijn**

In het verleden werd chronische pijn aangepakt volgens een overwegend biomedisch zorgmodel waarbij alle aspecten van de pijnbeleving toegeschreven werden aan de door de patiënt gerapporteerde pijnintensiteit. De meeste geselecteerde richtlijnen vermelden kort of bespreken meer gedetailleerd het belang van de biopsychosociale aanpak van chronische pijn waarbij de pijn beoordeeld moet worden binnen de context van de psychologische, sociale en mentale aspecten van pijn.

### 5.2 Aanpak van chronische pijn met opioïden

#### 5.2.1 Samenvatting

##### **Overzicht van de geselecteerde richtlijnen**

De 8 richtlijnen die voor dit evidentierapport werden geselecteerd, hebben een verschillende focus. Drie richtlijnen concentreren zich op chronische niet-kankerpijn (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016). Eén richtlijn (NHG 2018) concentreert zich op chronische pijn in het algemeen, zonder kankerpijn uit te sluiten. Eén richtlijn concentreert zich specifiek op neuropathische pijn (NICE 2017), maar twee richtlijnen van de hierboven vermelde richtlijnen die zich op chronische niet-kankerpijn concentreren, besteden ook aandacht aan neuropathische pijn (NHG 2018, WOREL 2017). Drie richtlijnen concentreren zich op kankerpatiënten. Eén richtlijn concentreert zich op chronische pijn bij kankerpatiënten, ongeacht de oorzaak (ASCO 2016), en twee richtlijnen (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) concentreren zich op kankergerelateerde pijn.

##### **Voorschrijven van opioïden voor chronische pijn**

Alle richtlijnen benadrukken het belang van verbetering in functioneren naast pijnverlichting.

Alle richtlijnen hebben een sterke voorkeur voor of bevelen **optimalisatie van niet-opioïde farmacotherapie en niet-farmacologische therapie aan** voor patiënten met chronische pijn, eerder dan een poging met opioïden te ondernemen.

Bovendien **wordt een poging met opioïden voorgesteld (= zwakke aanbeveling) bij patiënten met persisterende problematische pijn ondanks geoptimaliseerde niet-opioïde therapie.** (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016; KCE 2013). Andere aanbevelingen en voorstellen worden gegeven voor patiënten met een huidige of vroegere middelengerelateerde stoornis of andere actieve psychiatrische stoornissen: zie onderdeel “opioïden en middelengerelateerde stoornis”.

De richtlijnen benadrukken dat de mogelijke **risico's en voordelen** beoordeeld moeten worden bij

het opstarten van een behandeling die het langetermijngebruik van opioïden omvat. Zie ook onderdeel “opioïden en middelengerelateerde stoornis”. Voor de beoordeling van winst moet de duidelijke verbetering van pijn en functioneren worden vastgesteld. Indien deze winst niet wordt vastgesteld, moet de poging met opioïden niet worden voortgezet (NPC\_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

De meeste richtlijnen bevelen aan om de patiënt in te lichten over de risico's (Worel 2017, CDC 2016, NHG 2018).

Vier richtlijnen (Worel 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013) verwijzen naar de WHO pijnladder voor de behandeling van pijn. De richtlijnen die zich niet specifiek op kankerpatiënten concentreren, merken op dat deze trapsgewijze benadering ontwikkeld werd voor kankerpijn en dat de waarde ervan voor niet-kankerpatiënten onduidelijk is.

In de trap waarin zwakwerkende opioïden aan niet-opioïden worden toegevoegd, beveelt de NHG 2018 richtlijn codeïne (met inbegrip van paracetamol-codeïnecombinaties) niet aan, maar alleen tramadol. De richtlijn beveelt de combinatie tramadol/paracetamol niet aan. De DOH\_Ireland 2015 richtlijn verkiest echter het gebruik van codeïne en paracetamol-codeïnecombinaties boven tramadol of tapentadol voor milde tot matige kankerpijn. De andere richtlijnen maken geen keuze. Bovendien werd, zoals vermeld in drie richtlijnen (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013), het klinisch nut van deze trap alvorens sterkwerkende opioïden op te starten in twijfel getrokken voor kankerpatiënten.

De NHG 2018 richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg. De CDC 2016 richtlijn vermeldt dat alleen klinici die vertrouwd zijn met de dosering en absorptie-eigenschappen van fentanyl transdermaal dit middel zouden mogen voorschrijven. De DOH\_Ireland 2015 richtlijn verwijst ook naar de uitdagingen verbonden aan de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van transdermale opioïden, zoals fentanyl en buprenorfine.

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon alleen onder toezicht van een specialist aan of door artsen met de vereiste expertise.

De KCE 2013 richtlijn stelt dat de combinatie van 2 sterkwerkende opioïden een optie zou kunnen zijn bij sommige kankerpatiënten met onvoldoende pijnverlichting (achtergrondpijn) en/of ondraaglijke opioïdgerelateerde ongewenste effecten bij het gebruik van een enkelvoudig sterkwerkend opioïd. Dit kan ook overwogen worden om opioïdgerelateerde hyperalgesie te voorkomen. Het tweede sterkwerkende opioïd moet zorgvuldig geselecteerd worden. Het opstarten van dergelijke behandeling zou enkel mogen gebeuren door medische experts in pijnbehandeling of palliatieve zorg (KCE 2013).

Er is geen plaats voor sterkwerkende opioïden in de aanpak van neuropathische pijn (WOREL 2017). Tramadol (een zwakwerkend opioïd) zou gebruikt kunnen worden in neuropathische pijn na voorafgaand advies van een specialist (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). De NICE 2017 richtlijn stelt dat tramadol alleen overwogen zou mogen worden als rescue medicatie en niet voor langetermijngebruik. Indien monotherapie met de aanbevolen geneesmiddelen voor neuropathische pijn (antidepressiva en anti-epileptica) onvoldoende is, is combinatietherapie van geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme aanbevolen. In combinatietherapie kunnen opioïden een optie zijn indien aangeraden door een specialist (NHG 2018, NICE 2017). De huidige evidentie is

echter onvoldoende om enige aanbevelingen over combinatietherapieën te kunnen formuleren (NICE 2017).

Gezien zijn farmacologische eigenschappen (blokkering van de NMDA-receptor) zou methadon theoretisch nuttig kunnen zijn voor de behandeling van neuropathische pijn. De KCE 2013 richtlijn verwijst naar deze mogelijkheid, maar verklaart dat, steunend op de beschikbare evidentie, niet besloten kan worden tot de superioriteit van methadon ten opzichte van morfine bij patiënten met neuropathische kankerpijn.

Er lijkt geen verschil te bestaan tussen de beschikbare orale opioïdpreparaten op het vlak van analgetische werkzaamheid (KCE 2013, DOH\_Ireland 2015). De richtlijnen beschrijven geen verschillende werkzaamheid tussen sterkwerkende opioïden met een verschillend werkingsmechanisme (werking door mu, delta, of kappa receptoren of niet-opioïde mechanismen). Ze beschrijven evenmin specifieke indicaties volgens werkingsmechanisme. Genetische polymorfismen kunnen echter leiden tot interindividuele variatie in respons op opioïden.

#### **Dosering van opioïden en duur**

Er bestaat geen gestandaardiseerde dosering van opioïden voor de behandeling van pijn. Individuele dosistitratie is noodzakelijk. De dosis zou getitreerd moeten worden tot de laagste doeltreffende dosis (WOREL 2017, CDC 2016, KCE 2013).

Er wordt voorgesteld om de voorgeschreven dosis te beperken tot < 50 mg morfine-equivalenten per dag (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016) en om een dosisverhoging tot ≥ 90 mg morfine-equivalenten te vermijden (WOREL 2017, CDC 2016).

Het pijnstillende effect van zwakwerkende opioïden (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol) wordt gekenmerkt door een plafondeffect (KCE 213, DOH\_Ireland 2015). Daarentegen wordt het analgetische effect van sterkwerkende opioïden (morfine, hydromorfon, oxycodon, fentanyl en methadon) bij het verhogen van de dosis enkel beperkt door het optreden van hyperalgesie (naast ongewenste effecten) (KCE 213). Buprenorfine (een partiële agonist) kan een plafondeffect vertonen in die zin dat boven een bepaalde dosis de effecten niet evenredig met de dosis toenemen (KCE 2013).

Er is beperkte evidentie om specifieke intervallen aan te bevelen voor dosistitratie (CDC 2016). Toch geven de meeste richtlijnen instructies over verschillende aspecten van dosistitraties. Een onderhoudsbehandeling met opioïden zou 'op uur' genomen moeten worden, d.w.z. op vooraf vastgestelde regelmatige tijdsintervallen.

Indien opioïden worden gebruikt, zou de opioïdbehandeling enkel mogen worden voortgezet als er klinisch betekenisvolle verbetering in pijn en functioneren is, die de risico's voor de veiligheid van de patiënt overtreffen.

Zie ook het onderdeel "Opioïden bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie".

### **Doorbraakpijn**

Drie richtlijnen geven instructies voor de aanpak van doorbraakpijn (NHG 2018, DOH\_ireland 2015, KCE 2013).

Voor doorbraakpijn wordt de dosering van rescue medicatie berekend op basis van de dosering voor achtergrondpijn over 24 uur (DOH\_Ireland 2015, NHG 2018, KCE 2013). De dosis van snelwerkende fentanylpreparaten zou echter volgens de voorschriften van de fabricant getitreerd moeten worden aangezien de rescuedosis van deze preparaten onafhankelijk is van de achtergrondpijn (DOH\_Ireland 2015). Zie ook de NHG 2018 richtlijn met specifieke instructies bij gebruik van fentanyl voor doorbraakpijn. (Dosering voor doorbraakpijn viel buiten het kader van het KCE 2013 overzicht)

### **Veiligheidsprofiel van opioïden**

Alleen de ASCO 2016 richtlijn verwijst naar mogelijke dysimmune effecten en tumorproliferatieve effecten door opioïde geneesmiddelen. Deze richtlijn komt tot de conclusie dat er onvoldoende evidentie is om te bepalen of er klinische belangrijke risico's zijn, maar dat dit punt aan bod moet komen bij de bespreking van de risico-batenverhouding van het langetermijngebruik van opioïden bij kankeroverlevende patiënten.

Chronische opioïdtherapie veroorzaakt mogelijk hypogonadisme. Er is momenteel geen evidentie voor dit verband met buprenorfine (NHG 2018).

Tramadol werd gerelateerd aan hypoglykemie; voorzichtigheid is geboden bij diabetespatiënten die hypoglykemiërende geneesmiddelen nemen (WOREL 2017, NHG 2018).

Patiënten zouden tijdens dosistitratie het besturen van een voertuig moeten vermijden tot een stabiele dosis is bepaald en het vaststaat dat het opioïd geen sedatie veroorzaakt, vooral wanneer opioïden samen met alcohol, benzodiazepines of andere sederende middelen worden genomen. (CDC 2016, NPC\_Canada 2017)

Voor andere en meer frequente ongewenste effecten en opioïdgerelateerde interacties verwijzen we naar elke richtlijn in dit document. Voor een algemeen overzicht van ongewenste effecten op lange termijn, zie bijvoorbeeld tabel 7 van de ASCO 2016 richtlijn. Zie ook hieronder "specifieke contra-indicaties voor de verschillende opioïden".

### **Specifieke waarschuwingen en contra-indicaties voor de verschillende opioïden**

Er bestaat een verhoogd risico op respiratoire depressie wanneer opioïden samen met benzodiazepines, alcohol of andere sederende middelen worden genomen.

In combinatie met andere geneesmiddelen met een serotonerge werking (SSRI, SNRI, TCA) kan tramadol het risico op het serotoninesyndroom verhogen (WOREL 2017, NHG 2018).

Tramadol kan het risico op convulsies verhogen, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit risico inhouden (bv. TCA, SSRI, antipsychotica, stimulantia van het centrale zenuwstelsel, chinolonen, theofylline) (WOREL 2017).

Toename van de huidoorbloeding (door zweten, koorts of een warme douche) kan leiden tot een verhoogd risico op ongewenste effecten door transdermale opioïden (NHG 2018, KCE 2013).

Transdermale opioïden zijn mogelijk niet werkzaam bij cachectische patiënten omwille van verminderde absorptie (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013). (zie "Opioïdformuleringen en toedieningsweg")

Methadon veroorzaakt mogelijk QT-verlenging, zoals vermeld in de meeste richtlijnen, vooral bij hoge doses. ASCO 2016 is de enige richtlijn die ook verwijst naar een verhoogd risico met buprenorfine.

Zie ook "opioïden bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie" en "opioïden en middelengerelateerde stoornis".

## 5.3 Opioïdformuleringen en toedieningsweg

### 5.3.1 Samenvatting

#### **Het gebruik van verschillende galenische formuleringen en toedieningswegen**

Voor opioïden zou de orale toedieningsweg gebruikt moeten worden, indien praktisch en haalbaar (NPC\_Canada 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Opioïden met onmiddellijke afgifte in plaats van opioïden met verlengde afgifte/langwerkende opioïden zijn aanbevolen bij het opstarten van de opioïden (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016, DOH\_Ireland 2015). De DOH\_Ireland 2015 richtlijn vermeldt echter ook dat orale opioïdtitratie adequaat en veilig opgestart kan worden, met zowel orale preparaten met onmiddellijke afgifte als preparaten met gewijzigde afgifte.

De richtlijnen bevelen voor continue en stabiele pijn een behandeling 24 uur per dag aan met formuleringen met gecontroleerde afgifte.

Er is geen verschil in analgetische werkzaamheid tussen de verschillende orale preparaten (4u, 12u, 24u dosering van morfinesulfaat) (DOH\_Ireland 2015). Een oraal opioïdschema zou gebaseerd moeten zijn op de voorkeur van de patiënt en gemak van therapietrouw (DOH\_Ireland 2015).

Toediening van opioïden via buccale, sublinguale of nasale mucosa is enkel geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn. Elke rol in de behandeling van continue pijn is beperkt (DOH\_Ireland 2015).

Doorbraakpijn kan doeltreffend behandeld worden met ofwel orale opioïden met onmiddellijke afgifte, ofwel buccale/sublinguale/intranasale fentanylpreparaten. (DOH\_Ireland 2015)

#### Alternatieve orale toedieningswegen voor opioïden

Een alternatieve toedieningsweg kan om allerlei redenen nodig zijn zoals het onvermogen om orale opioïden te nemen, de toestand van de patiënt en zijn voorkeur, en gebrek aan therapietrouw.

Subcutane, intraveneuze, rectale en transdermale toedieningswegen zijn alle nuttige alternatieven voor de toediening van opioïden wanneer orale behandeling niet mogelijk is (DOH\_Ireland 2015).

De patiënten zouden getitreerd moeten worden tot voldoende pijnverlichting voordat transdermale pleisters worden opgestart (DOH\_Ireland 2015).

De NHG 2018 richtlijn heeft een voorkeur voor een fentanylpleister of, indien nodig, parenterale morfine. De richtlijn beveelt buprenorfine niet aan in de eerstelijnszorg door de beperkte ervaring en evidentie van enig voordeel.

De richtlijn beveelt de rectale weg niet aan.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt transdermale opioïden aan zoals fentanyl en buprenorfine als volwaardige alternatieven bij geselecteerde patiënten. Transdermale opioïden zijn nuttige alternatieven, wanneer orale behandeling niet mogelijk is bij patiënten met stabiele pijn. De werkzaamheid van en de tolerantie voor transdermale opioïden stemmen overeen met hetzelfde opioïd gebruikt via andere toedieningswegen. Ze kunnen wel gepaard gaan met minder obstipatie en een goede therapietrouw van de patiënt. Hun farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen houden echter uitdagingen in.

Toename van de huiddoorbloeding (door zweten, koorts of een warme douche) kan leiden tot een verhoogd risico op ongewenste effecten gerelateerd aan transdermale opioïden (NHG 2018, KCE 2013). (Zie "Aanpak van chronische pijn met opioïden").

Transdermale opioïden zijn mogelijk niet werkzaam bij cachectische patiënten omwille van verminderde absorptie (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Intranasale geneesmiddeltoediening kan een optie zijn bij patiënten met orale problemen, zoals xerostomie, die veel voorkomt bij patiënten met gevorderde kanker (KCE 2013).

Een subcutaan of intraveneus infuus wordt vaak gebruikt in het kader van gevorderde ziekte. (KCE 2013) Zowel de subcutane als de intraveneuze weg zijn haalbaar, doeltreffend en veilig. De intraveneuze weg kan de voorkeur genieten wanneer snelle titratie van analgetica nodig is in geval van ernstige ongecontroleerde pijn. Toch krijgt de subcutane weg gewoonlijk de voorkeur omwille van het lager risico op complicaties. (DOH\_Ireland 2015)

De intramusculaire weg en de rectale weg worden zelden gebruikt (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Voor meer informatie over spinaal toegediende opioïden, zie bijvoorbeeld de DOH\_Ireland 2015 richtlijn.

## 5.4 Opioiden bij adolescenten, oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

### 5.4.1 Samenvatting

De richtlijnen zijn enkel gericht op het gebruik van opioiden bij volwassenen.

Volgens CDC 2016 is er slechts beperkte beschikbare evidentie over langetermijnbehandeling met opioiden bij **adolescenten**. Het risico op misbruik van de voorgeschreven opioiden werd geschat op 20% bij adolescenten (CDC 2016). Het gebruik van voorgeschreven opioiden op een jongere leeftijd gaat gepaard met een verhoogd risico op misbruik van opioiden op latere leeftijd (CDC 2016).

Bij **ouderen** wordt gewoonlijk een 'start laag en ga traag' aanpak aanbevolen voor de dosering van opioiden (NHG 2018). Clinici zouden extra voorzichtig moeten zijn en de monitoring moeten opvoeren om opioidgerelateerde risico's te beperken bij het voorschrijven van opioiden aan patiënten  $\geq 65$  jaar (CDC 2016). Daartegenover staat dat ontoereikende pijnbehandeling bij deze populatie werd gedocumenteerd (CDC 2016).

Het gebruik van dosisconversietabellen voor opioidrotatie (zie onderdeel "rotatie van opioiden") moet voorzichtig gehanteerd worden, vooral bij **ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie** (WOREL 2017).

De richtlijnen bevelen extra voorzichtigheid en verhoogde monitoring aan om de opioidgerelateerde risico's te beperken bij het voorschrijven van opioiden aan patiënten met **nier- of leverinsufficiëntie** (CDC 2016, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

Clinici zouden extra voorzichtig moeten zijn met opioiden met verlengde afgifte (ER) en langwerkende (LA) opioiden en een langer dosisinterval in acht nemen bij het voorschrijven van opioiden aan patiënten met **nier- of leverinsufficiëntie** (CDC 2016, NHG 2018).

Bij **milde tot matige nierfunctiestoornissen** (eGFR 30-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kunnen alle opioiden die geschikt zijn voor kankerpijn gebruikt worden, rekening houdend met een vermindering van de dosis of frequentie bij een lagere eGFR (DOH\_Ireland 2015). Het advies van een specialist is nodig bij het voorschrijven van opioiden bij milde tot matige nierinsufficiëntie (DOH\_Ireland 2015). Alfentanil en fentanyl worden door sommige richtlijnen aanbevolen als de veiligste opioidkeuze bij patiënten met een nierziekte stadium 4 of 5 (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Bij een leverziekte moeten alle opioiden in een lagere dosis worden opgestart en met verlengde dosisintervallen worden voorgeschreven (DOH\_Ireland 2015). Het KCE 2013 rapport beveelt aan om oxycodon, codeïne, methadon, tramadol en oxymorfon te vermijden bij leverinsufficiëntie. Bij gevorderde leverinsufficiëntie moeten de doseringsaanbevelingen specifiek op de patiënt worden afgestemd en moet het advies van een specialist worden ingewonnen (DOH\_Ireland 2015). De transdermale weg en preparaten met aanhoudende vrijstelling (SR) zijn te vermijden in deze populatie (DOH\_Ireland 2015), zo niet is nauwgezet toezicht vereist (KCE 2013).



## 5.5 Rotatie van opioïden

### 5.5.1 Samenvatting

5 richtlijnen geven advies over opioïdrotatie (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015, KCE 2013).

Opioïdrotatie kan nuttig zijn bij sommige patiënten met ongecontroleerde pijn, ondraaglijke ongewenste effecten en/of indien overschakeling op een andere nieuwe toedieningsweg (bv. transdermaal) van het opioïd noodzakelijk is. Rotatie kan ook nuttig zijn om de dosisverlaging te vergemakkelijken.

4 richtlijnen geven conversietabellen met benaderende waarden van equi-analgetische opioïddoses (NPC\_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH\_Ireland 2015). Deze tabellen moeten voorzichtig gebruikt worden omwille van significante interindividuele variabiliteit. De relatieve potentieverhoudingen liggen niet vast, maar worden beïnvloed door de klinische context van de switch en de zorgomgeving. Tijdens opioïdrotatie is nauwgezet toezicht vereist om onderdosering te vermijden, die tot ongecontroleerde symptomen leidt, maar ook overdosering, die ongewenste effecten kan uitlokken (DOH\_Ireland 2015).

Opioïdrotatie zou enkel uitgevoerd mogen worden door personen met relevante klinische expertise (DOH\_Ireland 2015).

## 5.6 Afbouw/Deprescribing

In welke situaties of indicaties is deprescribing van opioïden aanbevolen?

Welke methoden van deprescribing bestaan er?

### 5.6.1 Samenvatting

Regelmatige evaluatie en counseling over de voor- en nadelen van de lopende behandeling en de mogelijke voordelen van afbouw is aangewezen bij alle patiënten behandeld met opioïden op lange termijn, in alle doses.

Redenen voor afbouw omvatten gebrek aan verbetering in pijn en/of functioneren, hoogrisicoschema's (bv. doseringen  $\geq 50$  MME/dag ("morphine milligram equivalent") of opioïden gecombineerd met benzodiazepines), niet-naleving van het behandelingsplan, tekenen van middelenmisbruik, ernstige opioïdgerelateerde ongewenste effecten, en vraag van de patiënt.

Er zijn geen kwalitatief hoogstaande studies die de doeltreffendheid van verschillende afbouwprotocollen vergelijken (CDC 2016). De NPC\_Canada 2017 richtlijn en de CDC\_2016 richtlijn geven meer gedetailleerde informatie over hoe opioïden afbouwen dan de andere geselecteerde richtlijnen. Het afbouwplan moet individueel voor elke patient worden opgesteld.

## 5.7 Opioiden en middelengerelateerde stoornis

### 5.7.1 Samenvatting

#### Opioidgebruik bij patiënten met een middelengerelateerde stoornis

Bij niet-kankerpatiënten met een **actieve middelengerelateerde stoornis** raadt de NPC\_Canada 2017 richtlijn het gebruik van opioïden af (Sterke aanbeveling).

Bij niet-kankerpatiënten met een **voorgeschiedenis van middelengerelateerde stoornis**, bij wie de niet-opioïde behandeling geoptimaliseerd werd, en die persisterende problematische pijn ervaren, stelt de richtlijn voor om de niet-opioïde behandeling voort te zetten eerder dan een opioïd te proberen (Zwakke aanbeveling).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving moeten kortwerkende formuleringen zoals transmucosale fentanylpreparaten vermeden worden omwille van een grotere kans op misbruik (ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015).

#### Risicobeperking/preventie van misbruik/verkeerd gebruik

Er bestaan screenings- en risicobeoordelingsinstrumenten om patiënten op te sporen met een hoger risico op misbruik of verkeerd gebruik van opioïden (NPC\_Canada, CDC 2016, ASCO 2016).

Evaluatie van de risicofactoren voor opioïdgerelateerde nadelige effecten is aangewezen voordat de opioïdtherapie wordt opgestart en vervolgens op regelmatige tijdstippen tijdens de voortzetting van de opioïdbehandeling.

De richtlijnen beschrijven een algemene aanpak of geven aanbevelingen om het risico op misbruik, verslaving, overdosis en andere ongewenste effecten te beperken. De aanbevolen interventies omvatten de opsporing van het geneesmiddel in de urine, behandelovereenkomsten, controle van monitoringgegevens van voorgeschreven geneesmiddel, tabletten tellen, en educatie (NPC\_Canada 2017, CDC 2016, ASCO 2016, DOH\_Ireland 2015). De implementatie van sommige van de vermelde interventies is echter niet gebruikelijk in België.

De NPC\_Canada 2017 richtlijn en de CDC 2016 vonden geen of heel weinig evidentie voor deze interventies. De richtlijnen voeren niettemin argumenten aan voor deze aanpak die de veiligheid voor de patiënt zou kunnen verhogen. De ASCO 2016 richtlijn verwijst naar evidentie in het voordeel van deze interventies.

Sommige richtlijnen vermelden het gebruik van "tamper-resistent" of "abuse deterrent" formuleringen om misbruik te vermijden of te ontmoedigen. Tamper-resistente formuleringen, ontworpen om het normaal pletten of oplossen van het product te belemmeren, zijn momenteel niet in België beschikbaar. Er zijn wel bepaalde formuleringen beschikbaar in de Belgische handel die misbruik "zouden kunnen" ontmoedigen (abuse deterrent) door toevoeging van naloxon aan het opioïd (bv. tilidine+naloxon).

Heel wat richtlijnen bevelen het gebruik van methadon aan onder toezicht van een specialist omwille van de risico's op accumulatie en toxiciteit. In België moeten artsen in de eerstelijnszorg aan verschillende voorwaarden voldoen om substitutietherapie voor te schrijven. Zij moeten

geregistreerd zijn en nauw samenwerken met drughulpverleningscentra<sup>1</sup>. Er wordt een uitzondering gemaakt voor artsen die niet meer dan 2 patiënten tegelijk met substitutietherapie behandelen.

---

<sup>1</sup> “*professionele drughulpverleningscentra/-netwerken*”.

<https://www.ordomedic.be/nl/adviezen/advies/behandeling-met-methadon-en-andere-substitutiemedicatie-door-huisartsen>



## 6 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Chronische (niet-kanker)pijn, algemeen

### 6.1 Opioiden op lange termijn voor chronische (niet-kanker)pijn

Er verschenen verschillende systematische reviews over het gebruik van opioïden op lange termijn bij chronische (niet-kanker)pijn.

Chou 2015 (16, 17) en Dowell 2016(1) zochten naar RCT's en observationele studies over opioïden op lange termijn, die gedurende minstens 3 maanden genomen werden, voor chronische pijn (kanker en niet-kankerpijn, pijn gedurende > 3 maanden). Om in het onderzoek te worden opgenomen, dienden de studies ook de eindpunten na minstens 1 jaar te rapporteren. De auteurs vonden geen enkele studie die deze langetermijneindpunten onderzocht. Deze systematische reviews vonden ook geen placebogecontroleerde trials met een studieduur van minstens 6 maanden.

Een andere systematische review, door Noble 2010 (18), zocht naar RCT's met 6 maanden opioïdtherapie bij patiënten met chronische niet-kankerpijn en vond geen RCT's met deze studieduur die opioïden met placebo of een niet-opioïde behandeling vergeleken.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

### 6.2 Opioiden in hoge dosis voor chronische niet-kankerpijn

Els 2017 (19) voerde een overzicht uit van Cochrane Reviews over opioïden in hoge dosis voor chronische niet-kankerpijn. Hoge dosis werd gedefinieerd als 200 mg morfine-equivalent of meer per dag. Geen enkele review voldeed aan de inclusiecriteria: de meeste publicaties hadden betrekking op lage doses of een getitreerde dosis waarbij alle doses samen werden geanalyseerd. Er kon geen informatie over opioïdgebruik in hoge dosis worden opgetekend.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## **7 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Opioiden versus optimalisatie van niet-opioïde therapie voor chronische (niet-kanker)pijn**

### **7.1 Opioiden versus optimalisatie van niet-opioiden voor chronische niet-kankerpijn**

Een systematische review en meta-analyse door Busse 2017(9) zocht naar alle RCT's die het opstarten van opioiden vergelijken met de optimalisatie van niet-opioïde medicatie (NSAID's) bij chronische niet-kankerpijn. Er werden 13 RCT's teruggevonden, maar slechts 1 voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van onze Consensusvergadering (de andere RCT's hadden een te korte studieduur, onderzochten opioiden die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn, hadden een open label design of waren niet in het Engels beschikbaar). De RCT die aan onze inclusiecriteria voldeed, vergeleek tramadol ER met celecoxib en placebo (20), maar gaf geen statistische tests voor de vergelijking van tramadol vs celecoxib.

Deze systematische review vond ook RCT's terug die opioiden vergelijken met het opstarten van tricyclische antidepressiva (N=3) en met het opstarten van anti-epileptica (N=3). Geen enkele van deze RCT's voldeed aan de inclusiecriteria voor het literatuuronderzoek in het kader van onze Consensusvergadering.

## 7.2 Opiïde medicatiestrategie versus niet-opiïde medicatiestrategie voor chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van knie of heup

<b>Opioid medication strategy versus mainly non-opioid medication strategy for chronic back pain or chronic pain from knee or hip osteoarthritis</b>			
Bibliography: Krebs 2018 SPACE TRIAL (21)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain intensity (4-item BPI severity scale)</b> (range, 0-10 higher = worse) (main SO)	240 (1 study) 12 months	mean BPI severity opioid 4.0 (SD 2.0) non-opioid 3.5 (SD 1.9) difference 0.5 (95% CI, 0.0 to 1.0) <sup>2</sup>  overall p*=0.03 <sup>3</sup> SS better with non-opioid	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: ok
<b>Pain intensity response</b> (≥30% improvement in BPI severity scale) (SO)	240 (1 study) 12 months	opioid 41.0% non-opioid 53.9% risk difference -12.8% (95% CI, -25.6 to 0.0) <sup>4</sup> p= 0.05	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: ok
<b>Global pain response &gt;= moderately better</b> (SO)	240 (1 study) 12 months	opioid 44.4% non-opioid 44.4% risk difference 0.0 (-12.8, 13.0) p=0.99 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Pain-related function (7-item BPI interference scale)</b> (range 0-10, higher = worse) (PO)	240 (1 study) 12 months	mean BPI interference opioid 3.4 (SD 2.5) non-opioid 3.3 (SD 2.6) Difference 0.1 (95%CI, -0.5 to 0.7) <sup>5</sup> overall p*=0.58 <sup>6</sup> NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		Note: RMDQ pain-related physical function: NS	

<sup>2</sup> A 1-point improvement was considered clinically important.

<sup>3</sup> P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-mo trial, controlling for baseline and including all available time points.

<sup>4</sup> 30% reduction from baseline as MCID was considered moderate improvement.

<sup>5</sup> A 1-point improvement was considered clinically important.

<sup>6</sup> P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-mo trial, controlling for baseline and including all available time points.

<b>Functional response</b> ( $\geq 30\%$ improvement from baseline)	240 (1 study) 12 months	opioid 59.0% non-opioid 60.7% risk difference -1.7% (95%CI -14.4 to 11.0) <sup>7</sup> p=0.79	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: OK
<b>12-item Health Survey (VR-12) quality-of-life measure</b> (range, 0-100; (higher = better))	240 (1 study) 12 months	physical health at 12 months <sup>8</sup> opioid 32.7 (SD 10.1) non-opioid 33.9 (SD 9.9) mean difference at 12 m -1.3 (-3.8 to 1.3) overall p value 0.23 <sup>9</sup> NS  mental health at 12 months <sup>10</sup> opioid 51.2 (11.6) non-opioid 50.4 (12.6) mean difference at 12 m 0.7 (-2.4 to 3.8) overall p = 0.40 <sup>11</sup> NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Medication-related symptoms</b> (patient-reported checklist; range 0-19; higher = worse)	240 (1 study) 12 months	at 12 months opioid 1.8 (SD 2.6) non-opioid 0.9 (SD 1.8) difference at 12 months 0.9 [95% CI, 0.3 to 1.5] overall: P = 0.03 <sup>12</sup> SS more adverse events with opioid	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Discontinuation due to adverse events</b>	240 (1 study) 12 months	Opioid 7.5% non-opioid 0% NT	NA
<b>Potential misuse measures</b>	240 (1 study) 12 months	NS differences for - urine drug test/unexplained prescription drug - clinician-assessed behavior - patient-reported substance use	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 insufficient power

Dit was een pragmatische open label RCT bij 240 patiënten uit "Veterans Affairs" klinieken voor eerstelijnszorg.

Patiënten met **matige tot ernstige chronische rugpijn of pijn door osteoartritis van knie of heup** ondanks gebruik van analgetica werden via randomisatie toegewezen aan een trapsgewijze opioïde

<sup>7</sup> 30% reduction from baseline as MCID was considered moderate improvement.

<sup>8</sup> Baseline score physical health +/- 27

<sup>9</sup> P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-month trial, controlling for baseline and including all available time points.

<sup>10</sup> Baseline score mental health +/- 47.5

<sup>11</sup> P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-month trial, controlling for baseline and including all available time points.

<sup>12</sup> P value for treatment by time interaction



medicatiestrategie of een trapsgewijze niet-opioïde medicatiestrategie. Er werd een **gezamenlijk pijnzorgmodel** gebruikt voor beide behandelingsgroepen. De behandeling was erop gericht om tot **individuele functionele doelstellingen** te komen en werd bijgestuurd tijdens de studie om de individuele doelstellingen te bereiken.

In de opioïde behandelingsstrategie bestond de eerste trap uit opioïden met onmiddellijke afgifte (IR) (morphine, oxycodon of hydrocodon/acetaminofen (paracetamol)). Trap 2 bestond uit morphine met aanhoudende werking (SA) of oxycodon SA en trap 3 uit fentanyl transdermaal. In de niet-opioïde behandelingsstrategie bestond trap 1 uit acetaminofen (paracetamol) of NSAID, trap 2 uit adjuvante orale (nortriptyline, amitriptyline, gabapentine) en/of topische (capsaïcine, lidocaïne) medicatie en trap 3 waren geneesmiddelen die de voorafgaande toestemming van de "Veterans Affairs kliniek" vereiste (pregabalin, duloxetine) en ook het opioïd tramadol.

De patiënten kregen de instructie om enkel medicatie voor rug-, heup- of kniepijn uit de studie te krijgen. Niet-farmacologische therapieën waren buiten de studie toegestaan.

In tegenstelling tot de meeste studies met opioïden werden patiënten met psychiatrische problemen zoals zware depressieve of posttraumatische stressstoornissen (PTSS) niet uitgesloten.

Voorafgaand aan de toewijzing van de behandeling had 21% van de patiënten in de opioïdgroep een voorkeur voor opioïden te kennen gegeven, terwijl in de niet-opioïdgroep 37% opioïden verkozen.

De studieduur bedroeg 12 maanden.

Aan het einde van de periode van 12 maanden gebruikte 20,2% (24 patiënten) in de opioïde behandelingsgroep geen enkel opioïd en in de niet-opioïde behandelingsgroep gebruikte 10,9% (12 patiënten) opioïden (tramadol).

Aan het einde van de periode van 12 maanden namen de meeste patiënten die opioïden gebruikten een dosis van < 50 mg morphine-equivalent/dag.

Het primaire eindpunt in deze studie was pijngerelateerd functioneren.

Om het verschil in symptoomscores tussen de behandelingsstrategieën te berekenen, gebruikte deze studie een statistisch model met alle beschikbare tijdstippen. Hiermee dient men rekening te houden bij de interpretatie van de resultaten.

Deze studie had een vrij unieke opzet binnen het beschikbare geheel van bewijzen: ze streeft naar maximale toepasbaarheid in de eerstelijnszorg door een beroep te doen op een gezamenlijk pijnzorgmodel en een pragmatische benadering met een flexibele behandelingsstrategie, individuele behandelingsdoelstellingen en de toestemming om niet-farmacologische behandelingen te gebruiken (de niet-farmacologische behandelingen werden wel niet beheerd door de studie).

Het feit dat de patiënten en de zorgverleners **niet geblindeerd** waren vóór de behandeling kan een zekere bias met zich meebrengen, vooral omdat de eindpunten meestal subjectief zijn (eindpunten gerapporteerd door de patiënt).

Daartegenover staat dat deze studie de klinische praktijkvoering zo veel mogelijk tracht te simuleren en ons waardevolle informatie geeft die anders zeer moeilijk te verkrijgen zou zijn.

Als we er rekening mee houden dat een groter aantal patiënten in de niet-opioïde groep een **voorkeur voor opioïden** had dan in de opioïdgroep, kunnen de resultaten vertekend zijn in het voordeel van de opioïden.

Het feit dat **tramadol** gebruikt mocht worden in trap 3 van de niet-opioïde groep is betreuenswaardig wanneer de vergelijking tussen opioïden en niet-opioïden wordt onderzocht. We kunnen niettemin heel wat leren van de vergelijking tussen het snel opstarten van opioïden en een

trapsgewijze benadering waarbij opioïden enkel gebruikt worden als alle andere behandelingsopties onvoldoende zijn.

Het ging om een vrij selectieve **patiëntenpopulatie**, die Amerikaanse Veteranen (overwegend mannen) rekruteerde. Voorzichtigheid is geboden bij het extrapoleren van de resultaten naar de algemene bevolking.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van heup of knie wordt een statistisch significante betere **pijnintensiteitscore** (Brief Pain Inventory, BPI) bereikt met een niet-opioïde behandeling vergeleken met een opioïde behandelingsstrategie, toegepast gedurende 12 maanden. Het verschil is echter beperkt en de klinische significantie is onduidelijk.

Het verschil in aantal **patiënten dat  $\geq 30\%$  verbetering rapporteert** (Brief Pain Inventory, BPI) na 12 maanden is aan de rand van de statistische significantie, in het voordeel van de niet-opioïde behandeling.

Er werd echter geen significant verschil vastgesteld in het aantal patiënten dat **een 'matig' of 'veel' betere algemene pijnrespons rapporteerde** na 12 maanden.

*GRADE: HOGE MATIGE LAGE ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn of chronische pijn door osteoartritis van heup of knie is er geen significant verschil in verbetering van **pijngelateerd fysiek functioneren** (Brief pain inventory – BPI) tussen het gebruik van een opioïde behandelingsstrategie en een niet-opioïde behandelingsstrategie gedurende 12 maanden.

Er is ook geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsstrategieën wanneer gekeken wordt naar het **aantal patiënten dat  $\geq 30\%$  verbetering rapporteert** na 12 maanden.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

In deze populatie was er een groter aantal **medicatiegerelateerde symptomen** met de opioïde behandelingsstrategie vergeleken met de niet-opioïde behandelingsstrategie.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Frequente ongewenste effecten werden niet afzonderlijk gerapporteerd.

**Stopzetting door ongewenste effecten** leek ook frequenter voor te komen met de opioïde behandelingsstrategie (7,5% vs 0%), maar er werden geen statistische tests uitgevoerd.

*GRADE: Evidentie NIET TOEPASBAAR*

Er werd geen statistisch significant verschil teruggevonden in een reeks **maatregelen voor mogelijk verkeerd gebruik**. Het aantal was echter heel beperkt; de power van deze studie was onvoldoende om verschillen in deze eindpunten op te sporen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 8 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Opioiden versus placebo voor chronische (niet-kanker)pijn

### 8.1 Opioiden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn bij patiënten met geoptimaliseerde niet-opioïde behandeling maar persisterende pijn

Opioids vs placebo for chronic non-cancer pain			
Bibliography: Busse 2017(9)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain 10 cm VAS Scale: 0-10 (Lower better)</b>	13876 (27 studies) 3-6 months	Mean difference: -0.64 (95%CI -0.76 to -0.53) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment Imprecision: ok
<b>Pain (difference in patients who achieve the MID<sup>13</sup> or greater)</b>	13876 (27 studies) 3-6 months	RR 1.25 (95%CI 1.21 - 1.29)  absolute effect estimate no opioids 488 per 1000 opioids 560 per 1000 Difference: 112 more per 1000 (95%CI 94 more - 130 more) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment Imprecision: ok
<b>Physical function SF-36 physical component summary 0-100 (High better)</b>	12058 (33 studies) 1-6 months	Mean difference: +2.16 (95%CI 1.56 - 2.76) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
<b>Physical function (difference in patients who achieve the MID<sup>14</sup> or greater) 1-6 months</b>	12058 (33 studies) 1-6 months	RR 1.24 (95%CI 1.17 - 1.30)  absolute effect estimate no opioids 424 per 1000 opioids 526 per 1000 Difference: 102 more per 1000 (95%CI 72 more - 127 more) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal side effects</b>	14449 (36 studies)	RR 3.08 ( 95%CI 2.53 - 3.75)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high drop out

<sup>13</sup> MID=minimally important difference. This author defined the minimally important difference on the 10 cm VAS scale as a reduction of 1 cm

<sup>14</sup> This author defined the minimally important difference on a 100-point short form-36 (SF-36) physical component summary score as an increase of 5-points

	4-26 weeks	absolute effect estimate no opioids 28 per 1000 opioids 86 per 1000 Difference: 58 more per 1000 (95%CI 43 more - 77 more) SS in favour of placebo	Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
--	------------	--	---

Deze systematische review en meta-analyse door Busse 2017 vond en includeerde 36 RCT's met betrekking tot chronische niet-kankerpijn. Elke vorm van chronische pijn kon geïnccludeerd worden. De meeste RCT's includeerden patiënten met osteoartritis of chronische lagerugpijn, sommige includeerden patiënten met neuropathische pijn. Enkele includeerden specifieke pijnsyndromen zoals fibromyalgie of pijn door de ziekte van Parkinson. De meeste RCT's onderzochten een opioïd dat op de Belgische markt beschikbaar is.

Deze SR had als doel het effect te onderzoeken van opioïden bij patiënten met chronische niet-kankerpijn, bij wie de therapie geoptimaliseerd wordt met niet-opioïden (maar die nog steeds problematische pijn ervaren) en vergelijkt ze met voortzetting van de opgestelde behandeling zonder opioïden. Studies bij patiënten met een huidige of vroegere middelengerelateerde stoornis en huidige ernstige psychiatrische stoornissen werden uitgesloten.

Het is echter twijfelachtig of de patiënten in de geïnccludeerde trials daadwerkelijk een 'geoptimaliseerde' therapie kregen voordat ze in de studie werden opgenomen. De inclusiecriteria in deze studies beschrijven gewoonlijk patiënten met persisterende pijn ondanks hun huidige pijnbehandeling, maar hun huidige behandeling varieert binnen en tussen de studies en is doorgaans beschreven aan de hand van de gebruikte analgetica (bijvoorbeeld: onvoldoende pijnverlichting ondanks behandeling met NSAID's). Een niet-farmacologische behandeling of het gebruik van co-analgetica (bv. antidepressiva, anti-epileptica) worden zelden vermeld. Sommige studies sluiten expliciet patiënten uit die geneesmiddelen nemen die als een co-analgeticum gebruikt kunnen worden.

Bovendien werd in veel studies de vorige analgetische medicatie stopgezet (washed out) alvorens tot de studie toe te treden. Hieruit volgt dat deze trials niet het effect bestuderen van opioïden die aan de huidige pijnbehandeling worden toegevoegd versus de voortzetting van de huidige pijnbehandeling.

De uitvalspercentages waren in de meeste studies hoog tot zeer hoog.

Voor het eindpunt 'pijn' werden 27 RCT's geïnccludeerd, met een studieduur van 3 tot 6 maanden.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling leidt het opstarten van opioïden tot een lagere **pijnscore** op een VAS-schaal, vergeleken met placebo opstarten.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden de kans verhogen op **verbetering op de VAS-score met 1 cm of meer**, vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Voor het eindpunt 'functioneren' werden 33 RCT's geïnccludeerd, met een studieduur van 1 tot 6 maanden. Meer dan 1/3 van de RCT's had een studieduur van minder dan 12 weken.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling leidt het opstarten van opioïden tot een betere **samenvattende score op de fysieke component van de SF-36**, vergeleken met placebo opstarten. Het gemiddelde verschil met placebo is kleiner dan het minimaal belangrijk verschil van 5 punten.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden de kans verhogen op **verbetering op de samenvattende score op de fysieke component van de SF-36 met 5 punten of meer**, vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Voor het eindpunt "gastro-intestinale ongewenste effecten" werden 36 RCT's geïnccludeerd. Meer dan 1/3 van de RCT's had een studieduur van minder dan 12 weken.

Bij patiënten met onvoldoende pijnbeheersing met hun huidige (geoptimaliseerde?) pijnbehandeling zal het opstarten van opioïden het risico verhogen op **gastro-intestinale ongewenste effecten**, vergeleken met placebo opstarten.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 8.2 Opioiden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: ongewenste effecten

<b>Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain</b>			
Bibliography: Cochrane Els 2017 (22)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Withdrawal due to adverse events</b>	11511 (studies from 10 reviews) 4 to 52 weeks?	Crude absolute event rate opioid 25.1% (24.1 to 26.1) placebo 7.1% (6.3 to 7.9)  RR 3.40 (95%CI 3.02 to 3.82) SS More withdrawal with opioids	Assessed by Els 2017, based on only 4 reviews ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Constipation</b>	4255 (studies from 4 reviews) 4 to 36 weeks??	Crude absolute event rate opioids 11.3% (10.1 to 12.6) placebo 5.4% (4.3 to 6.5)  RR 2.23 (95%CI 1.39 – 3.59) SS More constipation with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	4346 (studies from 3 reviews) 4 to 36 weeks?	Crude absolute event rate opioids 20.9% (20.9 to 20.9) placebo 8.4% (8.4 to 8.4)  RR 2.46 (95%CI 2.08-2.92) SS More nausea with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
<b>Vomiting</b>	3368 (studies from 2 reviews) 4 to 16 weeks?	Crude absolute event rate opioids 8.9% (8.9 to 8.9) placebo 2.1% (2.1 to 2.1)  RR 4.29 (95%CI 2.90 – 6.34) SS More vomiting with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: very serious Imprecision: ok
<b>Drowsiness</b>	3856 (studies from 3 reviews) 4 to 36 weeks?	Crude absolute event rate opioids 10.3% (9 to 11.5) placebo 3.7% (2.8 to 4.6)  RR 2.89 (95%CI 2.19 to 3.83) SS more drowsiness with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
<b>Cognitive function Addiction Endocrine dysfunction</b>		No data	insufficient evidence

Dit overzicht van de Cochrane Reviews door Els 2017(22) zocht naar alle Cochrane Reviews over opioïdgebruik (2 weken of meer) voor chronische niet-kankerpijn bij volwassenen. Steunend op de gegevens uit de studies die in deze Cochrane Reviews werden opgenomen, werd een meta-analyse uitgevoerd om te rapporteren over de ongewenste effecten gerelateerd aan opioïdgebruik. De geïncludeerde Cochrane Reviews bestuderen opioïdgebruik voor uiteenlopende aandoeningen, zoals osteoartritis, chronische lagerugpijn, neuropathische pijn, ... De studieduur van de geïncludeerde trials varieerde van 4 weken tot 52 weken.

Er zijn enkele methodologische problemen die onze interpretatie van deze resultaten beperken. Els 2017 vermeldde niet welke individuele trials in de meta-analyse werden opgenomen. Daarom zijn we niet zeker over de eigenlijke duur van de follow-up voor de gerapporteerde eindpunten en over de geïncludeerde populatie.

Els 2017 berekende de ruwe absolute eventpercentages (als een gemiddelde van de eventpercentages in de geïncludeerde trials). Voor elk eindpunt werd ook een "number needed to harm" berekend, gebaseerd op dit ruwe eventpercentage. Omdat deze methode niet aanbevolen wordt door de GRADE-benadering en omdat de behandelduur voor deze NNH's onduidelijk is, hebben wij beslist ze hier niet te rapporteren. Deze informatie is terug te vinden in de appendices van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels).

Els voerde eveneens een GRADE-beoordeling uit voor de verschillende eindpunten. **Wij kunnen deze resultaten niet reproduceren omdat we geen informatie hebben over de individuele trials die voor deze beoordeling werden gebruikt.**

Bij chronische niet-kankerpijn leidt het gebruik van opioïden tot meer uitval door ongewenste effecten dan het gebruik van placebo.

*GRADE beoordeeld door Els 2017 (22): MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij chronische niet-kankerpijn is het risico op obstipatie en het risico op nausea verhoogd met opioïden vergeleken met placebo.

*GRADE beoordeeld door Els 2017 (22): MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij chronische niet-kankerpijn is er een hoger risico op braken met opioïden vergeleken met placebo.

*GRADE beoordeeld door Els 2017 (22): LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij chronische niet-kankerpijn is het risico op slaperigheid groter met opioïden vergeleken met placebo.

*GRADE beoordeeld door Els 2017 (22): MATIGE kwaliteit van evidentie*

Dit overzicht van Cochrane Reviews vond geen gegevens over het risico op cognitieve disfunctie, verslaving en endocriene stoornissen.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

### 8.3 Opioiden versus placebo voor chronische niet-kankerpijn: kwaliteit van leven

Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain			
Bibliography: Thornton 2017 (23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>SF-36 Physical component summary</b>	4040 (5 studies, 8 comparisons) 12-15 weeks	Hedge's g Effect size <sup>15</sup> 0.18 (95%CI 0.08 to 0.28) SS in favor of opioids  NNT = 10 (for 1 patient to have a larger improvement than the placebo group(24))	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: high risk of bias due large drop out and handling of missing values Consistency: ok Directness: -2 high risk of bias due to only 3 opioids included, various previous treatment, washout of previous analgesics Imprecision: ok
<b>SF-36 Mental component summary</b>	4040 (5 studies, 8 comparisons) 12-15 weeks	Hedge's g Effect Size <sup>1</sup> -0.05 (9%CI -0.18 to 0.08) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: high risk of bias due large drop out and handling of missing values Consistency: ok Directness:-2 high risk of bias due to only 3 opioids included, various previous treatment, washout of previous analgesics Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse door Thornton 2017 probeert het effect te beoordelen van opioïdgebruik voor chronische niet-kankerpijn op kwaliteit van leven, zoals gedefinieerd door 2 subparameters van de SF-36 (Short Form (36) Health Survey) vragenlijst. De auteurs zochten naar alle RCT's die de **samenfassende scores op de fysieke component en de mentale component** van de SF-36 vragenlijst rapporteerden.

Voor opioïden vergeleken met placebo vonden de auteurs enkel studies met **oxycodon, tapentadol en tramadol + paracetamol bij chronische osteoarthritis of chronische lagerugpijn**. De populatie bestond uit patiënten met ofwel chronische lagerugpijn ofwel chronische pijn door osteoarthritis. De behandelingsduur varieerde tussen 12 en 15 weken.

De auteurs kozen ervoor de resultaten van de SF-36 vragenlijst te rapporteren als een Hedge's g effectgrootte, die moeilijk te interpreteren is in een klinische context.

Onze interpretatie van de resultaten is sterk beperkt door de hoge uitvalspercentages, de verwerking van de ontbrekende waarden en het feit dat slechts 3 verschillende opioïden in de meta-analyse

<sup>15</sup> Hedge's g effect size is calculated by dividing the difference in means by the pooled and weighted standard deviation. According to the authors, the magnitude of effect sizes were interpreted as very small (0.01), small (0.2), medium (0.5), large (0.8), very large (1.2), and huge (2.0)



opgenomen konden worden. Eerder analgeticagebruik varieerde binnen en tussen de studies. Alle trials vereisten een washout van vroegere analgetica.

Bij chronische niet-kankerpijn leidt opioïdgebruik tot een betere score op de samenvattende score op de fysieke component van de SF-36 vragenlijst vergeleken met placebo. De effectgrootte wordt als klein beschouwd.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij chronische niet-kankerpijn is er geen statistisch significant verschil in de samenvattende score op de mentale component van de SF-36 vragenlijst tussen opioïden en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

## 9 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Opioiden versus placebo voor specifieke musculoskeletale pijn

### 9.1 Opioiden versus placebo voor chronische pijn bij osteoarthritis

<b>Non-tramadol opioids versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014 (25)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain intensity Various pain scales</b>  <b>example in VAS scale (range 0-10)</b>	8275 (22 studies) median 4 weeks 2w – 30 w	SMD -0.28 (-0.35 to -0.20)  Assumed risk placebo -1.8 cm change on 10 cm VAS corresponding risk (opioids) -2.5 cm change on 10 cm VAS estimated difference <sup>16</sup> : -0.7 cm (-0.9 to -0.5)  NNT 10 (95% CI 8 to 14) for treatment response (50% improvement)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness:-2 short study duration, tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
	(10 studies) 8w – 30 w	Result for trials > 1 month SMD -0.15 (-0.22 to -0.08) SS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
<b>Function Various validated function scales</b>  <b>example in WOMAC scale (range 0-10)</b>	3553 (12 studies) median 5 weeks 2w – 15 w	SMD -0.26 (-0.35 to -0.17)  Assumed risk placebo -1.2 units on WOMAC Corresponding risk opioids -1.8 units on WOMAC estimated difference: -0.6 (-0.8 to -0.4) <sup>17</sup>  NNT 12 (95% CI 10 to 18) for treatment response (50% improvement)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness:-2 short study duration, tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
	(6 studies) 8w – 15w	Result for trials > 1 month SMD -0.25 (-0.41 to - 0.09)	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-1 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok

<sup>16</sup> The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

<sup>17</sup> The authors do not define a clinically meaningful difference for function

<b>Number of participants who withdrew because of adverse events</b>	7712 (19 studies)	RR 3.76 (2.93 to 4.82)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 short duration Imprecision: ok
	median 6 weeks	Assumed risk placebo 17 per 1000 participant-years Corresponding risk opioids 64 per 1000 participant-years (50 to 82) NNH 21 (95% CI 15 to 30)	

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeert alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. Studies met tramadol werden uitgesloten omdat deze trials in een andere Cochrane Review worden besproken (Cepeda 2006 (26)). De trials varieerden in duur, zowat de helft van de geïnccludeerde trials had een studieduur van minder dan 12 weken.

In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking als ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige pijnstillende behandeling. Deze huidige behandeling varieerde tussen de studies (paracetamol, NSAID's, zwakwerkende opioïden, sterker werkende opioïden, niet nader omschreven). Er waren ook verschillen tussen de trials over de toestemming om andere analgetica dan de studiemedicatie toe te staan.

Ons vertrouwen in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de studies, de duidelijke onderrapportering van functionele eindpunten en de korte behandelingsduur in heel wat trials.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een lagere **pijnscore** dan placebogebruik. Het verschil is klein en heeft een twijfelachtige klinische significantie. In trials met een studieduur van meer dan 1 maand is het verschil nog kleiner.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie (LAAG bij een studieduur >4 weken)*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een betere **functionele score** dan placebogebruik. Het verschil is klein en heeft een twijfelachtige klinische significantie.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie (LAAG bij een studieduur >4 weken)*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van (niet-tramadol) opioïden tot een hoger **uitvalspercentage door ongewenste effecten** dan placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 9.2 Opioïden versus placebo voor chronische lagerugpijn

Wij vonden verschillende systematische reviews en meta-analyses over opioïden voor chronische lagerugpijn (7, 27-29). Details zijn te vinden in de appendices van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels).

### 9.2.1 Opioiden versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Opioids versus placebo for chronic low back pain</b>			
Bibliography: Abdel Shaheed 2016 (7)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
Pain outcome (0 to 100 scale) (lower is better)	2605 (6 studies) 12 weeks	MD -8.1 (-10.2 to -6.0) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, enrichment and non-enrichment Consistency: ok Directness: -1 various previous treatments Imprecision: ok
<b>Disability</b> (0 to 100 scale?)	322 (1 studies) 91 d	MD -3.7 [-11.8, 4.4] NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high drop out, reporting bias (only 1 trial for this outcome) Consistency: NA Directness: -1 only tramadol Imprecision: ok

Abdel Shaheed 2016 voerde een systematische review en meta-analyse uit over opioiden voor chronische lagerugpijn en verrichtte afzonderlijke analyses voor een studieduur  $\geq 12$  weken. De auteur voerde ook analyses uit naargelang van studiedesign ("enriched enrollment" versus "normal enrollment"). Details zijn te vinden in de appendices van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels).

Wij rapporteren de resultaten van de meta-analyse van alle trials met een studieduur  $\geq 12$  weken. Volgende opioiden konden in de meta-analyse opgenomen worden: tapentadol, oxycodon, hydromorfon, buprenorfine en tramadol.

Onze interpretatie van de resultaten is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de meeste geïnccludeerde studies, het gebruik van uiteenlopende schalen om invaliditeit te meten en door de verschillende manieren om met de vroegere (opioïde of niet-opioïde) pijnmedicatie om te gaan over de verschillende trials heen.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden opioiden tot een grotere pijnverlichting dan placebo.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van opioiden niet tot een statistisch significante verandering in invaliditeit.  
*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

### 9.2.2 Sterkwerkende opioiden versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Strong opioids versus placebo for chronic low back pain</b>
Bibliography: Chaparro 2013 (27)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain outcome various scales (lower is better)	1886 (6 studies) 4w to 15 w	Std MD -0.43 [-0.52, -0.33] SS in favour of strong opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: attrition bias Consistency:ok Directness: various previous treatments Imprecision:ok
<b>Disability</b> various scales (lower is better)	1375 (4 studies) 4w-15w	Std MD -0.26 [-0.37, -0.15] SS in favour of strong opioids	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 attrition bias Consistency: Directness: -1 various previous treatments Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 12% (5% to 19%)  illustrative comparative risks placebo 102 per 1000 opioids 223 per 1000 (151 to 291)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trials Consistency: ok Directness: various previous treatments Imprecision: ok
<b>Constipation</b>	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 11% (4% to 19%)  illustrative comparative risks placebo 36 per 1000 opioids 148 per 1000 (76 to 226)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trial Consistency: heterogeneity Directness: various previous treatments Imprecision: ok
<b>Somnolence</b>	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 6% (2% to 10%)  illustrative comparative risks placebo 25 per 1000 opioids 86 per 1000 (45 to 125)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trials Consistency: ok Directness: various previous treatments Imprecision:ok

Chaparro 2013 voerde ook een Cochrane systematische review en meta-analyse uit over opioïdgebruik bij chronische lagerugpijn. De auteur verrichtte een afzonderlijke analyse voor sterkwerkende opioïden versus placebo. RCT's met een kortere studieduur werden eveneens geïnccludeerd. Deze auteur slaagde erin meer trials voor invaliditeit in de analyse op te nemen dan Abdel Shaheed 2016, maar niet al deze studies voldeden aan onze inclusiecriteria.

Onze interpretatie van de resultaten is voornamelijk beperkt door de hoge uitvalspercentages in de meeste geïnccludeerde studies, de korte studieduur van sommige trials en door de verschillende manieren om met de vroegere (niet-opioïde) pijnmedicatie om te gaan over de verschillende trials heen.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden sterkwerkende opioïden tot een grotere pijnverlichting dan placebo. Het effect is klein.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leiden sterkwerkende opioïden tot minder invaliditeit dan placebo. Het effect is zeer klein.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer nausea dan placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer obstipatie dan placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van sterkwerkende opioïden tot meer slaperigheid dan placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 10 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Individuele opioïden versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

### 10.1 Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische pijn door osteoarthritis

<b>Tramadol or tramadol/paracetamol versus placebo in chronic osteoarthritis pain</b>			
Bibliography: Cochrane Cepada 2006(26), Gana 2006 (30), DeLemos 2011 (20), Burch 2007 (31)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain intensity</b>	553 (2 studies) (26) 84-91 d	<b>tramadol +/- paracetamol</b> <b>0-100 scale</b> (long study durations) MD -9.06 (95%CI -13.68, -4.44) SS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 for study quality and drop outs Consistency: unclear Directness: -1 variable previous analgesics, tramadol and tramadol/pctm Imprecision: difficult to assess
	2031 (2 studies) (30), (20) 12w	<b>tramadol</b> <b>WOMAC</b> pain subscale SS across 5 treatment arms (different doses) vs placebo in 2 trials <sup>18</sup> SS for individual dose vs placebo in 1 of 2 trials	
	646 (1 study) (31) 12 w	<b>tramadol</b> PI-NRS (0-10) MD -0.70 (95%CI -1.02 to -0.38) SS	
<b>Proportion of subjects with at least moderate (&gt;=50%*) improvement</b>	436 (2 studies) (26) 91 d	<b>tramadol +/- paracetamol</b> (long study durations) RR 1.36 ( 1.05, 1.75) SS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 for study quality and drop outs, selective reporting Consistency: unclear Directness: -1 various previous treatment, tramadol and tramadol/pctm Imprecision: ok
<b>WOMAC</b>	990 (4 studies) (26) 10- 91 d	<b>tramadol +/- paracetamol</b> WOMAC total score (0-10) MD -0.34 (95%CI -0.49 to -0.19) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:- 1 for study quality and drop outs Consistency: -1 unclear Directness: various previous treatment Imprecision: unable to assess
	2031 (2 studies) (30), (20) 12w	<b>tramadol</b> WOMAC function subscale SS across 5 treatment arms (different doses) vs placebo in	

<sup>18</sup> However, celecoxib was included as a treatment arm in 1 of these studies.

		2 trials <sup>19</sup> SS for individual dose vs placebo in 1 of 2 trials	
<b>Discontinuation due to adverse events</b>	1338 (7 studies) (26) 10-91 d	RR 2.67 (95%CI 1.96 to 3.63) SS NNH= 8 (95% CI 7 to 12)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 2 for study quality and drop out Consistency: ok Directness: - various previous treatments Imprecision: unable to assess
	2031 (2 studies) (30), (20) 12w	Tramadol 400 29.7% Tramadol 300 26.9% to 30.7% Tramadol 200 19.9 to 23.1% Tramadol 100 12.4% to 14.3% placebo 7.5% to 10.2%	
	646 (1 study) (31) 12 w	Tramadol 200 or 300 10% placebo 5%	

- Een Cochrane **systematische review**, die in 2006 verscheen (door Cepeda 2006), zocht naar alle RCT's die tramadol met of zonder paracetamol met placebo vergelijken, bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie.

De studieduur van de geïncludeerde trials varieerde van 10 dagen tot 91 dagen.

De resultaten voor tramadol alleen en voor tramadol + paracetamol werden samen geanalyseerd.

Voor pijnendpunten werden subanalyses uitgevoerd voor trials met een langere studieduur. Wij rapporteren enkel de resultaten van de trials met langere studieduur telkens als het mogelijk is.

Wij vonden 3 extra RCT's die na de zoekdatum voor deze Cochrane Review verschenen, bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis (Zie appendix Volledig document van de Consensusvergadering (Engels) onder Busse 2017.

- Gana 2006 (30) was een **dubbelblinde RCT met 5 behandelingsgroepen** en een studieduur van 12 weken bij 1020 volwassenen met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg éénmaal per dag of placebo. 558 van de gerandomiseerde patiënten voltooiden de behandelingsduur van 12 weken.

Een statistische test voor de 3 co-primaire werkzaamheidseindpunten (de WOMAC pijn subschaal, de WOMAC fysiek functioneren subschaal en de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt) werd eerst uitgevoerd voor het globale behandelingseffect (met vergelijking van de 5 behandelingsgroepen) en toonde een **statistisch significant verschil** tussen de 5 behandelingsgroepen **voor pijn en voor fysiek functioneren**. Deze test informeert niet over welke groepen verschillen. Hiervoor zijn paarsgewijze vergelijkingen nodig. Paarsgewijze vergelijkingen voor de verschillende tramaldoses versus placebo toonden eveneens statistisch significante verschillen voor elke dosis op beide eindpunten. Er werd **geen statistisch significant verschil** gevonden bij het testen van het globale behandelingseffect voor de **algemene beoordeling van de ziekteactiviteit**.

- DeLemos 2011(20) was een **dubbelblinde RCT met 5 behandelingsgroepen** en een studieduur van 12 weken bij 1011 volwassenen met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie. Patiënten

<sup>19</sup> However, celecoxib was included as a treatment arm in 1 of these studies.



werden via randomisatie toegewezen aan tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, celecoxib 200 mg éénmaal per dag of placebo. 555 van de deelnemers voltooiden de behandelingsduur van 12 weken. Een statistische test voor de 3 co-primaire werkzaamheidseindpunten (de WOMAC pijn subschaal, de WOMAC fysiek functioneren subschaal en de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt) werd uitgevoerd voor het globale behandelingseffect en toonde een statistisch significant verschil tussen de 5 behandelingsgroepen op de 3 eindpunten. Deze testen informeren niet over welke groepen verschillen. Hiervoor zijn paarsgewijze vergelijkingen nodig. Paarsgewijze vergelijkingen tussen de verschillende tramadoldoses en placebo waren echter **niet statistisch significant** voor de de WOMAC pijn subschaal en de WOMAC fysiek functioneren subschaal. Er werd enkel een statistisch significant verschil gevonden voor tramadol 300 vs placebo voor de algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt. Het is mogelijk dat de behandelingsgroep met celecoxib de globale statistische significantie van de resultaten voor deze 3 werkzaamheidseindpunten beïnvloedde.

- Burch 2007 (31) was een **dubbelblinde RCT met "enriched enrollment"**. Van de 1028 patiënten met osteoartritis van de knie die in de open-label tramadol run-in werden opgenomen, werd 62,8% (646) vervolgens via randomisatie toegewezen aan tramadol éénmaal per dag gecontroleerde afgifte of placebo. Tramadol werd getitreerd tot 200 mg of 300 mg volgens de pijnrespons en de tolerantie. 76% van de gerandomiseerde patiënten voltooidde de 12 weken. In deze trial werd een andere pijnschaal gebruikt (PI-NRS).

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door het feit dat de studies met tramadol en tramadol + paracetamol samen geanalyseerd werden in Cochrane Cepeda 2006, net als verschillende doses van tramadol (zowel IR als ER). Bovendien was er een hoge uitval in heel wat studies (26% in een grote tramadol + paracetamol trial, ongeveer 50% in 3 andere studies over 12 weken, tot 74% in 1 andere studie over 12 weken). Randomisatiemethode en "allocation concealment" werden eveneens inconsistent gerapporteerd.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol gedurende ongeveer 12 weken tot een lagere **pijnscore** vergeleken met placebogebruik in één systematische review. In 3 latere RCT's vonden 2 trials een statistisch significant verschil met placebo voor verschillende doses van tramadol terwijl de andere RCT geen statistisch significant verschil vond.

Het verschil is klein en de klinische relevantie is onzeker.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol gedurende ongeveer 12 weken tot een groter aantal patiënten **dat matige (>=50%) verbetering in pijnscores** bereikt vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol tot een lagere (= betere) totale **WOMAC score** (pijn, stijfheid en fysiek functioneren) vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.

Het verschil is klein. De klinische relevantie van het verschil is twijfelachtig.

In 2 latere RCT's was de WOMAC pijn subschaal score voor verschillende doses van tramadol significant verschillend vergeleken met placebo in 1 RCT, maar niet in de andere RCT.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van tramadol met of zonder paracetamol tot hogere **stopzettingpercentages door ongewenste effecten** vergeleken met placebogebruik in 1 systematische review.

3 latere RCT's vonden eveneens hogere stopzettingpercentages door ongewenste effecten, met sommige aanwijzingen van een dosis-responseffect (in 1 trial bedroeg het stopzettingpercentage met tramadol 200 of 300 mg ER slechts 10%, maar de studie had een 'enriched enrollment' opzet).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

**Obstipatie, nausea, braken en slaperigheid** traden frequenter op met tramadol vergeleken met placebo in 2 RCT's(30), (20), met aanwijzingen van een dosis-responseffect.

Details zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels) onder de resultaten voor Busse 2016 (opioïden vs placebo).

## 10.2 Tramadol met of zonder paracetamol versus placebo voor chronische lagerugpijn

tramadol or tramadol + paracetamol for chronic low back pain			
Bibliography: Cochrane Chaparro 2013 (27)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain intensity (higher = worse)</b>	1378 (5 studies) 4w – 12 w	Standardised mean difference -0.55 (95%CI -0.66, -0.44) SS in favour of tramadol	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency: heterogeneity Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
<b>Disability (higher = worse)</b>	1348 (5 studies) 4w – 12 w	Standardised mean difference -0.18 (95%CI -0.29, -0.07) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency: ok Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	1401 (5 studies) 4w-12w	Risk difference 0.09 (95%CI 0.05, 0.13) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 2 enrichment designs Consistency:OK Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
<b>Constipation</b>	1102 (5 studies) 4w-12w	Risk difference 0.05 (95%CI 0.02, 0.09) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 2 enrichment designs Consistency:ok Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
<b>Somnolence</b>	911 (3 studies) 12 w	Risk difference 0.06 (95%CI -0.01, 0.13) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 1 enrichment design Consistency: -1 heterogeneity Directness: various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok

Deze Cochrane systematische review includeerde alle RCT's die tramadol of tramadol + paracetamol met placebo vergeleken bij patiënten met chronische lagerugpijn en die onvoldoende pijnverlichting

ondervonden met hun huidige behandeling. Er werden 5 trials geïnccludeerd, 2 ervan met een studieduur van slechts 4 weken, de overige 3 hadden een studieduur van 12 weken. 2 trials hadden een "enriched enrollment" design. De gemiddelde dagdosis van tramadol varieerde van 150 mg tot 300 mg.

Ons vertrouwen in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitval in de geïnccludeerde trials, onzekerheden over "allocation concealment" en blinding door de beoordelaar, het poolen van trials met tramadol en tramadol + paracetamol en het feit dat 2 geïnccludeerde trials een studieduur van slechts 4 weken hadden.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een lagere **pijnintensiteitscore** vergeleken met placebo gebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een lagere invaliditeitscore vergeleken met placebo gebruik. Het verschil is klein.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot hogere percentages nausea vergeleken met placebo gebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol tot een hoger percentage obstipatie vergeleken met placebo gebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van tramadol of tramadol + paracetamol niet tot een statistisch significant verschil in **slaperigheid** vergeleken met placebo gebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

### 10.3 Buprenorfine transdermaal versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis van knie of heup

Transdermal buprenorphine versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis			
Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014 (25)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain intensity Various pain scales</b>	1401 (4 studies) 4w - 30w	SMD - 0.19 (95%CI -0.30, -0.09) <sup>20</sup> SS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 large drop outs in at least 1 trial, unclear randomization, allocation concealment and blinding in ¾ trials Consistency: ok Directness:-1 duration, various previous treatment Imprecision: ok
<b>Function Various validated function scales</b>	501 (2 studies) 4w – 28w	SMD -0.23 (95%CI -0.40, -0.05) <sup>21</sup> SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 large drop outs in at least 1 trial, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 duration Imprecision: ok
<b>Number of participants who withdrew because of adverse events</b>	1407 (4 studies) 4w - 30w	RR 3.10 (95%CI 1.38, 6.94) SS	⊕⊖⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop out, unclear rando, allocation concealment and blinding in ¾ trials Consistency: heterogeneity Directness: -1 duration, various previous treatments Imprecision: ok

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeerde alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. We geven hier de resultaten voor de vergelijking van buprenorfine transdermaal versus placebo.

De trials varieerden in duur, 1 van de 4 geïnccludeerde trials had een studieduur van minder dan 12 weken. 1 van de geïnccludeerde trials werd niet gepubliceerd. 1 had een open label extensiefase. In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking als ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige pijnstillende behandeling. Deze huidige behandeling varieerde tussen de studies (NSAID in 2 trials, opioïd in 1 trial, gemengd in 1 trial).

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een lagere **pijnscore** dan placebogebruik. Het verschil is klein en de klinische significantie is twijfelachtig.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

<sup>20</sup> The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

<sup>21</sup> The authors do not define a clinically meaningful difference for function

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een betere **functionele score** dan placebogebruik. Het betrouwbaarheidsinterval is te breed om de klinische relevantie van dit resultaat betrouwbaar te beoordelen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van knie of heup leidt het gebruik van buprenorfine transdermaal tot een hoger **uitvalspercentage door ongewenste effecten** dan placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 10.4 Buprenorfine versus placebo voor chronische lagerugpijn

Transdermal buprenorphine vs placebo for chronic low back pain			
Bibliography: Steiner 2011 (3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Average pain over the last 24 hours (11 point scale) (lower=worse)</b>	541 (1 study) 12 w	BTDS: LSM 3.81+/- 0.166 Placebo: LSM 4.39 +/-0.152 LSMD = -0.58 (-1.02 to -0.14) (P = 0.0104) SS in favour of BTDS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 enriched design, large drop out, insufficient information about rando, allocation concealment and blinding Consistency: previous analgesics stopped at screening Directness: general comment Imprecision: ok
<b>Responder analysis: improvement in pain scores of &gt;=30%</b>	541 (1 study) 12 w	BTDS 64% placebo 53% P = 0.0157 (hybrid imputation)  (NS if BOCF imputation)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 enriched design, large drop out, insufficient information about rando, allocation concealment and blinding Consistency: previous analgesics stopped at screening Directness: general comment Imprecision: ok
<b>Drop out due to adverse events</b>	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 23% randomised period BTSD 16% placebo 7% NT	
<b>Gastro-intestinal adverse events</b>	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 31% randomised period BTD 21% Placebo 16% NT	
<b>Somnolence</b>	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 8% randomised period BTDS 2% Placebo 2% NT	

Deze dubbelblinde RCT met een studieduur van 12 weken vergeleek een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg/u of 20 µg/u versus placebo bij patiënten met chronische lagerugpijn die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun vorige (niet-opioïde) behandeling. De studie had een 'enriched enrollment' design: in een open label run-in werden 1024 patiënten gedurende 27 dagen met buprenorfine behandeld. De deelnemers die buprenorfine verdroegen en

erop reageerden (54%) werden vervolgens via randomisatie toegewezen aan buprenorfine of placebo.

Van de 541 gerandomiseerde patiënten voltooide 66% de behandeling met buprenorfine gedurende 12 weken en 70% voltooide de placebobehandeling.

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door de "enriched enrollment" opzet en door de nog steeds hoge uitval tijdens de gerandomiseerde fase. "Allocation concealment", randomisatiemethode en blinding van de beoordelaars werden niet nader omschreven.

Functionele eindpunten werden enkel als explorerende uitkomsten gemeten, zonder statistische test.

Deze studie had 2 belangrijke secundaire eindpunten: slaapstoornissen en aantal gebruikte niet-opioïde analgetica. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de Consensusvergadering (Engels).

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg of 20 µg tot een **lagere gemiddelde pijnscore** vergeleken met placebogebruik. Het verschil is klein. De klinische relevantie van het effect is onzeker.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van een 7-daags transdermaal systeem met buprenorfine 10 µg of 20 µg tot een groter aantal patiënten dat  $\geq 30\%$  verbetering in pijnscores bereikt.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Ongewenste effecten werden opgetekend en gerapporteerd, maar niet statistisch getest.

*GRADE: NIET TOEPASBAAR*

## 10.5 Methadon versus placebo voor chronische niet-kankerpijn

Een Cochrane systematische review door Haroutounian 2012 (32) zocht naar alle trials met methadon voor chronische niet-kankerpijn bij volwassenen. Geen enkele van de geïncludeerde studies voldeed aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek. Zie ook hoofdstuk neuropathische pijn.



## 10.6 Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn

Een Cochrane systematische review door Quigley 2013 (33) over hydromorfon voor acute en chronische pijn werd teruggetrokken omdat er geen update was. De laatste zoekdatum was 2006, waarbij alleen studies bij chronische kankerpijn werden teruggevonden. Voor informatie over hydromorfon bij neuropathische pijn of kankerpijn: zie andere hoofdstukken.

Wij vonden 3 RCT's in andere systematische reviews.

2 RCT's bestudeerden hydromorfon bij chronische pijn door osteoartritis van heup of knie. Zij worden hieronder gerapporteerd.

De derde RCT, door Hale 2010 (34), was een dubbelblinde RCT met "enriched enrollment" design en een studieduur van 12 weken die hydromorfon met placebo vergeleek bij patiënten met **chronische matige tot ernstige lagerugpijn** die dagelijks opioïden namen (opioïdtolerant;  $\geq 60$  mg/d morfine-equivalent). Hierdoor voldoet deze studie niet aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek. Details over deze studies zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels), in de systematische reviews door Busse 2017 en Abdel Shaheed 2016.

### 10.6.1 Hydromorfon versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis van heup of knie

hydromorphone vs placebo for chronic pain in osteoarthritis of the hip or knee			
Bibliography: Vojtassak 2011 (35), Rauck 2013 (36)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	1278 (2 studies) 16 w	<u>BPI average pain</u> (35) (0-10) hydromorphone -2.4 (SD 2.1) placebo -2.6 (SD 2.3) P = .1212 NS <hr/> <u>Pain intensity Likert</u> (36) (0-10) Primary outcome using BOCF: NS for all comparisons  Outcomes using LOCF: hydromorphone 8 -2.0 (SEM 0.16) hydromorphone 16 -2.5 (SEM 0.16) placebo -1.9 (SEM 0.16) NS for hydromorphone 8mg SS for hydromorphone 16 mg (p 0.007)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess

<b>Function</b>	1278 (2 studies) 16 w	<u>WOMAC physical function</u> (35) (range 0-68) hydromorphone -11.93 (SD 13.17) placebo -11.90 (SD 14.35) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess
		<u>WOMAC physical function</u> (36) (range 0-10) hydromorphone 8: -1.6 (SEM 0.11) hydromorphone 16: -1.7 (SEM 0.11) placebo: -1.3 (SEM 0.11) hydromorphone 8 vs pla p=0.056 NS hydromorphone 16 vs pla p=0.006 SS	
<b>Discontinuation due to adverse events</b>	1278 (2 studies) 16 w	(35) hydromorphone 25.9% placebo 4.7% SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess
		(36) hydromorphone 8: 25.7% hydromorphone 16: 38.5% placebo: 6.3% NT	

- Vojtassak 2011 (35) was een dubbelblinde RCT met een studieduur van 16 weken die hydromorfon OROS eenmaal per dag met placebo vergeleek (4 mg, getitreerd tot max. 32 mg) bij 288 patiënten met chronische pijn door **osteoartritis van heup of knie**, die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige analgetische behandeling (paracetamol of NSAID). Voortijdige stopzetting deed zich voor bij 39,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met hydromorfon en bij 23,6% van de patiënten in de placebogroep.

- Rauck 2013 (36) was een dubbelblinde RCT met een studieduur van 16 weken die hydromorfon OROS 8 mg of 16 mg met placebo vergeleek bij 990 patiënten met chronische pijn door **osteoartritis van heup of knie**, die onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun huidige (opioïd of niet-opioïd) analgeticum. Voortijdige stopzetting deed zich voor bij 50,8% van de patiënten die hydromorfon 8 mg namen, bij 61,2% van de patiënten die hydromorfon 16 mg namen en bij 43,7% van de patiënten die placebo namen.

Bij patiënten met chronische pijn door **osteoartritis van heup of knie**, die onvoldoende onder controle is met een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon niet tot een statistisch significant verschil in **pijnscore** vergeleken met placebo. (Een statistisch significant verschil wordt vastgesteld wanneer minder conservatieve imputatiemethoden voor ontbrekende waarden worden gehanteerd.)

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door **osteoartritis van heup of knie**, die onvoldoende onder controle is door een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon niet tot een statistisch significant verschil in **fysiek functioneren** vergeleken met placebo. Een statistisch significant verschil wordt vastgesteld voor hydromorfon 16 mg wanneer minder conservatieve imputatiemethoden voor ontbrekende waarden worden gehanteerd.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door **osteoartritis van heup of knie**, die onvoldoende onder controle is met een (opioïde of niet-opioïde) analgetische behandeling, leidt het gebruik van hydromorfon tot hogere stopzettingspercentages door ongewenste effecten vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 10.7 Oxycodon versus placebo voor chronische pijn door osteoartritis

Oxycodone versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis			
Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014 (25)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain intensity Various pain scales</b>	2943 (10 studies) 2w – 15w	SMD -0.31 [ -0.47, -0.15] <sup>22</sup>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness:-2 short study duration in half of the studies, mixed previous treatment/handling Imprecision: ok
<b>Function Various validated function scales</b>	680 (4 studies) 4w-15w	SMD -0.30 [ -0.58, -0.01] <sup>23</sup>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 various previous treatments./handling Imprecision:-ok
<b>Number of participants who withdrew because of adverse events</b>	2653 (9 studies) 2w – 15w	RR 5.55 [ 3.47, 8.87 ]	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:- :-1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 many short duration trials, various previous treatment Imprecision: ok

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse includeerde alle RCT's die opioïden met placebo vergelijken bij chronische pijn door osteoartritis van knie of heup. Wij geven hier de resultaten voor de vergelijking van oxycodon versus placebo.

De trials varieerden in duur, de helft van de geïncludeerde trials had een studieduur korter dan 12 weken.

In alle trials kwamen de patiënten in aanmerking indien ze onvoldoende pijnverlichting ondervonden met hun vorige analgetische behandeling. Deze vorige behandeling varieerde binnen en tussen de studies (niet-opioïd, opioïd, niet nader omschreven); in alle studies was het vroegere gebruik van opioïden toegestaan.

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door verschillende factoren: hoge uitval in de geïncludeerde studies, korte studieduur in ongeveer de helft van de studies, de variabiliteit in eerder gebruikte analgetische behandeling, ontbrekende rapportering van functionele uitkomsten in heel wat trials.

<sup>22</sup> The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

<sup>23</sup> The authors do not define a clinically meaningful difference for function

Voor resultaten van de individuele trials met voldoende studieduur: zie de appendix volledig document van de Consensusvergadering (Engels) onder Busse 2017 en Da Costa Bruno 2014.

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een **lagere pijnscore** dan placebogebruik. De klinische relevantie van dit resultaat is onduidelijk.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een **betere functionele score** dan placebogebruik. De klinische relevantie van dit resultaat is onduidelijk.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische pijn door osteoartritis van heup of knie leidt het gebruik van oxycodon tot een hoger uitvalspercentage door ongewenste effecten dan placebogebruik.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

## 10.8 Oxycodone versus placebo voor chronische lage rugpijn

Oxycodone versus placebo for chronic low back pain			
Bibliography:			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain <sup>24</sup>  (converted to 0-100 scale, lower=better)	660 (2 studies) 12-15w	(37) MD -12.0 (95%- 18.9 to -5.1) SS in favour of oxycodone <hr/> (38) MD -8.9 (95%CI-12.8 to - 5.0) SS in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 high dropout, LOCF Consistency: ok Directness:-1 previous opioid use in half of the patients, washout Imprecision: ok
>= 50% improvement in pain intensity	981 (1 study) 15 w	(38) oxycodone 23.3% placebo 18.9% p = 0.174 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high dropout, LOCF, selective reporting Consistency: only 1 study Directness: -1 previous opioid use Imprecision: unable to assess
Function - physical	967 (2 studies) 12-15w	(37) SF-12 physical component reported as significant (p<0.01) but no results provided  (38) SF-36 physical component LSMD -2.3 (SE 0.65) <0.001 SS	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 dropout, LOCF, Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use Imprecision: -1 unable to assess, incomplete reporting
Function - mental	967 (2 studies) 12-15w	SF-12 mental component (37) reported as NS, no results provided <hr/> (38) SF-36 mental component LSMD vs pla -0.7 (SE 0.69); p=0.285 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 dropout, LOCF Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use Imprecision: -1 unable to assess, incomplete reporting
Discontinuation due to adverse events	967 (2 studies) 12-15w	(37) oxycodone 23.8% placebo 5%  (38) oxycodone 32.0% placebo 4.6%	

<sup>24</sup> Result as reported by Abdel Shaheed 2016, because original trials used different ways of presenting data.

3 RCT's met oxycodon bij chronische **lagerugpijn** werden geïncludeerd in de systematische reviews die in dit document worden gerapporteerd.

De eerste RCT met een studieduur van 12 weken, door Webster 2006 (37), includeerde 719 patiënten met chronische lagerugpijn ondanks dagelijks gebruik van analgetica. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan oxycodon 4x/dag (tot 80 mg/dag) of oxycodon + naltrexon (niet op de Belgische markt) of placebo. Bijna de helft van de patiënten had opioïden in de voorbije maand gebruikt, 5% nam opioïden in hoge dosis.

De stopzetting van de studiemedicatie was hoog (>50%).

De tweede RCT, door Buynak 2010 (38), had een studieduur van 15 weken en includeerde 918 patiënten met chronische lagerugpijn, die niet tevreden waren met hun huidige analgetische behandeling. De patiënten werden via randomisatie toegewezen aan oxycodon 20-50 mg tweemaal per dag of tapentadol (hier niet gerapporteerd) of placebo.

De helft van de geïncludeerde patiënten had eerder opioïden gebruikt.

De stopzetting van de studiemedicatie was hoog (>50%).

In de derde RCT, door Vondrackova 2008 (39), werd oxycodon + naloxon vergeleken met oxycodon en placebo bij patiënten met lagerugpijn die 'voldoende beheerst werd' met  $\geq 2$  weken opioïden. Deze populatie die reeds hoge doses opioïden nam, stemt niet echt overeen met onze onderzoeksvragen. Deze studie wordt daarom niet gerapporteerd hier. Details over deze studie zijn te vinden in de appendix van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels), onder Busse 2017.

Ons vertrouwen in de schatting van het behandelingseffect is beperkt door de hoge uitval (>50%), de verwerking van de ontbrekende waarden, vroeger opioïdgebruik en ontbrekende rapportering van sommige eindpunten.

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot een lagere **pijnscore** vergeleken met placebogebruik. De klinische relevantie van het effect is onzeker.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lage rugpijn leidt het gebruik van oxycodon niet tot een statistisch significant verschil in aantal patiënten dat  $\geq 50$  vermindering in pijnscore bereikt vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot een lagere **samenvattende score op de fysieke component van de SF-12 of SF-36** vergeleken met placebogebruik. De klinische relevantie van het effect is onzeker.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon niet tot een statistisch significant verschil op de **samenvattende score op de mentale component van de SF-12 of SF-36** vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische lagerugpijn leidt het gebruik van oxycodon tot hogere stopzettingspercentages in aantal door ongewenste effecten vergeleken met placebo. Het verschil werd niet statistisch getest.

De informatie over individuele ongewenste effecten was op verschillende manieren gerapporteerd in beide studies. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van de Consensusvergadering onder Abdel Shaheed 2016.



## 10.9 Tapentadol versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

Tapentadol versus placebo for chronic musculoskeletal pain			
Bibliography: Cochrane Santos 2015 (40)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in pain intensity from baseline at week 12 (11-point numerical rating scale; lower=better)	3001 (3 studies) 15w	MD -0.56 (-0.92, -0.20] SS less pain with tapentadol	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 high drop out, LOCF, Consistency: -1 some heterogeneity Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Responder rate (at least 50% pain reduction)	2011 (2 studies) 15w	RR 1.36 (1.13, 1.64) SS more responders with tapentadol  NNT 16 (95% CI 9 to 57)	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 high drop out, LOCF, Consistency:-1 information from 2 studies Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok, but range includes no clinically relevant effect
SF-36 physical component summary score (scale 0-100?) (lower=better)	2011 (2 studies) 15w	MD 2.57 ( 1.69 to 3.44) SS better score with tapentadol	⊕⊕⊕⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1high drop out, LOCF, Consistency:-1 information from 2 studies, other functional outcomes NS Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
discontinuation due to adverse events	3001 (3 studies) 15w	RR 2.68 (2.05, 3.52) SS more discontinuations with tapentadol NNH 10; 95% CI 7 to 12, for 12 weeks	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Constipation	3001 (3 studies) 15w	RR 2.43, 95% CI 1.86 to 3.17;	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Nausea	3001 (3 studies) 15w	RR 2.81, 95% CI 2.18 to 3.62;	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Vomiting	3001 (3 studies) 15w	RR 2.77, 95% CI 1.83 to 4.21	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Somnolence	3001	RR 3.27, 95% CI 2.26 to 4.73	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b>

	(3 studies) 15w	Study quality: -1 outcome, high Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients Imprecision: ok
--	--------------------	--

Deze Cochrane systematische review includeert alle RCT's die tapentadol met placebo vergelijken bij chronische musculoskeletale pijn bij volwassenen. Drie RCT's met een studieduur van 15 weken en bij in totaal 3001 patiënten werden geïnccludeerd. 2 RCT's includeerden patiënten met osteoartritis, 1 RCT includeerde patiënten met lagerugpijn. De patiënten dienden onvoldoende pijnverlichting te ondervinden met hun huidige pijnstillende behandeling. In alle 3 trials was vroeger gebruik van opioïden toegestaan, maar het aantal patiënten dat eerder opioïden had gebruikt werd slechts in 2 van de trials gerapporteerd. De stopzetting was hoog in alle 3 trials en bereikte >50%.

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door de hoge uitvalspercentages in de 3 trials, de verwerking van de ontbrekende waarden, de heterogeniteit in sommige eindpunten, enige onvolledige rapportering en het vroeger opioïdgebruik bij sommige geïnccludeerde patiënten.

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een lagere **pijnscore** vergeleken met placebogebruik. Het verschil is klein en de klinische significantie ervan is onduidelijk.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een hoger percentage patiënten dat minstens **50% pijnverlichting** bereikt vergeleken met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een betere **samenvattende score op de fysieke component van de SF-36** vergeleken met placebogebruik. De klinische significantie van het verschil is onduidelijk. Andere scores voor **functionele gezondheidstoestand en welbevinden** waren niet statistisch significant verschillend vergeleken met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een hoger **stopzettingspercentage door ongewenste effecten** vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Tapentadol ging gepaard met een hoger risico op **obstipatie, nausea, braken en slaperigheid** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

### **10.10 Codeïne voor chronische niet-kankerpijn**

Wij vonden geen studies die aan onze inclusiecriteria voldeden.

### **10.11 Tilidine voor chronische niet-kankerpijn**

Wij vonden geen studies die aan onze inclusiecriteria voldeden.

### **10.12 Morfine voor chronische niet-kankerpijn**

Wij vonden geen studies die aan onze inclusiecriteria voldeden.



## 11 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Opioiden voor neuropathische pijn

### 11.1 Opioiden in het algemeen voor neuropathische pijn

McNicol 2013 (41) zocht naar RCT's die opioïde agonisten vergelijken met placebo of een actieve comparator voor centrale of perifere neuropathische pijn door elke oorzaak. De auteurs van deze Cochrane Review verdeelden de geïncludeerde studies in kortetermijnstudies en middellange-termijnstudies. Van de 14 geïncludeerde middellange-termijnstudies voldeed slechts 1 aan ons inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 12$  weken). Deze studie (42) werd al elders in dit document besproken.

Chaparro 2012 (43) zocht naar verschillende geneesmiddelencombinaties, met inbegrip van combinaties zonder opioïd, voor neuropathische pijn. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 21 studies. Van deze 21 studies voldeden 5 studies aan ons inclusiecriteria voor interventie. Van deze 5 studies voldeed slechts 1 studie (42) aan ons inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 12$  weken), die al elders in dit document werd besproken.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.2 Codeïne voor neuropathische pijn

Wiffen 2016 (44) zocht naar RCT's die paracetamol met of zonder codeïne of dihydrocodeïne vergelijken voor neuropathische pijn bij volwassenen. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria van deze Cochrane Review.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.3 Tramadol voor neuropathische pijn

Dy 2017 (45) voerde een meta-analyse uit op RCT's die "atypische" opioïden (tramadol en tapentadol) met placebo vergelijken voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs vonden 2 studies met tramadol. Beide studies voldeden niet aan ons inclusie criterium voor studieduur ( $\geq 12$  weken).

Duehmke 2017 (46) zocht naar RCT's die tramadol met placebo of een actieve comparator vergelijken voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 6 studies met een studieduur tussen 4 en 6 weken. Geen van deze studies voldeed aan ons inclusie criterium voor studieduur ( $\geq 12$  weken).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.4 Tilidine voor neuropathische pijn

Ons literatuuronderzoek vond geen studie die aan onze inclusiecriteria voldeed en tilidine vergelijkt met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.5 Buprenorphine voor neuropathische pijn

<b>Buprenorphine vs placebo for neuropathic pain</b>			
Bibliography: (47)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>30% reduction in pain at week 12 (PO) (score range: 0-10)</b>	168 (1 study) 12 weeks	ITT analysis: 51.7% (46/89) vs 41.3% (38/92) OR: 1.56 (95%: 0.82-2.97) NS; p= 0.175  Note: buprenorphine was superior in the per protocol analysis	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>At least 50% reduction in pain intensity from baseline at week 12 (proportion)</b>	168 (1 study) 12 weeks	34.8% vs 20.7% SS, p<0.05 in favour of buprenorphine	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>Neuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI): change from baseline</b>	168 (1 study) 12 weeks	Total pain intensity score: -22.50 (17.70) vs -20.10 (21.68) SS, <0.05, in favour of buprenorphine  Paroxymal pain: SS, p<0.05, in favour of buprenorphine No SS difference for burning spontaneous pain, pressing spontaneous pain, evoked pain, and parathesia/dysthesia pain	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>Brief Pain Inventory interference scale</b>	168 (1 study) 12 weeks	Sleep: SS, p<0.05, in favour of buprenorphine  No SS differences for general activity, mood, walking ability, normal work, relationships, enjoyment of life.	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>HRQoL (MOS 36-item SF): change from baseline</b>	168 (1 study) 12 weeks	Bodily pain: 17.26 (19.43) vs 10.00 (20.56) SS, p<0.05, in favour of buprenorphine  No SS differences for physical functioning, physical role, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>Participant Global Impression of Change(PGIC)</b>	168 (1 study) 12 weeks	2.37 (1.09) vs 3.03 (1.35)  SS, p<0.05, in favour of buprenorphine	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data

<b>Clinician Global Impression of Change(CGIC)</b>	168 (1 study) 12 weeks	2.39 (1.19) vs 2.91 (1.21)  NS, p=0.25	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
<b>At least 1 adverse event (AE) (mostly mild and moderate)</b>	168 (1 study) 12 weeks	93.6% (87/93) vs 81.7% (76/93) NT	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data

Wiffen 2015 (48) zocht naar RCT's die buprenorfine vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs zodat geen enkele studie in deze Cochrane Review werd opgenomen.

Simpson 2016 et al. (47) voerden een dubbelblinde RCT met parallelgroepen uit die buprenorfine transdermaal vergelijkt met placebo bij patiënten met **diabetische perifere neuropathische pijn**. De patiënten werden geïncludeerd met matige tot ernstige pijn gedurende minstens 6 maanden op de maximaal getolereerde conventionele therapie. Patiënten die momenteel of eerder sterkwerkende opioïden kregen, werden uit de studie uitgesloten. Het gebruik van zwakwerkende opioïden, NSAID's en topische behandelingen werd stopgezet bij het screeningsbezoek. In totaal namen respectievelijk 61,3% en 68,8% een concomitante pijnbehandeling met anti-epileptica in de buprenorfinegroep en in de placebogroep.

Er werden 168 patiënten geïncludeerd, onder wie 93 via randomisatie werden toegewezen aan buprenorphine of placebo. De studie werd niet voltooid door respectievelijk 37/93 (39,8%) en 24/93 (25,8%) van de patiënten. Er werden analyses van interacties uitgevoerd om het effect te beoordelen van de antidepressiva of de anti-epileptica op de doeltreffendheid van buprenorfine. De auteurs oordeelden dat er geen betekenisvol effect was. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de Consensusvergadering (Engels).

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door de hoge uitval en onvoldoende studiepower.

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine **niet tot enig verschil voor 30% pijnverlichting** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een **groter aantal patiënten met 50% pijnverlichting** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een vermindering van de totale pijnintensiteitscore volgens de **Neuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)**. Er werd een klein verschil vastgesteld voor paroxismale pijn in het voordeel van



buprenorfine. Er werden geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (brandende spontane pijn, drukkende spontane pijn, uitgelokte pijn, en paresthesie/dysesthesiepijn).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot verbeterde slaap vergeleken met placebo volgens de **Brief Pain Inventory interference scale**. Er werden echter geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (algemene activiteit, gemoed, wandelvermogen, normaal werk, relaties, levensvreugde).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een vermindering in lichamelijke pijn vergeleken met placebo volgens de **SF-36 vragenlijst**. Er werden echter geen verschillen vastgesteld voor alle andere subschalen (fysiek functioneren, fysieke rol, algemene gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren, emotionele rol, en mentale gezondheid).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot een **verbeterde algemene indruk van verandering volgens de patiënt**, vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine **niet tot enig verschil in de algemene indruk van verandering volgens de clinicus**, vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn leidt het gebruik van buprenorfine tot **meer ongewenste effecten**, vergeleken met placebo. Er werden geen statistische tests uitgevoerd om de groepen te vergelijken.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 11.6 Fentanyl voor neuropathische pijn

Derry 2016 (49) zocht naar RCT's die fentanyl vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Eén studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. Wij hebben deze studie niet in onze analyse geïnccludeerd omdat de bestudeerde formulering (1-daagse pleister) momenteel niet in België beschikbaar is

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.7 Hydromorfon voor neuropathische pijn

Stannard 2016 (50) zocht naar RCT's die hydromorfon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Eén studie voldeed aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. Wij hebben deze studie niet in onze analyse geïnccludeerd omdat ze niet voldeed aan ons inclusie criterium voor studiedesign (geen post-hoc analyses) De originele studie (34) waarop de post-hoc analyse gebaseerd was, is echter elders in dit document opgenomen.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.8 Methadon voor neuropathische pijn

McNicol 2017 (2) zocht naar RCT's die methadon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. Drie cross-overstudies voldeden aan de inclusiecriteria van de auteurs van deze Cochrane Review. Er waren te weinig gegevens om een gepoolde analyse uit te voeren. Wij hebben deze 3 studies niet in onze analyse geïnccludeerd omdat ze om allerlei redenen niet aan onze inclusiecriteria voldeden.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.9 Morfine voor neuropathische pijn

Cooper 2017 (51) zocht naar RCT's die morfine vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 5 cross-overstudies met een behandelingsperiode van 4 tot 7 weken. Wij hebben deze studies niet in onze analyse geïnccludeerd omdat ze niet aan onze inclusiecriteria voldeden voor studieduur ( $\geq 12$  weken) of steekproefgrootte ( $> 40$  patiënten per studiegroep).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11.10 Oxycodon voor neuropathische pijn

<b>Oxycodone vs placebo/active comparator for diabetic neuropathic pain</b>			
Bibliography: (42) discussed in (52)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>At least moderate pain relief (&gt;30% pain reduction)</b>	338 (1 study) 12 weeks	72/163 (44.2%) vs 51/165 (30.9%) RR 1.43 (95%CI: 1.07-1.90) SS, in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
<b>Adverse event withdrawals</b>	338 (1 study) 12 weeks	27/163 (16.6%) vs 9/165 (5.5%) RR 3.04 (95%CI: 1.47,6.26) SS, in favour of placebo	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
<b>Lack of efficacy withdrawals</b>	338 (1 study) 12 weeks	6/163 (3.7%) vs 20/165 (12.1%) RR 0.30 (95%CI: 0.13-0.74) SS, in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:- 1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
<b>Any adverse event</b>	338 (1 study) 12 weeks	147/168 (87.5%) vs 119/167 (71.3%) RR 1.23 (95%CI: 1.10-1.37) SS, in favour of placebo	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data

Gaskell (52) zochten naar RCT's die oxycodon vergelijken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden.

De auteurs van deze Cochrane Review includeerden 5 studies. Drie studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 12$  weken) en steekproefgrootte ( $>40$  patiënten per studiegroep). Daarom rapporteren we enkel de 2 studies die aan onze inclusiecriteria voldeden en rapporteren we geen gepoolde resultaten die in de Cochrane Review worden gegeven. Beide studies hadden een studieduur van 12 weken en includeerden patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (pijnintensiteit  $\geq 5/10$ ), die stabiel waren met gabapentine ((42) of pregabaline (NCT00944697 studie). We includeerden enkel Hanna et al. 2008 in onze samenvatting en verwijzen voor de NCT00944697 studie die oxycodon/naloxon met placebo vergelijkt naar de appendix van het volledige document van de Consensusvergadering (Engels) aangezien het om niet-gepubliceerde resultaten gaat.

Hanna et al. 2008 sloten patiënten uit die langwerkende opioïden in de vorige maand kregen; de behandeling (stabiele frequentie en dosis) startte  $>3$  weken vóór screening met NSAID's. Tricyclische antidepressiva waren toegestaan.

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot een **groter aantal patiënten met minstens matige pijnverlichting (30% verlichting)**, vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot **hogere uitvalspercentages door ongewenste effecten**, vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot **lagere uitvalspercentages door gebrek aan werkzaamheid**, vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie die stabiel waren met gabapentine leidt het gebruik van oxycodon tot **meer ongewenste effecten**, vergeleken met placebogebruik.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

## 11.11 Tapentadol voor neuropathische pijn

Tapentadol vs placebo for diabetic neuropathic pain			
Bibliography: (53) discussed in (45)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in average pain intensity	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	Least-squares mean difference of -1.3 (95%CI: -1.70, -0.92); p<0.001 SS, in favour of tapentadol	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data
'very much' or 'much' improved patient's global impression of change (PGIC) at week 12:	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	116/180 (64.4%) vs 68/177 (38.4%); SS p<0.001 in favour of tapentadol ER	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data
Any adverse event (double-blind phase)	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	139/196 (70.9%) vs 100/193 (51.8%) No statistical tests were performed.	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data

Dy 2017 (45) voerde een meta-analyse uit op RCT's die "atypische" opioïden (tramadol en tapentadol) met placebo vergelijken voor symptomen van diabetische perifere neuropathie. De patiënten dienden minstens 2 weken behandeld te worden. De auteurs vonden 3 studies met tapentadol. Wij sloten één studie uit omdat ze niet voldeed aan onze inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 12$  weken) en steekproefgrootte ( $>40$  patiënten per studiegroep). Wij sloten Vinik et al. 2014 (54) uit omdat een nieuwe formulering bestudeerd werd die momenteel niet in België beschikbaar is zodat één studie overbleef (53) voor onze analyse.

Schwartz et al. (53) voerden een dubbelblinde RCT uit met "enriched enrollment randomized-withdrawal" opzet, die tapentadol met placebo vergelijkt bij patiënten met pijnlijke diabetische perifere neuropathie en die niet tevreden waren met hun huidige (opioïde of niet-opioïde) behandeling. Na een washout periode startten 588 patiënten (pijnintensiteit  $\geq 5/10$ ) de open-label fase met tapentadol gedurende 3 weken. In totaal stopte 33,3% de open-label fase voortijdig, 51,0% omwille van ongewenste effecten. De responders werden vervolgens via randomisatie toegewezen aan de onderhoudsfase gedurende 12 weken met tapentadol (n=199) of placebo (n=196). Van de gerandomiseerde patiënten stopten respectievelijk 31,7% en 31,6% de studie voortijdig. Meer informatie is te vinden in de appendix van het volledige document van het literatuuronderzoek in het kader van de Consensusvergadering (Engels).

Ons vertrouwen in de schatting van de resultaten is beperkt door de "enriched enrollment" opzet en door het hoge uitvalspercentage. In deze studie werden niet-standaard pijnindpunten gebruikt. Bovendien werd de impact van pijn op functioneren of kwaliteit van leven niet gemeten of gerapporteerd.

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een **vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit**, vergeleken met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot een **verbetering van de algemene indruk van verandering door de patiënt**, vergeleken met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathische pijn leidt het gebruik van tapentadol tot **meer ongewenste effecten**, vergeleken met placebo. Er werden echter geen statistische tests uitgevoerd.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*





## 12 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Opioiden voor kankerpijn

Een overzicht van systematische reviews (55) vond negen Cochrane systematische reviews die het gebruik van opioiden bij chronische kankerpijn evalueren. Wij rapporteerden de laatste geüpdatete versie van elke systematische review.

De negen reviews zochten naar RCT's die een opioïd geneesmiddel (**tramadol** (56), **codeïne** (57), **hydromorfon**(58), **fentanyl transdermaal** (59), **methadon** (60), **oxycodon** (61), **buprenorfine** (62), **tapentadol oraal** (63), en **morfine oraal** (64)) vergeleken met placebo of een actieve comparator bij patiënten met chronische kankerpijn.

Een bijkomende review (65) zocht specifiek naar RCT's die morfine-, fentanyl-, oxycodon- of codeïnepreparaten onderzochten en ongewenste effecten rapporteerden van bewustzijnsniveau of onvermogen om te drinken of te eten.

Wij vonden ook een systematische review (13) die zocht naar farmacologische en niet-farmacologische interventies voor pijnbeheer bij kankeroverlevende volwassenen.

Geen enkele van de RCT's die door deze systematische reviews werden gevonden, voldeed aan onze inclusiecriteria.

GRADE: *onvoldoende evidentie*

### **13 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Rotatie van opioïden**

Wij vonden vier systematische reviews die zochten naar RCT's over rotatie van opioïden vergeleken met behoud van de huidige opioïdtherapie bij volwassenen met chronische pijn.

Twee reviews (1), (9) vonden geen RCT's die opioïdrotatie vergelijken met behoud van de huidige therapie. Eén review (66) werd teruggetrokken.

Schuster 2018 (67) vond 5 zeer kleine RCT's, maar geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria.

GRADE: *onvoldoende evidentie*

### **14 Samenvatting en conclusies uit het literatuuronderzoek. Afbouw van opioïden**

Wij vonden vier systematische reviews die zochten naar RCT's over afbouw vergeleken met voortzetting van opioïdtherapie bij volwassenen met chronische pijn.

Drie reviews (1), (9), (68) vonden geen RCT's die afbouw vergeleken met voortzetting van opioïdtherapie.

Eén review (69) vond 5 kleine RCT's, maar geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria.

GRADE: *onvoldoende evidentie*

## 15 Zeldzame ongewenste effecten. Informatie uit observationele studies

### 15.1 Endocrinologische disfunctie

Ons brondocument, de systematische review door Chou 2015(16) en Dowell 2016 (1), vond geen enkele cohortstudie over seksuele disfunctie.

Een overzicht van Cochrane Reviews door Els 2017(22) vond geen informatie in de beschikbare RCT's. Wij voerden een search uit naar systematische reviews, meta-analyses van cohortstudies en naar individuele cohortstudies met > 1000 deelnemers. Wij concentreerden ons op het langetermijngebruik van opioïden in een populatie met chronische pijn. Wij namen enkel de populaties in aanmerking die geselecteerd werden in ons onderdeel methodologie. Wij sloten studies uit over opioïdafhankelijkheidsstoornis en kortetermijngebruik van opioïden.

#### 15.1.1 Opioïden en hypogonadisme

Een systematische review door Ali 2016 (70) over het effect van opioïden op het **endocriene systeem en de ontwikkeling van hypogonadisme** vond enkel zeer kleine observationele studies (<100 deelnemers). Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek.

#### 15.1.2 Opioïden en voortplantingsstoornissen bij vrouwen

Een systematische review door Wersocki 2017 (71) over het verband tussen opioïden op lange termijn bij vrouwen met chronische niet-kankerpijn en **voortplantingsstoornissen (verstoring van hypothalamus-hypofyse-gonade-as)** vond slechts 1 cohortstudie met 8 deelnemers. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek.

Wij vonden 1 cohortstudie van een latere datum. Richardson 2018 (72) rapporteerde een matched cohortstudie over het verband tussen op lange termijn voorgeschreven opioïden voor musculoskeletale pijn en het risico op een **voortplantingsstoornis** bij vrouwen. Langetermijngebruik van opioïden vergrootte het risico op abnormale menstruatie en menopauze vergeleken met kortetermijngebruik van opioïden (<90 dagen).

<b>Reproductive dysfunction: Long-term opioid use versus short-term opioid use</b>					
Richardson 2018(72)					
<b>Design</b>	<b>N/n</b>	<b>Population</b>	<b>Risk factor</b>	<b>Outcome</b>	<b>Results*</b>
matched cohort	n = 44260  1:1 matched  5 y follow-up	-UK women (18-55 y) - with musculoskeletal pain and starting an opioid prescription - in primary care database	<b>long-term</b> opioid use ( $\geq 90$ days) versus <b>short-term</b> opioid use ( $< 90$ days)	<b>Abnormal menstruation</b>	<b>HR 1.13</b> <b>(95% CI 1.05 to 1.21)</b>
				Low libido	HR 1.19 (95% CI 0.96 to 1.48)
				Infertility	HR 0.82 (95% CI 0.64 to 1.06)
				<b>Menopause</b>	<b>HR 1.16</b> <b>(95% CI 1.10 to 1.23)</b>
*Adjusted for the outcome of interest (if pre-existing), thyroid conditions, structural gynaecological conditions, illegal opioid use, NSAID use, BMI ( $< 25$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> or missing), smoking status, alcohol use and age.					

Tabel 1: Resultaten van Richardson 2018

### 15.1.3 Opioiden en erectiestoornis bij mannen

Een systematische review door Zhao 2017 (73) onderzocht het verband tussen opioïdgebruik en het risico op een **erectiestoornis**. Er werd slechts 1 zeer kleine cohortstudie gevonden. De andere geïncludeerde studies hadden een cross-sectionele opzet. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek.

### 15.1.4 Opioiden en testosterononderdrukking bij mannen

Een systematische review door Bawor 2015 (74) onderzocht het verband tussen opioïdgebruik en het risico op **testosterononderdrukking** bij mannen. Er werden 7 zeer kleine cohortstudies gevonden ( $< 200$ ), net als 10 cross-sectionele studies. Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor ons literatuuronderzoek.

## 15.2 Immunologische stoornissen

Ons brondocument, de systematische review door Chou 2015 (16) en Dowell 2016 (1), vond geen enkele cohortstudie over immuunstoornissen.

Een overzicht van Cochrane Reviews door Els 2017 (22) vond geen informatie in de beschikbare RCT's.

Wij zochten naar systematische reviews, meta-analyses van cohortstudies en naar individuele cohortstudies met > 1000 deelnemers. Wij concentreerden ons op het langetermijngebruik van opioïden in een populatie met chronische pijn. Wij namen enkel de populaties in aanmerking die geselecteerd werden in ons onderdeel methodologie. Wij sloten studies uit over opioïdafankelijkheidsstoornis en kortetermijngebruik van opioïden.

### 15.2.1 Opioïdgebruik en recidief van borstkanker

Een Deense populatiegebaseerde cohortstudie door Cronin-Fenton 2015 (75) onderzocht het verband tussen postdiagnosegebruik van opioïden bij vrouwen met borstkanker en het risico op **recidief van borstkanker**. Er werd ook een subanalyse uitgevoerd naar chronisch gebruik ( $\geq 6$  maanden). Er werd geen verband vastgesteld tussen opioïdgebruik en recidief van borstkanker.

Breast cancer recurrence: opioid use versus no opioid use					
Cronin-Fenton 2015 (75)					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 34188  10 y follow-up  283666 person-years	-Denmark -patients with incident, early stage breast cancer	opioid prescription use versus <b>no opioid</b> prescription	Breast cancer recurrence	HR 1.0 (95% CI 0.92 to 1.1)
			Subanalysis: chronic <b>long-term</b> opioid use ( $\geq 6$ months) versus <b>nonuse</b>	Breast cancer recurrence	HR 1.1 (95% CI 0.93 to 1.4)

\* Adjusted for age, menopausal status, histologic grade, ER/ET status, disease stage, primary surgery type, chemotherapy, time-varying exposures to simvastatin and aspirin, baseline HRT, and comorbid diseases.

Tabel 2: Resultaten van Cronin-Fenton 2015

## 16 Bijkomende veiligheidsinformatie van andere bronnen

### 16.1 Ongewenste effecten

#### 16.1.1 Opioiden in het algemeen

- **All cause mortaliteit:** een retrospectieve cohortstudie toont dat het risico op all cause mortaliteit 1,64 maal hoger is met een langwerkend opioïd (morphine of oxycodon met vertraagde afgifte, fentanylpleisters) dan met een anti-epilepticum of een tricyclisch antidepressivum gebruikt voor dezelfde indicaties. (76)
- Obstipatie; er treedt geen tolerantie op voor dit ongewenst effect.(77)
- Nausea en braken, vooral in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis. (77)
- Sedatie is vooral de eerste dagen aanwezig (met mogelijke impact op veiligheid in verkeer of werk). (77)
- Euforie. (77)
- Pylorusspasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi. (77)
- Droge mond, duizeligheid, zweten, flushing in gelaat, hoofdpijn, vertigo, bradycardie, tachycardie, palpitaties, orthostatische hypotensie, hypothermie, rusteloosheid, stemmingswisselingen, verminderde libido of potentie, hallucinaties en miose komen ook voor. Deze effecten lijken meer op te treden bij ambulante patiënten dan bij bedlegerige patiënten en bij patiënten zonder ernstige pijn.(78)
- Hyponatriëmie; de incidentie is waarschijnlijk laag.(79)
- Met hogere doses van opioïden: respiratoire depressie en hypotensie, convulsies, rhabdomyolysis, sterfte door respiratoire depressie. (78)
- Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie: goed aangetoond bij gebruik van opioïden voor acute postoperatieve pijn; maar ook mogelijk bij gebruik voor chronische pijn. (77)
- Psychologische afhankelijkheid. (77)
- Lichamelijke afhankelijkheid bij langdurig gebruik, met ontwenningverschijnselen bij plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis steeds progressief worden verminderd. (77)
- De ongewenste effecten nemen toe met de dosis van het opioïd. (76)
- Tolerantie voor de therapeutische en de ongewenste effecten, naargelang van de dosis en de duur van toediening. Dosisverhoging is vereist om te compenseren voor de tolerantie. (77)

#### 16.1.2 Bijkomende ongewenste effecten van specifieke opioïden

- **Morfine:** stijging van de intracraniale druk.(77) Hyperglykemie. Morfine wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijk histamine-releasing effect dat deels verantwoordelijk kan zijn voor reacties zoals urticaria en pruritus, maar ook hypotensie en flushing. (78)
- **Methadon:** QT-verlenging. (77) Hypoadrenalisme, hyperprolactinemie en galactorroe. (78)
- **Tapentadol:** duizeligheid, hoofdpijn, beven, agressief gedrag; convulsies werden gezien, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen. (77)
- **Tramadol:** anafylactische reacties, droge mond, vertigo, beven, hypoglykemie; convulsies, vooral bij patiënten die epilepsie of andere epileptogene geneesmiddelen nemen. (77) De kans om afhankelijkheid te creëren kan lager zijn met tramadol dan met morphine.(78)

- **Buprenorfine:** Locale reacties zoals huiduitslag, erytheem en jeuk werden gerapporteerd met transdermale pleisters. Respiratoire depressie, indien ze optreedt, kent relatief trage onset maar blijft langdurig aanwezig en wordt mogelijk slechts gedeeltelijk door naloxon opgeheven.(78)

## 16.2 Contra-indicaties

### 16.2.1 Opioiden in het algemeen

- Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracraniale druk; patiënten met risico op paralytische ileus. (77)
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van opioïde analgetica of in verlaagde doses aan patiënten met hypothyreoïdie, adrenocorticale insufficiëntie, astma of verminderde respiratoire reserve, nier- of leverinsufficiëntie, prostaathyperplasie, hypotensie, shock, inflammatoire of obstructieve darmstoornissen, of ernstige spierzwakte (myasthenia gravis). (78)
- Het is gewoonlijk aanbevolen om opioïden zoals morfine ofwel te vermijden bij patiënten met galwegstoornissen ofwel ze samen met een antispasmodicum toe te dienen. (78)

### 16.2.2 Bijkomende contra-indicaties voor specifieke opioïden

- **Codeïne:** bekende ultrasnelle metabolizers voor CYP2D6 (zie “Interacties”). (77)
- **Methadon:** risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus). (77)
- **Tapentadol:** leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie. (77)
- **Tramadol:** niet-gecontroleerde epilepsie. (77) Ernstige nierinsufficiëntie, (78)

## 16.3 Interacties

- Verminderd pijnstillend effect van **zuivere agonisten** (bv. morfine, methadon) bij het toevoegen van een **partiële agonist** zoals buprenorfine of een opioïd**antagonist**. (77)
- Overdreven sedatie bij associëren met andere **geneesmiddelen met sederend effect** of met **alcohol**. (77) Een bijkomend sederend effect is te verwachten tussen opioïdanalgetica en benzodiazepines en werd gerapporteerd met morfine en midazolam.(78)
- Fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tapentadol en tramadol: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met **serotonerge werking** (vooral MAO-inhibitoren of SSRI's). (77)
- Methadon: verhoogd risico op torsades de pointes bij associëren met andere **middelen die het risico op QT-verlenging verhogen**.(77)
- Tramadol en tapentadol: verhoogd risico op convulsies bij associëren met andere **geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen**. (77)
- **Snelle afgifte (Rapid release) of voortijdige vrijgave (dose-dumping)** van hydromorfon door een preparaat met gewijzigde vrijstelling (Palladone; Purdue Frederick, USA) werd in verband gebracht met de consumptie van **alcohol**. Health Canada waarschuwde dat deze interactie met alle formuleringen van opioïdanalgetica met gewijzigde vrijstelling kan optreden. Geregistreerde productinformatie voor sommige preparaten van morfinesulfaat met gewijzigde afgifte waarschuwt ook voor dit gebruik.(78)
- **Methadon** is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6. (77)
- **Codeïne, oxycodon en tramadol** zijn substraten van CYP2D6. (77)

- **Buprenorfine en fentanyl** zijn substraten van CYP3A4. (77)

	<b>Substraten</b>	<b>Inhibitoren (↑ plasmaconcentratie van substraat)</b>	<b>Inductoren (↓ plasmaconcentratie van substraat)</b>
CYP2B6	<b>methadon</b>	Clopidogrel, ticlopidine, thiotepa	Carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, ritonavir
CYP2D6	<b>codeïne, oxycodon, tramadol</b>	Abirateron, amiodaron, <b>bupropion</b> , celecoxib, chloorfenamine, <b>cinacalcet</b> , citalopram, cobicistat, difenhydramine, duloxetine, escitalopram, <b>fluoxetine</b> , fluvoxamine, haloperidol, methadon, <b>mirabegron</b> , moclobemide, panobinostat, <b>paroxetine</b> , pitolisant, <b>propafenon</b> , <b>ritonavir</b> , sertraline, stiripentol, <b>terbinafine</b> , tetrabenazine, venlafaxine	
CYP3A4	<b>buprenorfine, fentanyl</b>	Amiodaron, aprepitant, atazanavir, ceritinib, <b>clarithromycine</b> , <b>cobicistat</b> , crizotinib, darunavir, diltiazem, <b>erythromycine</b> , fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, fosaprepitant, <b>idelalisib</b> , imatinib, <b>itraconazol</b> , <b>ketoconazol</b> , lapatinib, lopinavir, netupitant, nilotinib, olaparide, pazopanib, piperazine, <b>pompelmoes / pomelo</b> , <b>posaconazol</b> , <b>ritonavir</b> , roxithromycine, <b>saquinavir</b> , simeprevir, stiripentol, <b>telaprevir</b> , <b>telithromycine</b> , tipranavir, verapamil, <b>voriconazol</b>	Bosentan, <b>carbamazepine</b> , <b>dabrafenib</b> , efavirenz, <b>enzalutamide</b> , <b>fenobarbital</b> , <b>fenytoïne</b> , modafinil, nevirapine, pitolisant, <b>primidone</b> , rifabutine, <b>rifampicine</b> , rufinamide, <b>sint-janskruid</b> , vandetanib

**Tabel 3:** CYP-iso-enzymen, met hun substraten, inhibitoren en inductoren. **Vet:** de substraten, inductoren en inhibitoren waarvan vermoed wordt dat ze tot klinisch belangrijke interacties leiden. (77)



## 16.4 Gebruik van opioïden bij specifieke patiëntencategorieën

### 16.4.1 Leverfunctiestoornissen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie, door een meer uitgesproken effect.(77) De doses moeten gewoonlijk verlaagd worden.(78)
- Morfine en hydromorfine lijken relatief veilig vergeleken met opioïden gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzymen.(78) (zie tabel “Interacties”)
- Orale opioïden met onmiddellijke afgifte of parenterale kortwerkende opioïden zijn te verkiezen boven langwerkende preparaten zoals transdermale formuleringen of formuleringen met gewijzigde afgifte bij leverinsufficiëntie.(78)

### 16.4.2 Nierfunctiestoornissen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierfunctiestoornissen, door een meer uitgesproken effect. (77) De doses moeten gewoonlijk verlaagd worden.(78)
- Codeïne en morfine worden best vermeden bij patiënten met nierfalen en/of met dialyse.
- Hydromorfon: mag worden gebruikt met de nodige voorzichtigheid en monitoring. (78)
- Fentanyl en methadon: vermoedelijk veilig te gebruiken bij patiënten met nierfunctiestoornissen. (78)

### 16.4.3 Ouderen

- Veroudering kan de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van opioïden beïnvloeden, hoewel het klinische belang van deze veranderingen onduidelijk is. (78)
- Praktische aanbevelingen omvatten zorgvuldig controleren van indicatie voor opioïdgebruik zowel bij aanvang als op regelmatige tijdstippen daarna, waarbij opioïden voorzichtig in lagere doses en met langere dosisintervallen worden opgestart, en regelmatig aandacht wordt besteed aan dosisverlaging en geneesmiddelensubstitutie of stopzetting. Indien mogelijk worden best geen aanvullende geneesmiddelen voorgeschreven om de ongewenste effecten van de opioïden aan te pakken. (78)

### 16.4.4 Andere

- Codeïne is een prodrug waaruit via CYP2D6 morfine wordt gevormd. Een overdreven effect werd gezien bij ultrasnelle metabolizers van codeïne (77), met een verhoogd risico op ongewenste effecten zoals respiratoire depressie. Jonge leeftijd en stoornissen gecorreleerd met ademproblemen, vooral slaapapneu, blijken een belangrijke risicofactor te zijn voor ernstige respiratoire problemen bij het nemen van codeïne.(80) Bij trage metaboliseerders (5 tot 10% van de blanke bevolking) geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect. (77)

## 16.5 Voorzorgen en monitoring

- Het gebruik van krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-kankerpatiënten is controversieel. Men dient vooraf een grondig biopsychosociaal bilan te maken en nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn noodzakelijk. (77)
- Het associëren van codeïne, cafeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen zou chronisch gebruik en misbruik in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een kortetermijnbehandeling bij acute pijn. (77)
- **Buprenorfine:** geregistreerde productinformatie raadt aan de aanvankelijke leverfunctiewaarden vast te stellen alvorens de behandeling met buprenorfine op te starten. Bij patiënten behandeld voor opioïdafhankelijkheid is periodieke monitoring van de leverfunctie tijdens de volledige behandeling geboden. Dit middel moet voorzichtig gebruik worden bij alle patiënten met al bestaande leverinsufficiëntie. (78)
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijn. (77)
- Bij chronisch gebruik van opioïden moet obstipatie preventief worden voorkomen door gebruik van een laxeremiddel. (77)
- Voor transdermale pleisters is het heel belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de Specifieke Productkenmerken (SPK) te volgen: bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven. (77) De opname van transdermale pleisters kan groter zijn bij toename van de temperatuur (externe hitte, koorts, zware inspanning)(78)). De pleisters mogen niet verknipt worden, tenzij expliciet vermeld wordt in de SPK dat dit toegestaan is. Voor de fentanylpleisters is het mogelijk dat bij magere patiënten de pleister reeds na 48 uur (i.p.v. 72 uur) vervangen moet worden. Bij cachectische patiënten is grote voorzichtigheid geboden. (77)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (77)

## 17 Referenties

1. Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016;65: 1-49.
2. McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
3. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42: 903-17.
4. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society* 2011;16: 337-51.
5. Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment'. Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11: 103.
6. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Shaheed CA, Moseley AM, Lin CC, et al. Comparison of effect sizes between enriched and nonenriched trials of analgesics for chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 2347-55.
7. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2016;176: 958-68.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64: 383-94.
9. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Canadian Medical Association Journal* 2017;189: E659-E66.
10. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. *EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn* 2017.
11. De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. *Huisarts en Wetenschap* 2015 (herziening 2016): <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>.
12. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. *NICE clinical guideline 173* 2013 (updated 2017).
13. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34: 3325-45.
14. Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.
15. KCE - Belgian Healthcare Knowledge Centre. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. 2013.

16. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine* 2015;162: 276-86.
17. Chou R, Deyo RA, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik J, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. . Evidence Report/Technology Assessment No 218 (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No 290-2012-00014-I) AHRQ Publication No 14-E005-EF Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality September 2014.
18. Noble M, Treadwell Jonathan R, Tregear Stephen J, Coates Vivian H, Wiffen Philip J, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
19. Els C, Jackson Tanya D, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi Vernon G, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
20. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18: 216-26.
21. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319: 872-82.
22. Els C, Jackson Tanya D, Kunyk D, Lappi Vernon G, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
23. Thornton JD, Goyat R, Dwibedi N, Kelley GA. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2017;26: 1955-67.
24. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biological psychiatry* 2006;59: 990-6.
25. da Costa Bruno R, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes Anne WS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
26. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
27. Chaparro LE, Furlan Andrea D, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk Dennis C. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
28. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M FR, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. Februari 2016.
29. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2017;166: 480-92.
30. Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis:a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22: 1391-401.

31. Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A Comparison of the Analgesic Efficacy of Tramadol Contramid OAD Versus Placebo in Patients with Pain Due to Osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34: 328-38.
32. Haroutounian S, McNicol Ewan D, Lipman Arthur G. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
33. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
34. Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26: 1505-18.
35. Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain Research and Treatment* 2011;2011: 9.
36. Rauck R, Rapoport R, Thippahawong J. Results of a Double-blind, Placebo-controlled, Fixed-dose Assessment of Once-daily OROS® Hydromorphone ER in Patients with Moderate to Severe Pain Associated with Chronic Osteoarthritis. *Pain Practice* 2013;13: 18-29.
37. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7: 937-46.
38. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11: 1787-804.
39. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *The Journal of Pain* 2008;9: 1144-54.
40. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
41. McNicol Ewan D, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
42. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 2008;12: 804-13.
43. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
44. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
45. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy 2017.
46. Duehmke Rudolf M, Derry S, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
47. Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes care* 2016;39: 1493-500.
48. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

49. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen Philip J, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
50. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper Tess E, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
51. Cooper Tess E, Chen J, Wiffen Philip J, Derry S, Carr Daniel B, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
52. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
53. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 151-62.
54. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37: 2302-9.
55. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell Rae F, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
56. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
57. Straube C, Derry S, Jackson Kenneth C, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
58. Bao Yan J, Hou W, Kong Xiang Y, Yang L, Xia J, Hua Bao J, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
59. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen Philip J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
60. Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, Wiffen Philip J. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
61. Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, Bromham N, Hilgart Jennifer S. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
62. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart Jennifer S. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
63. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell Rae F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
64. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
65. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
66. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
67. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115: 135-42.
68. AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW. Hormone Replacement Therapy and Opioid Tapering for Opioid-Induced Hypogonadism Among Patients with Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2018.
69. Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffecker L, et al. Patient Outcomes in Dose Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Therapy: A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2017;167: 181-91.

70. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgraduate medical journal* 2016.
71. Wersocki E, Bedson J, Chen Y, LeResche L, Dunn KM. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption). *Pain* 2017;158: 8-16.
72. Richardson E, Bedson J, Chen Y, Lacey R, Dunn KM. Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: A matched cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *European journal of pain (London, England)* 2018.
73. Zhao S, Deng T, Luo L, Wang J, Li E, Liu L, et al. Association Between Opioid Use and Risk of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of sexual medicine* 2017;14: 1209-19.
74. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence* 2015;149: 1-9.
75. Cronin-Fenton DP, Heide-Jorgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersen B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* 2015;121: 3507-14.
76. BCFI. Opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016.
77. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018.
78. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference*: Pharmaceutical Press; 2017.
79. BCFI. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016.
80. BCFI. Beperking van het gebruik van codeïne als analgeticum bij kinderen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2013.







Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV