



RIZIV

Consensusvergadering - 5 december 2019

## Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica in de behandeling van 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 niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn**

Literatuuronderzoek:  
syntheserapport

**Consensusvergadering**  
5 december 2019  
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)  
Brussel

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

### **Onderzoekers**

Hoofdonderzoeker:

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Medeonderzoekers:

Abdelbari Baitar, MSc., PHD (BCFI/CBIP)

Griet Goesaert MD (BCFI/CBIP)

### **Leescomité**

Vera Callebaut, MPsych. (UZA)

André Crismer, MD (ULg)

Koen Van Boxem, MD, PHD (ZOL)

Alain Van Meerhaeghe MD, Prof (UMONS)

### **Vertaling**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

# 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 .....	5
2.3.1 <i>Richtlijnen</i> .....	7
2.3.2 <i>Studietypes</i> .....	8
2.3.3 <i>Specifieke zoekcriteria</i> .....	9
2.3.3.1 Populaties .....	9
2.3.3.2 Interventies .....	10
2.3.3.3 Vergelijkingen .....	11
2.3.3.4 Eindpunten .....	11
2.4 ZOEKSTRATEGIE .....	13
2.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	13
2.4.2 <i>Brondocumenten</i> .....	13
2.4.3 <i>Details zoekstrategie</i> .....	14
2.5 SELECTIEPROCEDURE .....	14
2.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	14
2.7 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	18
<b>3 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>19</b>
3.1 OPMERKINGEN VAN HET LEESCOMITÉ .....	19
3.2 SOORTEN CHRONISCHE PIJN .....	20
3.3 STUDIEDUUR .....	20
3.4 POPULATIE .....	20
3.5 INTERVENTIES .....	21
3.6 EINDPUNTEN .....	21
3.6.1 <i>Pijn</i> .....	21
3.6.2 <i>Functioneren en kwaliteit van leven</i> .....	21
3.6.3 <i>Ongewenste effecten</i> .....	22
3.7 ENKELE METHODOLOGISCHE KWESTIES TOEGELICHT .....	22
3.7.1 <i>Meta-analyses</i> .....	22
3.7.2 <i>Statistisch significant versus klinisch relevant</i> .....	23
3.7.3 <i>Primair eindpunt – secundair eindpunt</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 .....	29
4.4 GEÏNCLUDEERDE POPULATIES – INTERVENTIES – BELANGRIJKSTE EINDPUNTEN .....	30
4.5 LEDEN VAN DE ONTWIKKELINGSGROEP – DOELPUBLIJK .....	33
<b>5 AANBEVELINGEN UIT RICHTLIJNEN</b> .....	<b>35</b>

5.1	PARACETAMOL.....	35
5.2	NSAID's .....	36
5.3	ADJUVANTIA.....	37
5.4	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: ZWANGERSCHAP .....	37
5.5	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: ADOLESCENTEN .....	38
5.6	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: RISICO TER HOOGTE VAN DE NIEREN.....	38
5.7	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: RISICO TER HOOGTE VAN DE LEVER .....	39
5.8	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: CARDIOVASCULAIR RISICO.....	40
5.9	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: GASTRO-INTESTINAAL RISICO.....	40
5.10	SPECIFIEKE PATIËTENGROEPEN: OUDEREN.....	41
5.11	TOPISCHE ANALGETICA.....	42
5.12	ALTERNATIEVE GENEESMIDDELEN EN DE ROL VAN OVER THE COUNTER (OTC) GENEESMIDDELEN.....	43
<b>6</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. PARACETAMOL.....</b>	<b>43</b>
6.1	PARACETAMOL VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	43
6.2	PARACETAMOL VERSUS NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS .....	45
6.3	PARACETAMOL VERSUS IBUPROFEN VOOR OSTEOARTRITIS.....	47
6.4	PARACETAMOL VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	47
6.5	PARACETAMOL VERSUS IBUPROFEN VOOR LAGERUGPIJN .....	47
6.6	PARACETAMOL VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	47
6.7	PARACETAMOL VOOR KANKERPIJN.....	48
<b>7</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. NSAID'S .....</b>	<b>49</b>
7.1	NIET-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS.....	49
7.1.1	<i>Diclofenac versus placebo voor osteoarthritis.....</i>	<i>49</i>
7.1.2	<i>Ibuprofen versus placebo voor osteoarthritis.....</i>	<i>50</i>
7.1.3	<i>Naproxen versus placebo voor osteoarthritis.....</i>	<i>52</i>
7.1.4	<i>Nabumeton versus placebo voor osteoarthritis .....</i>	<i>53</i>
7.2	COX-2-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	54
7.2.1	<i>Celecoxib versus placebo.....</i>	<i>54</i>
7.2.2	<i>Etoricoxib versus placebo .....</i>	<i>57</i>
7.3	COX-2-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS NIET-SELECTIEVE NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS.....	58
7.3.1	<i>Celecoxib versus ibuprofen .....</i>	<i>61</i>
7.3.2	<i>Celecoxib versus diclofenac .....</i>	<i>62</i>
7.3.3	<i>Celecoxib versus naproxen .....</i>	<i>65</i>
7.4	ACETYLSALICYLZUUR VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	67
7.5	COX-2-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	68
7.6	NIET-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	69
7.7	COX-2-SELECTIEVE NSAID'S VERSUS NIET-SELECTIEVE NSAID'S VOOR CHRONISCHE LAGERUGPIJN .....	70
7.8	NSAID'S VOOR ISCHIAS .....	70
7.9	NSAID'S VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	70
7.10	NSAID'S VOOR KANKERPIJN .....	71
<b>8</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. ADJUVANTE ANALGETICA.....</b>	<b>72</b>
8.1	DULOXETINE VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	72
8.2	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO VOOR MUSCULOSKELETALE PIJN.....	74
8.3	ANTIDEPRESSIVA VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	75
8.4	TCA'S VERSUS PLACEBO VOOR LAGE RUGPIJN .....	76
8.5	SSRI'S VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	77
8.6	DULOXETINE VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	78

8.7	PREGABALINE VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	81
8.8	GABAPENTINE VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	81
8.9	CARBAMAZEPINE VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN.....	82
8.10	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE NEKPIJN.....	82
8.11	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	83
8.12	NORTRIPTYLINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	85
8.13	DULOXETINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	85
8.14	VENLAFAXINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	89
8.15	DIRECTE VERGELIJKINGEN VAN ANTIDEPRESSIVA VOOR NEUROPATHISCHE PIJN.....	91
8.16	PREGABALINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	93
8.17	GABAPENTINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	104
8.18	CARBAMAZEPINE VERSUS PLACEBO VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	106
8.19	DIRECTE VERGELIJKINGEN VAN ANTI-EPILEPTICA VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	107
8.20	ADJUVANTE ANALGETICA VOOR KANKERPIJN.....	108
<b>9</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. TOPISCHE ANALGETICA .....</b>	<b>109</b>
9.1	TOPISCH DICLOFENAC VERSUS TOPISCH PLACEBO VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN.....	109
9.2	TOPISCH KETOPROFEN VERSUS TOPISCH PLACEBO VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN.....	111
9.3	ANDERE TOPISCHE NSAID'S NAAST DICLOFENAC/KETOPROFEN VERSUS PLACEBO VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN	113
9.4	TOPISCHE NSAID'S VERSUS OM HET EVEN WELK ORAAL NSAID VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN .....	114
9.5	TOPISCHE NSAID'S VERSUS ANDERE TOPISCHE NSAID'S VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN.....	116
9.6	TOPISCHE NSAID'S VERSUS ANDERE TOPISCHE BEHANDELINGEN VOOR CHRONISCHE MUSCULOSKELETALE PIJN.....	116
9.7	DMSO (DIMETHYLSULFOXIDE) VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	116
9.8	TOPISCH CAPSAÏCINE (8%) VERSUS TOPISCH PLACEBO/CONTROLE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN .....	117
9.9	TOPISCH LIDOCAÏNE VERSUS PLACEBO/ACTIEVE CONTROLE VOOR NEUROPATHISCHE PIJN.....	123
9.10	NIET-OPIOÏDE TOPISCHE ANALGETICA VERSUS PLACEBO/TOPISCHE NIET-OPIOÏDE ANALGETICA VOOR CHRONISCHE KANKERPIJN .....	124
<b>10</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. SUPPLEMENTEN .....</b>	<b>125</b>
10.1	CURCUMINOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS.....	125
10.2	CURCUMINOÏDEN VERSUS NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS .....	126
10.3	CURCUMINOÏDEN VERSUS PLACEBO VOOR PIJNLIJKE DIABETISCHE NEUROPATHIE.....	127
10.4	GLUCOSAMINE VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	128
10.5	GLUCOSAMINE VERSUS NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS.....	129
10.6	GLUCOSAMINE VERSUS PLACEBO VOOR LAGERUGPIJN .....	131
10.7	CHONDROÏNE VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	133
10.8	CHONDROÏTINE VERSUS NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS .....	135
10.9	GLUCOSAMINE + CHONDROÏTINE VERSUS PLACEBO VOOR OSTEOARTRITIS .....	138
10.10	GLUCOSAMINE + CHONDROÏTINE VERSUS NSAID'S VOOR OSTEOARTRITIS .....	140
10.11	HYALURONZUUR VOOR CHRONISCHE PIJN .....	142
10.12	TRAUMEEL VOOR CHRONISCHE PIJN.....	142
<b>11</b>	<b>SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK. VEILIGHEID. ....</b>	<b>143</b>
11.1	PARACETAMOL EN RESPIRATOIRE ONGEWENSTE EFFECTEN .....	143
11.2	PARACETAMOL EN ONGEWENSTE EFFECTEN TER HOOGTE VAN DE LEVER.....	144
11.3	NSAID'S EN GASTRO-INTESTINALE ONGEWENSTE EFFECTEN .....	144
11.4	NSAID'S EN ONGEWENSTE EFFECTEN TER HOOGTE VAN DE NIEREN.....	145
11.5	NSAID'S EN CARDIOVASCULAIRE ONGEWENSTE EFFECTEN .....	146
11.6	TOPISCHE NSAID'S VERSUS ORALE NSAID'S .....	146

<b>12</b>	<b>BIJKOMENDE VEILIGHEIDSINFORMATIE UIT ANDERE BRONNEN.....</b>	<b>147</b>
12.1	PARACETAMOL.....	147
12.1.1	<i>Contra-indicaties.....</i>	147
12.1.2	<i>Ongewenste effecten.....</i>	147
12.1.3	<i>Zwangerschap en borstvoeding.....</i>	147
12.1.4	<i>Bijzondere voorzorgen.....</i>	147
12.2	NSAID's.....	148
12.2.1	<i>Contra-indicaties.....</i>	148
12.2.2	<i>Ongewenste effecten.....</i>	148
12.2.3	<i>Zwangerschap en borstvoeding.....</i>	150
12.2.4	<i>Interacties.....</i>	150
12.2.5	<i>Bijzondere voorzorgen.....</i>	150
12.3	ANTIDEPRESSIVA: TCA'S (AMITRIPTYLINE EN NORTRIPTYLINE) EN SNRI'S (VENLAFAXINE, DULOXETINE).....	151
12.3.1.1	Contra-indicaties TCA's.....	151
12.3.1.2	Contra-indicaties SNRI's.....	151
12.3.1.3	Ongewenste effecten antidepressiva: algemeen.....	152
12.3.1.4	Ongewenste effecten TCA's.....	152
12.3.1.5	Zwangerschap en borstvoeding antidepressiva algemeen.....	152
12.3.1.6	Interacties antidepressiva algemeen.....	153
12.3.1.7	Interacties TCA's.....	153
12.3.1.8	Interacties SNRI's.....	153
12.3.1.9	Bijzondere voorzorgen SNRI's.....	153
12.4	ANTI-EPILEPTICA (CARBAMAZEPINE, GABAPENTINE, PREGABALINE).....	154
12.4.1	<i>Contra-indicaties anti-epileptica.....</i>	154
12.4.1.1	Contra-indicaties carbamazepine.....	154
12.4.2	<i>Ongewenste effecten anti-epileptica.....</i>	154
12.4.2.1	Ongewenste effecten anti-epileptica algemeen.....	154
12.4.2.2	Ongewenste effecten carbamazepine.....	154
12.4.2.3	Ongewenste effecten gabapentine.....	154
12.4.2.4	Ongewenste effecten pregabaline.....	154
12.4.3	<i>Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica.....</i>	154
12.4.3.1	Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica algemeen.....	154
12.4.4	<i>Interacties anti-epileptica.....</i>	155
12.4.4.1	Interacties anti-epileptica algemeen.....	155
12.4.4.2	Interacties carbamazepine.....	155
12.4.4.3	Interacties gabapentine.....	155
12.4.4.4	Interacties pregabaline.....	155
12.4.5	<i>Bijzondere voorzorgen anti-epileptica.....</i>	155
12.4.5.1	Bijzondere voorzorgen anti-epileptica algemeen.....	155
12.4.5.2	Bijzondere voorzorgen gabapentine.....	155
12.4.5.3	Bijzondere voorzorgen pregabaline.....	155
12.5	ANDERE GENEESMIDDELEN: ORAAL.....	156
12.5.1	<i>Hyaluronzuur.....</i>	156
12.5.2	<i>Curcumine.....</i>	156
12.5.3	<i>Glucosamine.....</i>	156
12.5.3.1	Contra-indicaties.....	156
12.5.3.2	Ongewenste effecten.....	156
12.5.3.3	Interacties.....	156
12.5.4	<i>Chondroitine.....</i>	156
12.5.5	<i>Traumeel.....</i>	156
12.6	ANDERE TOPISCHE GENEESMIDDELEN.....	156
12.6.1	<i>Capsaïcine.....</i>	156



12.6.1.1	Ongewenste effecten .....	156
12.6.2	<i>Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne</i> .....	156
12.6.2.1	Ongewenste effecten .....	156
12.6.2.2	Zwangerschap en borstvoeding.....	157
12.6.2.3	Bijzondere voorzorgen .....	157
12.6.3	<i>DMSO (dimethylsulfoxide)</i> .....	157
12.7	NSAID'S VOOR TOPISCH GEBRUIK .....	157
12.7.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	157
12.7.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	157
12.7.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	158
<b>13</b>	<b>REFERENTIES</b> .....	<b>159</b>

## 1 Afkortingen

AE: adverse events  
ARR: absolute risk reduction  
BOCF: baseline observation carried forward  
BPI: Brief pain inventory  
CI: confidence interval  
CO: crossover RCT  
DB: double blind  
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  
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  
OL: open label  
PDN: painful diabetic neuropathy  
PG: parallel group  
PGIC: Patient Global Impression of Change  
PHN: postherpetic neuralgia  
PO: primary outcome  
QoL: Quality of life  
RMDQ: Roland Morris Disability Questionnaire  
SAE: severe adverse event  
SB: single blind  
SD: standard deviation

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

SO: secondary outcome

SS: statistically significant

TEAE: treatment-emergent AE

VAS: Visual Analogue Scale

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

## 2 Methodologie

### 2.1 Introductie

Dit systematische literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering “Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn”, die op 5 december 2019 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 ? *(zie vorige consensusvergadering – korte samenvatting)*
2. Wat is de plaats van een behandeling door middel van paracetamol en paracetamol-bevattende associaties in de multimodale behandeling van chronische pijn en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn dat behandeld moet worden?
  - 2a. Wat is de correcte dosering bij de behandeling van chronische pijn en behoeven sommige pijntypes specifieke toedieningsschema's?
  - 2b. Wat zijn de ongewenste effecten van paracetamol bij chronische pijn, zowel op korte termijn als op lange termijn?
3. Wat is de plaats van de verschillende ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur) in de multimodale behandeling van chronische pijn en verschilt deze doeltreffendheid naargelang het type van chronische pijn dat behandeld moet worden?
  - 3a. Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?
  - 3b. Wat is het belang van een correcte dosering voor het klinisch effect en het veiligheidsprofiel?
4. Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende selectieve en niet-selectieve NSAID's bij de behandeling van chronische pijn?
  - 4a. Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?
  - 4b. Wat is het risico van een chronisch off-label gebruik?
5. Wat is de plaats van adjuvantia in de multimodale behandeling van chronische pijn?
  - 5a. Zijn de doeltreffendheid en ongewenste effecten afhankelijk van het te behandelen pijntype?
6. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties (patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of met cardiale insufficiëntie, adolescenten, zwangeren, ouderen, patiënten met psychiatrische comorbiditeit) een bijzondere aandacht bij het gebruik van paracetamol, NSAID's en adjuvantia?
  - 6a. Bestaan er specifieke contra-indicaties?
  - 6b. Moeten bepaalde beschermingsmaatregelen in acht worden genomen (moment van inname, gebruik van PPI's,...)?
7. Wat is de plaats van topicale toediening van analgetica in de multimodale behandeling van chronische pijnsyndromen?

<p><b>7a.</b> Is de doeltreffendheid verschillend naargelang het te behandelen pijntype?</p> <p><b>7b.</b> Wat is het veiligheidsprofiel van topicale behandelingen ten opzichte van systemische behandelingen?</p> <p><b>8.</b> Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?</p> <p><b>8a.</b> Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?</p> <p><b>8b.</b> Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?</p> <p><b>9a.</b> Is er een plaats voor paracetamol en NSAID's in de vrije verkoop?</p> <p><b>9b.</b> Is er een plaats voor magistrale bereidingen?</p> <p><b>9c.</b> Is het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica adequaat?</p> <p><b>9d.</b> Wat is de plaats van vaste of losse associaties van analgetica in de aanpak van chronische pijn?</p> <p><b>9e.</b> Welk farmacologisch advies en opvolging moet door de apotheker verstrekt worden aan de patiënten bij aflevering?</p>
---

Tabel 1

## 2.3 Opdracht van de literatuurgroep

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

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 geselecteerde 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>• De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze discussie is te vinden in hoofdstuk 5.1.</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.</li><li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>observationale studies</b> voor sommige zeldzame veiligheidseindpunten (zie 2.3.3.4). De resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 11. Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</li><li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li></ul>
Vraag 3 en 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.</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 7.</li><li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>observationale studies</b> voor sommige zeldzame veiligheidseindpunten (zie 2.3.3.4). De resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 11. Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor</li></ul>

<p>veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 5.3.</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 8.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</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 5.4 tot 5.10.</li> <li>• Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</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 5.11.</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 9.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>observationale studies</b> voor sommige zeldzame veiligheidseindpunten (zie 2.3.3.4). De resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 11. Er worden ook <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</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 5.12.</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 10.</li> <li>• De literatuurgroep zal aanvullende informatie geven uit <b>bijkomende bronnen</b> (zie 2.3.2) geraadpleegd voor veiligheidseindpunten. De resultaten van de bijkomende bronnen zijn te vinden in hoofdstuk 12.</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 5.12.</li> <li>• Een expert-spreker zal commentaar en aanvullende informatie geven.</li> </ul>

### 2.3.1 Richtlijnen

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

Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2014 komen in aanmerking.

Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die niveaus van evidentie en sterkte van 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". 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 Agree II 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 stemt 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 netwerkmeta-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 geneesmiddelen 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
- Blinding: niet-geblindeerde (open-label) studies zullen niet worden geïncludeerd.
- Duur: Minimumduur van follow-up: 6 weken.
- 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

- Observationele studies werden alleen gezocht op pulmonaire ongewenste effecten van paracetamol
- Prospectieve of retrospectieve **cohort**studies
- Minimum aantal deelnemers: 1000
- Voor andere geselecteerde ongewenste effecten worden enkel **systematische reviews** van observationele studies gezocht.

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

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)
- *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*(1)
- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 39th edition(2)

### **Sommige publicaties worden om praktische redenen uitgesloten:**

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan het 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 ( $\geq 3$  maanden).

Exclusies:

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

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

- Patiënten met een leveraandoening
- Patiënten met een chronische nierziekte
- Patiënten met een hartziekte
- Oudere patiënten
- Adolescenten
- Zwangere patiënten

### 2.3.3.2 Interventies

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

Paracetamol	Paracetamol
NSAID's (oraal)	Acetylsalicylzuur Diclofenac Dexketoprofen Ibuprofen Naproxen Celecoxib Etoricoxib Nabumeton
Antidepressiva	<b>TCA's</b> Amitriptyline Nortriptyline <b>SNRI's</b> Duloxetine Venlafaxine
Anti-epileptica	Carbamazepine Gabapentine Pregabaline
Topische analgetica	Capsaïcine Lidocaïne Prilocaine Tetracaïne DMSO (dimethylsulfoxide) Diclofenac Indometacine Ibuprofen Ketoprofen Piroxicam Etofenamaat Nifluminezuur
Andere  In orale of topische vorm	Curcumine Glucosamine Chondroïtine Hyaluronzuur Traumeel

Worden geëxcludeerd uit het literatuuronderzoek

- Opioiden
- Benzodiazepines
- Cannabinoïden
- Baclofen

- Vaste associaties
- Galenische formuleringen die niet beschikbaar zijn op de Belgische markt.
- Om het even welke niet-orale of niet-topische toedieningsvorm

### 2.3.3.3 *Vergelijkingen*

#### Paracetamol

- versus placebo
- versus NSAID (klasse)
- versus ibuprofen

#### NSAID's

- acetylsalicylzuur versus placebo
- COX-selectieve NSAID's (celecoxib en etoricoxib) versus placebo
- Niet-COX-selectieve NSAID's (groep) versus placebo
- directe vergelijkingen van een COX-selectief NSAID en een niet-COX-selectief NSAID (individuele producten): celecoxib versus ibuprofen, naproxen, diclofenac, nabumeton, dexketoprofen

#### Antidepressiva

- versus placebo
- directe vergelijkingen van amitriptyline, duloxetine, venlafaxine, nortriptyline

#### Anti-epileptica

- versus placebo
- directe vergelijkingen van carbamazepine, gabapentine, pregabaline

#### Topische geneesmiddelen

- versus placebo
- versus orale niet-opioïde analgetica

#### Andere (curcumine, glucosamine, chondroïtine, hyaluronzuur, Traumeel)

- versus placebo
- versus orale of topische niet-opioïde analgetica

### 2.3.3.4 *Eindpunten*

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

<b>Werkzaamheid</b>
Functioneren Pijn Kwaliteit van leven Opioid-sparend effect
<b>Veiligheid</b>
Ongewenste effecten

De volgende veiligheidseindpunten worden gerapporteerd uit systematische reviews van observationele studies en individuele cohortstudies:

Respiratoire eindpunten (enkel paracetamol)

De volgende veiligheidseindpunten worden gerapporteerd uit systematische reviews van observationele studies:

<p>Voor paracetamol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongewenste effecten ter hoogte van de lever</li> </ul> <p>Voor NSAID's:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-intestinale ongewenste effecten</li> <li>• Ongewenste effecten ter hoogte van de nieren</li> <li>• Cardiovasculaire ongewenste effecten</li> </ul> <p>Ongewenste effecten voor topische versus orale NSAID's</p>
--

## 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 geïncorporeerde 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 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 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:

Onderwerp	Brondocument
Paracetamol	Saragiotto 2016(3)
NSAID's	Moore 2015(4)
Antidepressiva	Finnerup 2015(5)
Anti-epileptica	Wiffen 2013(6)
Capsaïcine	Derry 2012(7)
Lidocaïne	Derry 2014(8)
Curcumine	Perkins 2017(9)
Chondroïtine	Singh 2015(10)
Glucosamine	Towheed 2005(11)
Nabumeton Dexketoprofen DMSO Topische NSAID's Traumeel Hyaluronzuur	Er werd geen adequaat brondocument gevonden, search zonder startdatum

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 mei 2019. Indien geen brondocument werd gevonden, werd een search zonder startdatum uitgevoerd.

### 2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in hoofdstuk 18 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 hoofdstuk 19 te vinden.

## 2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Het GRADE-systeem werd gebruikt om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen. 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
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel. Items die door het GRADE-systeem worden beoordeeld

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 uitkomstgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.

### **Selectieve uitkomstrapportering**

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 in de meta-analyse/systematische review werden opgenomen.

### **Toepassing in GRADE:**

Als geoordeeld werd dat één 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 syntheserapport 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:

- (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.
- Een 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:

- Een (korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- Een 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 van dit rapport 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 Opmerkingen van het leescomité

Uit de literatuurstudie blijkt dat in de geselecteerde onderzoeken onvoldoende gegevens aanwezig zijn om passende overwegingen te maken over de rol van niet-opioïde analgetica bij de multimodale behandeling van chronische pijn.

Er is weinig informatie in de richtlijnen over de multidisciplinaire aanpak van chronische pijn in een bio-psycho-sociale context, waar onder andere psychotherapeuten, ergotherapeuten, psychologen, enz. bij betrokken zijn.

Het Leescomité wenst daarom dat de Jury rekening houdt met de volgende opmerkingen:

De risico-batenbalans is op individueel vlak vaak niet gekend. Daarom is een **patiëntgerichte benadering** noodzakelijk, waarbij rekening gehouden wordt met de waarden en prioriteiten van de patiënt, en zowel met verbetering van functie als van pijn. Het risico op ongewenste effecten kan aanvaardbaar zijn als een behandeling de autonomie van een patiënt verhoogt.

Het doel van de behandeling is dus niet altijd om de pijn volledig te doen verdwijnen. Het kan voldoende zijn om deze te verminderen tot een niveau dat **de patiënt in staat stelt om zijn belangrijkste doelen te bereiken**.

De houding en de gedachten van de patiënt ten opzichte van de pijn, de emotionele gevolgen van het leven met pijn, de betekenis van deze gevolgen en de invloed van pijn op zijn sociale relaties, zijn belangrijke factoren om te evalueren bij het voorschrijven van pijnmedicatie.

Psychologische factoren, zoals depressie, angst en *distress*, zijn geassocieerd met pijnintensiteit. Depressie komt veel voor bij chronische pijn. Psychologische factoren kunnen zowel een prognostische als een instandhoudende factor van chronische pijn zijn.

Bovendien wordt pijn vaak beschouwd als een signaal van lichamelijke schade, waardoor patiënten angstig worden. In sommige gevallen kan een verklaring voldoende zijn om de pijn draaglijk te maken.

Daarom is het belangrijk **om vanaf het eerste voorschrift van pijnstillers aandacht te besteden aan de emotionele toestand** van de patiënt. Dit kan een multimodale benadering acceptabeler maken voor de patiënt en helpen voorkomen dat pijn een chronische aandoening wordt.

## 3.2 Soorten chronische pijn

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

**Neuropathische pijn** omvatte voornamelijk pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie.

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

## 3.3 Studieduur

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

Het organiserend comité koos een minimale behandelingsduur van 6 weken als inclusie criterium voor dit literatuuronderzoek. Men zou kunnen aanvoeren dat 6 weken nog steeds vrij kort is om een langetermijnbehandeling te beoordelen.

## 3.4 Populatie

Ernstige comorbide aandoeningen zijn doorgaans een reden voor exclusie in deze studies. De patiënten in de studies zijn gewoonlijk gezonder dan patiënten met dezelfde symptomen in een real-life populatie.

De meeste van de subgroepen waar specifieke aandacht voor gevraagd werd, zoals patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, cardiale morbiditeit, adolescenten, zwangere vrouwen, hoogbejaarden en patiënten met een psychiatrische comorbiditeit, zijn niet geïncludeerd en vaak volledig uit de klinische studies uitgesloten. De resultaten van deze trials kunnen bijgevolg niet naar deze populaties geëxtrapoleerd worden.

In ons onderdeel 'richtlijnen' rapporteren we leeftijdspecifieke aanbevelingen, evenals aanbevelingen voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, voor patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire of gastro-intestinale ongewenste effecten, en voor zwangere vrouwen.

## 3.5 Interventies

Gezien de aanzienlijke hoeveelheid mogelijke niet-opioïde analgetica en soorten chronische pijn heeft het organiserend comité bepaalde geneesmiddelen en vergelijkingen geselecteerd (zie hoofdstuk "Methodologie"). Het is mogelijk dat dit document bepaalde relevante vergelijkingen niet bespreekt.

## 3.6 Eindpunten

### 3.6.1 Pijn

Er was een vrij grote variabiliteit in de rapportering van de eindpunten voor pijn in de trials. Gewoonlijk werd er een VAS-schaal van 0 - 100 mm 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.

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 placeborespons kan vrij hoog zijn in trials die analgetica beoordelen.

### 3.6.2 Functioneren en kwaliteit van leven

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

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.

Het gebrek aan consistentie van deze belangrijke uitkomstvariabele bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten van deze studies in de context van de multimodale benadering van chronische pijn

### 3.6.3 Ongewenste effecten

Het is moeilijk conclusies te trekken uit ongewenste effecten die in RCT's worden gerapporteerd, omdat deze gewoonlijk opgezet zijn op een manier om ongewenste effecten tot een minimum te beperken.

Sommige ongewenste effecten komen zelden voor. Hoe minder frequent ze voorkomen, hoe langer en/of ruimer de studies moeten zijn om een verschil vast te stellen tussen actieve en controlegroep.

Om zeldzame ongewenste effecten vast te stellen, includeerden wij observationele studies (cohortstudies). Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband bewijzen, maar louter een verband tussen de behandeling en een specifiek eindpunt. De kwaliteit van de evidentie in de GRADE-benadering voor observationele studies is standaard LAAG, hoewel upgrading of downgrading volgens bepaalde regels mogelijk is.

De resultaten van observationele studies zijn heel gevoelig voor verborgen bias. De resultaten zijn gewoonlijk statistisch bijgestuurd om voor confounders te corrigeren, maar niet alle mogelijke confounders zijn bekend of gemeten.

In de observationele studies gebruikt om de veiligheid van de analgetica te beoordelen, is de indicatie voor analgetisch gebruik niet altijd chronische pijn. In sommige studies was de indicatie acute pijn, koorts of zelfs kankerpreventie. In heel wat omvangrijke databasestudies was de indicatie niet vermeld en werden alle patiënten die een voorschrift voor het onderzochte analgeticum kregen geïncludeerd. Het is niet duidelijk of de patiënten met chronische pijn een bijkomend risico lopen op ongewenste effecten.

In het hoofdstuk 11 “Aanvullende veiligheidsinformatie van andere bronnen” rapporteren we informatie van BCFI-bronnen en van Martindale (39ste) editie, ter aanvulling van de gerapporteerde informatie in de in ons overzicht opgenomen observationele studies.

## 3.7 Enkele methodologische kwesties toegelicht

### 3.7.1 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 verschillende vormen van neuropathische pijn), verschillende studieduur, 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.

### **3.7.2 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. 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 10 mm op een VAS-schaal van 100 mm 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.

### **3.7.3 Primair eindpunt – secundair eindpunt**

Studies worden rond een primair eindpunt opgezet. Secundaire eindpunten kunnen als ondersteunende evidentie voor het primaire eindpunt worden beschouwd, als het resultaat van het primaire eindpunt statistisch significant is. Bij een groot aantal secundaire eindpunten verhoogt het risico dat sommige secundaire eindpunten vals-positief worden, door toeval. In een trialdesign moet er bijgestuurd worden om rekening te houden met meerdere vergelijkingen (Bonferroni correctie).

In de meeste trials was dit echter niet het geval.



## 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>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> .(12)
<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. (13) Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins. EBM Practice Net groupe de travail réalisation de recommandations de première ligne 2017. (13)
<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). (14)
<b>ASCO 2016</b>	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (15)
<b>DOH_Ireland 2015</b>	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (16)

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 of evidentie ("levels of evidence"), zoals gedefinieerd in elke richtlijn, zijn terug te vinden in onderstaande tabellen.

NHG 2018		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel: Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht van de NHG 2018 richtlijn.

WOREL 2017		
<b>Grades of recommendation:</b>	Sterke aanbeveling ("1")	Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn.
	Recommandation forte («1»)	Si les médecins sont tout-à-fait certains que l'application de la recommandation est davantage positive que négative
	Zwakke aanbeveling ("2")	Als artsen geloven dat voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar, en er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen.

	Recommandation faible («2»)	Si les médecins estiment que les avantages et inconvénients sont (environ) en équilibre ou qu'il existe une incertitude quant à l'importance des avantages et des inconvénients.
	Advies van de richtlijnontwikkelingsgroep ("GPP")	geïnspireerd door de "GPP" ("Good Practice Points") van sommige Engelstalige richtlijnen, zoals SIGN, en die neerkomt op een aanbeveling op basis van de klinische ervaring van de ontwikkelingsgroep en/of als zodanig vermeld in onze geselecteerde richtlijnen.
	Recommandation du groupe de développement (« GPP »)	inspiré des « GPP » (« Good Practice Points ») de certains GPC anglophones dont SIGN, et qui équivaut à une recommandation basée sur l'expérience clinique du groupe de développement et / ou figurant comme tel dans nos GPC de référence.
<b>Levels of evidence</b>	Hoog (A)	verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen
	Élevée (A)	il est très improbable que des travaux de recherche futurs changent notre assurance dans l'estimation de l'effet
	Matig (B)	verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen
	Moyenne (B)	il est probable que des travaux de recherche futurs aient un impact sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et changent l'estimation de l'effet

	Laag en zeer laag (C)	verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker
	Faible et très faible (C)	il est très probable que des travaux de recherche futurs aient un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et changent probablement l'estimation de cet effet, ou toute estimation de l'effet est très incertaine

Tabel: Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht van de WOREL 2017 richtlijn.

NICE 2017		
<b>Grades of recommendation:</b>	The NICE 2017 guideline does not explicitly attribute grades of recommendation. However, evidence statements are provided based on GRADE- tables. The grade of recommendation are expressed in the wording of the recommendation itself (i.e. using words as “offer” or “advise” in strong recommendations and “consider” in weaker recommendations).	
<b>Levels of evidence</b>	High Moderate Low Very Low	According to GRADE (assessment of risk of bias, directness, consistency and precision of the estimates)

Tabel: Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht van de NICE 2017 richtlijn.

ASCO 2016		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong	This indicates that all or almost all fully informed patients would choose the recommended course of action, and indicates to clinicians that the recommendation is appropriate for all or almost all individuals. Strong recommendations represent candidates for quality of care criteria or performance indicators.
	Weak	This indicates that the majority of informed patients would choose the suggested course of action, but an appreciable minority would not. With weak recommendations, clinicians should recognize that different choices will be appropriate for individual patients, and should assist patients to arrive at a decision consistent with their values and preferences. Weak recommendations should not be

		used as a basis for Standards of Practice (other than to mandate shared decision-making).
<b>Levels of evidence</b>	High	According to GRADE (assessment of risk of bias, indirectness, inconsistency, precision and publication bias)
	Moderate	
	Low	
	Very Low	

Tabel: Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht van de ASCO 2016 richtlijn.

<b>DOH_Ireland 2015</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	A	Level 1 studies
	B	Level 2 or 3 studies
	C	Level 4 studies
	D	Level 5 studies or inconsistent or inconclusive studies of any level
<b>Levels of evidence</b>  Based on the CEBM (Centre for Evidence Based Medicine) method of Oxford University	Level 1a	Meta analyses of randomised control trials (RCT)
	Level 1a	At least one RCT
	Level 2a	At least one well designed controlled study without randomisation or systematic review (SR) of cohort studies
	Level 2b	A well designed cohort study
	Level 3	Well designed experimental descriptive studies, such as case control or cross sectional studies
	Level 4	Case series
	Level 5	Expert Committee/Clinical experience

Tabel: Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht van de DOH\_Ireland 2015 richtlijn.

### 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>NHG 2018</b>	7	4	5	5	6	7	6	3	<b>43</b>	<b>77%</b>
<b>WOREL 2017</b>	4	2	3	3	5	5	5	5	<b>32</b>	<b>57 %</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>

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

Onderstaande tabellen tonen de beschouwde populaties, interventies en belangrijkste eindpunten in de geselecteerde richtlijnen.

NHG 2018	
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adults and children with acute pain</li> <li>- Adults with chronic pain, neuropathic pain</li> <li>- Adults with pain in the palliative setting</li> </ul>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medical treatment according to the WHO pain ladder</li> <li>- other treatments: physiotherapy, psychological interventions</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	Not specified

Tabel: Geïnccludeerde populatie, interventie en belangrijkste eindpunten van de NHG 2018 richtlijn.

WOREL 2017	
<b>Population</b>	<p>Deze richtlijn is van toepassing op patiënten met chronische pijn in de eerste lijn, met uitzondering van kinderen, kankerpatiënten of palliatieve patiënten.</p> <p>Deze richtlijn gaat niet in op chronischepijnsyndromen typisch voor een specifieke situatie (zoals postoperatieve pijn) of anatomische plaats (zoals hoofdpijn, chronische nekpijn of het begrip "complex regionaal pijnsyndroom).</p> <p>La population ciblée par ce GPC concerne les patients souffrant de douleur chronique. Sont exclus les patients pédiatriques, cancéreux ou suivis en soins palliatifs.</p> <p>Ce guide n'aborde pas spécifiquement des syndromes douloureux chroniques propres à une situation particulière (comme par exemple les douleurs post-opératoires) ou à une localisation anatomique particulière (comme par exemple les céphalées ou encore les cervicalgies chroniques ou de manière générale la notion de « syndrome régional douloureux complexe »).</p>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-pharmaceutical interventions (physiotherapy, exercise, TENS, low level laser therapy (LLLT))</li> <li>- Psychological interventions (pain education, relaxation, cognitive behavioral therapy, mindfulness)</li> <li>- Alternative treatment (acupuncture, diet therapy)</li> <li>- Pharmaceutical interventions:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol</li> <li>- NSAIDs, topical NSAIDs</li> <li>- Weak opioids (codeine, tramadol)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Strong opioids</li> <li>- Anticonvulsants (gabapentin, pregabalin)</li> <li>- Anti-depressants (amitriptyline, duloxetine)</li> </ul> <p>- Multidisciplinary programs</p>
<b>Outcomes</b>	Exact outcomes were not always clear since this guideline was based on three other selected guidelines and an additional search in the Cochrane library.

Tabel: Geïnccludeerde populatie, interventie en belangrijkste eindpunten van de WOREL 2017 richtlijn.

<b>NICE 2017</b>	
<b>Population</b>	<p>Adults with neuropathic pain in non-specialist settings</p> <p>The guideline decided to categorise neuropathic pain into 3 broad groups: central neuropathic pain, peripheral neuropathic pain, and trigeminal neuralgia. In addition, an overarching analysis was conducted for 'all pain'.</p>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 43 different pharmacological treatment (including opioids) vs placebo</li> <li>- the comparison of the individual pharmacological treatments with each other</li> <li>- combination therapy vs monotherapy or other combination therapy</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<p>Critical outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient-reported global improvement</li> <li>- Patient-reported improvement in daily physical and emotional functioning, including sleep.</li> <li>- Major adverse effects (defined as leading to withdrawal from treatment)</li> </ul> <p>Important outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient-reported pain relief/intensity reduction</li> <li>- Individual adverse effects</li> <li>- Use of rescue medication</li> </ul>

<b>ASCO 2016</b>	
<b>Population</b>	Any adult who has been diagnosed with cancer and is experiencing pain that lasts $\geq 3$ months, irrespective of cause.
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonpharmacological treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>- physical medicine and rehabilitation</li> <li>- integrative and neurostimulatory therapies</li> <li>- Psychological approaches</li> </ul> </li> <li>- Pharmacological treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvant analgesics</li> <li>- Cannabinoids</li> <li>- Opioids</li> </ul> </li> <li>- Risk assessment, mitigation, and universal precautions</li> </ul>



<b>Outcomes</b>	<p>Outcomes for which significant differences were found</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pain rating (intensity/relief)</li> <li>- QoI</li> <li>- Level of function</li> <li>- Opioid or additional analgesic consumption</li> <li>- Adverse events</li> </ul>
-----------------	---

<b>DOH_Ireland 2015</b>	
<b>Population</b>	<p>Adults with cancer pain</p> <p>Patients with non-malignant or chronic non cancer pain and children were excluded.</p>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- for comparisons with opioids see the full guideline</li> <li>- NSAIDs vs other analgesics/placebo</li> <li>- different routes of NSAID administration</li> <li>- NSAID vs NSAID + PPI</li> <li>- topical capsaicin vs control group/placebo</li> <li>- Lidocaine vs other analgesics/placebo</li> <li>- ketamine vs other analgesics/placebo</li> <li>- anticonvulsants vs control group/placebo</li> <li>- antidepressants vs control group/placebo</li> <li>- benzodiazepines vs placebo/alternative analgesics</li> <li>- management of cancer pain in patients with cancer and renal failure vs placebo/control group</li> <li>- management of cancer pain in patients with cancer and hepatic failure vs placebo/control group</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<p>Pain scores</p> <p>Safety</p> <p>Patient preference</p> <p>Dependency</p>

## 4.5 Leden van de ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Onderstaande tabellen tonen de leden van de ontwikkelingsgroep die de richtlijnen opstelden en het doelpubliek voor wie de richtlijnen bestemd zijn.

NHG 2018	
<b>Development group</b>	The guideline development group consisted of primary care physicians, a hospice physician, a palliative care physician, an anaesthesiologist/ pain specialist, a psychologist and a physiotherapist.
<b>Target audience</b>	Primary care

Tabel: Leden van de ontwikkelingsgroep en doelpubliek van de NHG 2018 richtlijn.

WOREL 2017	
<b>Development group</b>	This guideline was developed on behalf of the “Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn”, funded by the “Riziv”. The guideline was validated by the Belgian centre for evidence-based medicine (CEBAM).
<b>Target audience</b>	Care providers in primary care: for example primary care physicians, nurses, physiotherapists, pharmacists, and psychologists.

Tabel: Leden van de ontwikkelingsgroep en doelpubliek van de WOREL 2017 richtlijn.

NICE 2017	
<b>Development group</b>	The guideline development group consisted of an expert group (a psychiatrist, general practitioners, neurologist, a nurse consultants, a pharmacist, etc.), patient and care members, an internal clinical guideline programme technical team (e.g. health economists)
<b>Target audience</b>	Non-specialist setting: i.e. primary and secondary care services that do not provide specialist pain services. Non-specialist settings include general practice, general community care and hospital care.

Tabel: Leden van de ontwikkelingsgroep en doelpubliek van de NICE 2017 richtlijn.

ASCO 2016	
<b>Development group</b>	The ASCO Clinical Practice Guidelines Committee (CPGC) convened an Expert Panel with multidisciplinary representation in medical oncology, radiation oncology, cardiology, exercise physiology, family medicine, cancer prevention, cancer survivorship, patient/advocacy representation, and guideline implementation. The Expert Panel was led by two Co-Chairs who

	had primary responsibility for the development and timely completion of the guideline. For this guideline product, the Co-Chairs selected additional members from the Update Committee to form a Writing Group/Steering Committee to assist in the development and review of the guideline drafts.
<b>Target audience</b>	Health care practitioners who provide care to cancer survivors.

Tabel: Leden van de ontwikkelingsgroep en doelpubliek van de ASCO 2016 richtlijn.

<b>DOH_Ireland 2015</b>	
<b>Development group</b>	The Guideline Development Group (GDG) comprised of core working members who carried out the work involved in developing the guideline. Additional members of the guideline development group, senior multidisciplinary service leads assembled by the National Clinical Programme for Palliative Care and known as the Guideline Steering Group, evaluated the quality of the development process and documentation at key stages of the process.
<b>Target audience</b>	The National Clinical Guideline applies to healthcare professionals involved in the management of cancer pain. This includes Palliative Care staff, Physicians, Surgeons, General Practitioners, Pharmacists and Nursing staff in hospital, hospice and community-based settings. The Guideline will also be of interest to patients with cancer pain and their carers. The National Clinical Guideline does not apply to cancer survivors, to patients who do not have a cancer diagnosis or to other forms of acute or chronic non-malignant pain. The National Clinical Guideline does not apply to children.

Tabel: Leden van de ontwikkelingsgroep en doelpubliek van de DOH\_Ireland 2015 richtlijn.

## 5 Aanbevelingen uit richtlijnen

Formele aanbevelingen, die met sterkte van de aanbeveling of niveau van bewijskracht geleverd worden, zijn **vet** gedrukt.

De NHG 2018 richtlijn gebruikt weliswaar de GRADE-methodologie, maar deelt de aanbevelingen niet expliciet in sterke of zwakke aanbevelingen in. De verwoording van de aanbeveling vertolkt niettemin de sterkte van de aanbeveling. In dit document zijn de aanbevelingen met inbegrip van de aanvullende informatie van de NHG 2018 richtlijn in platte tekst gedrukt.

De NICE 2017 richtlijn gebruikt eveneens de GRADE-methodologie, maar deelt de aanbevelingen niet expliciet in sterke en zwakke aanbevelingen in. De verwoording van de aanbeveling vertolkt de sterkte van de aanbeveling. Er worden echter beknopte aanbevelingen gegeven, die daarom **vet** zijn gedrukt. Aanvullende informatie is in platte tekst gedrukt.

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

De 5 geselecteerde richtlijnen voor dit evidentierapport over chronische pijn hebben alle een verschillende focus.

De WOREL 2017 richtlijn concentreert zich op chronische niet-kankerpijn. De NHG 2018 richtlijn concentreert zich op chronische pijn in het algemeen, zonder kankerpijn uit te sluiten. De NICE 2017 richtlijn concentreert zich specifiek en enkel op neuropathische pijn.

Twee richtlijnen concentreren zich op kankerpatiënten. De ASCO 2016 richtlijn concentreert zich op chronische pijn bij kankerpatiënten, ongeacht de oorzaak, en de DOH\_Ireland 2015 richtlijn concentreert zich op kankergerelateerde pijn.

### 5.1 Paracetamol

De NHG 2018 richtlijn beveelt paracetamol als eerste keuze aan voor milde tot matige pijn. Paracetamol of topische NSAID's krijgen de voorkeur voor chronische pijn door osteoartritis van knie of hand. Paracetamol is niet doeltreffend in neuropathische pijn. De aanbevolen maximale dagdosis bedraagt 4 g voor volwassenen bij gebruik gedurende minder dan één maand of voor een kwaadaardige aandoening, en 2,5 g bij gebruik gedurende meer dan één maand.

The Worel 2017 richtlijn beveelt aan om paracetamol alleen of in combinatie met NSAID's te overwegen voor pijn door osteoartritis. Er wordt een maximale dagdosis van 3 g vermeld.

In de NICE 2017 richtlijn voor neuropathische pijn was paracetamol niet in de aanbevelingen opgenomen.

De ASCO 2016 richtlijn includeert paracetamol als één van de aanbevolen geneesmiddelen om chronische pijn te verlichten en/of het functioneren te verbeteren bij kankeroverlevende patiënten zonder contra-indicaties.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt paracetamol aan voor milde tot matige kankerpijn overeenkomstig de WGO analgetische trapladder. De toevoeging van paracetamol aan hoge doses van trap 3 opioïden is niet aanbevolen.

## 5.2 NSAID's

- Elke richtlijn die NSAID's omvat, waarschuwt voor het geassocieerde risico van gastro-intestinale, cardiovasculaire, renale ongewenste effecten, en mogelijke interacties met talrijke bekende geneesmiddelen. De selectie van een NSAID moet steunen op de kenmerken van de patiënt.

- De **laagste doeltreffende dosis van NSAID's** zou **gedurende de kortst mogelijke termijn** gebruikt moeten worden om de symptomen onder controle te houden (NHG 2018, Worel 2017, DOH\_Ireland 2015).

- De NHG 2018 richtlijn beveelt het gebruik van NSAID's aan wanneer paracetamol ondoeltreffend is.

- Topische NSAID's worden aanbevolen boven orale NSAID's omwille van de ongewenste effecten.

- Voor orale NSAID's kies naproxen, ibuprofen, diclofenac volgens de kenmerken van de patiënt

- Naproxen: laagste cardiovasculaire risico en hoogste gastro-intestinale risico

- Diclofenac: laagste gastro-intestinale risico en hoogste cardiovasculaire risico

- COX-2-selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen omwille van het verhoogde cardiovasculaire risico.

- Algemeen zijn NSAID's niet aanbevolen voor kwetsbare patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale, cardiovasculaire of renale ongewenste effecten.

- NSAID's zijn niet doeltreffend voor neuropathische pijn.

- De Worel 2017 richtlijn beveelt NSAID's aan voor de behandeling van chronische **lagerugpijn**.

- De ASCO 2016 richtlijn vermeldt NSAID's als één van de geneesmiddelen die voorgeschreven kunnen worden om chronische pijn te verlichten en/of het functioneren te verbeteren bij **kankeroverlevende patiënten**.

- De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt aan om NSAID's te overwegen voor **kankerpijn**, zowel alleen als in combinatie met trap 3 opioïden overeenkomstig de WGO analgetische trapladder.

-De richtlijn verwijst naar de mogelijkheid om het opioïdgebruik te beperken bij de combinatie van NSAID's met trap 3 opioïden.

- Bij alle NSAID-gebruikers is er een verhoogd cardiovasculair risico, vooral bij het chronisch gebruik van hoge doses NSAID's. Dit risico treedt op met COX-2-selectieve inhibitoren, diclofenac in hoge dosis en ibuprofen in hoge dosis (>1200 mg per dag).

- Naproxen gaat mogelijk niet gepaard met dergelijk cardiovasculair risico.

- COX-2-selectieve inhibitoren houden een lager gastro-intestinaal risico in dan traditionele NSAID's. Dit voordeel vermindert evenwel door de gelijktijdige toediening van aspirine in lage dosis.
- Ibuprofen in lage dosis (<1200mg per dag) vertoont het laagste gastro-intestinale risico vergeleken met andere traditionele NSAID's zoals diclofenac en naproxen.

### 5.3 Adjuvantia

De NHG 2018 richtlijn beveelt een tricyclisch antidepressivum (TCA) aan als eerste keuze voor neuropathische pijn, met amitriptyline als meest bestudeerd geneesmiddel. Nortriptyline krijgt de voorkeur voor ouderen omwille van minder centrale anticholinerge ongewenste effecten. Indien TCA's onvoldoende zijn of in geval van ongewenste effecten of cardiovasculaire contra-indicaties voor TCA's, overweeg het gebruik van gabapentine. Indien gabapentine nog steeds onvoldoende is of in geval van ongewenste effecten, overweeg pregabaline of duloxetine. Een combinatie van geneesmiddelen met verschillend werkingsmechanisme kan worden overwogen in geval van onvoldoende pijnverlichting met monotherapie.

De Worel 2017 richtlijn beveelt amitriptyline aan voor neuropathische pijn. Duloxetine is een mogelijke keuze voor diabetische neuropathische pijn. Gabapentine kan worden overwogen voor neuropathische pijn, pregabaline kan worden overwogen wanneer de farmacologische behandeling van eerste keuze faalt.

De NICE 2017 richtlijn beveelt de keuze van amitriptyline, duloxetine, gabapentine of pregabaline aan als initiële behandeling voor neuropathische pijn. Bij gebrek aan doeltreffendheid of tolerantie kunnen de geneesmiddelen onderling geswitcht worden. Nortriptyline wordt in deze richtlijn niet langer aanbevolen.

De ASCO 2016 richtlijn beveelt aan dat geselecteerde antidepressiva (bv. duloxetine) en geselecteerde anti-epileptica (bv. gabapentine en pregabaline) voorgeschreven mogen worden bij neuropathische pijnnaandoeningen en chronische veralgemeende pijn bij kankeroverlevende patiënten.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt aan om antidepressiva (bv. amitriptyline, venlafaxine, duloxetine) en anti-epileptica (bv. gabapentine, pregabaline) te overwegen voor kankergerelateerde neuropathische pijn met nauwgezette monitoring van de ongewenste effecten.

Carbamazepine is aanbevolen voor trigeminusneuralgie (NHG 2018, NICE 2017).

### 5.4 Specifieke patiëntengroepen: Zwangerschap

#### **Paracetamol**

De geselecteerde richtlijnen vermelden geen specifieke aanbevelingen.

### **NSAID's**

NHG 2018: Gebruik NSAID's alleen sporadisch en alleen in het eerste trimester. Ibuprofen en diclofenac mogen tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

WOREL 2017: NSAID's, onder andere topische NSAID's, zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

### **Adjuvantia**

De NICE 2017 richtlijn voerde in 2018 en 2019 een update uit in verband met valproaat tijdens de zwangerschap en het risico op misvormingen en ontwikkelingsstoornissen bij baby's.

De andere geselecteerde richtlijnen vermelden geen aanbevelingen. Toch is bekend dat heel wat anti-epileptica een teratogeen risico inhouden. Voor meer informatie, zie het hoofdstuk over "Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen"

## **5.5 Specifieke patiëntengroepen: adolescenten**

De NHG 2018 richtlijn geeft doseringsaanbevelingen voor paracetamol bij kinderen, met inbegrip van jongeren tussen 12 en 18 jaar.

De NHG 2018 richtlijn beveelt ibuprofen aan wanneer NSAID's geïndiceerd zijn voor kinderen, met inbegrip van jongeren tussen 12 en 18 jaar. Een lagere dosis ibuprofen is aanbevolen bij kinderen, met inbegrip van jongeren tussen 12 en 18 jaar.

De andere geselecteerde richtlijnen vermelden geen andere aanbevelingen over het gebruik van paracetamol, NSAID's en adjuvantia bij adolescenten.

## **5.6 Specifieke patiëntengroepen: risico ter hoogte van de nieren**

### **Paracetamol**

Twee richtlijnen vermelden dat er geen dosisaanpassing nodig is in geval van chronische nierziekte. (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

### **NSAID's**

De NHG 2018 richtlijn beveelt aan om NSAID's te vermijden in geval van:

- verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - concomitante geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen (bv. diuretica of RAS-inhibitoren)
  - concomitante geneesmiddelen die het risico op nefrotoxiciteit verhogen (ciclosporine en tacrolimus)
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) is een absolute contra-indicatie.

De WOREL 2017 richtlijn verwijst globaal naar het risico op interacties tussen NSAID's en andere geneesmiddelen en het geassocieerde verhoogde risico op ongewenste effecten, met inbegrip van nierinsufficiëntie.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn vermeldt dat NSAID's nierfalen kunnen veroorzaken of verergeren. Zij moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een hoog risico op ontwikkeling van verminderde nierfunctie of patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotoxische geneesmiddelen nemen. De doses moeten zo laag mogelijk worden gehouden, met aangepaste monitoring van de nierfunctie.

Twee richtlijnen vermelden monitoring van de nierfunctie bij gebruik van NSAID's (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

### **Adjuvantia**

De NHG 2018 richtlijn geeft aanbevelingen voor dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie voor carbamazepine, gabapentine en pregabaline.

De Worel 2017 richtlijn spoort aan tot voorzichtigheid met gabapentine en pregabaline bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn vermeldt zonder verdere details dat dosisaanpassing nodig kan zijn voor adjuvante analgetica bij patiënten met verminderde nierfunctie.

## **5.7 Specifieke patiëntengroepen: risico ter hoogte van de lever**

### **Paracetamol**

De NHG 2018 richtlijn vermeldt dat de aanbevolen dosering voor paracetamol bij patiënten met risicofactoren voor leverschade 2 g is (1,5 g in geval van meerdere risicofactoren).

De WOREL 2017 richtlijn beveelt aan om 3 g/24 u niet te overschrijden bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn vermeldt dat paracetamol veilig gebruikt kan worden in de aanbevolen doses bij patiënten met een leveraandoening en (vergeleken met NSAID's) de voorkeur krijgt als zwakwerkend analgeticum. Voor deze populatie wordt een maximumdosis van 2 g vermeld voor volwassenen.

### **NSAID's**

De NHG 2018 richtlijn vermeldt dat NSAID's vermeden moeten worden bij patiënten met verminderde leverfunctie.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn stelt dat levertoxiciteit beschouwd wordt als een klasse-effect van de NSAID's en dat er beperkte evidentie is voor hun gebruik bij een verminderde leverfunctie.



### **Adjuvantia**

De NHG 2018 richtlijn stelt dat TCA's vermeden moeten worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

## **5.8 Specifieke patiëntengroepen: cardiovasculair risico**

### **Paracetamol**

Er worden geen specifieke aanbevelingen verstrekt.

### **NSAID's**

De NHG 2018 richtlijn beveelt aan om NSAID's te vermijden bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico (hypertensie, hartfalen, atherosclerose). Het risico op veneuze trombo-embolische events is verhoogd op dosisafhankelijke wijze en ook bij kortstondig gebruik. NSAID's zijn niet aanbevolen bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen.

The WOREL 2017 richtlijn verwijst naar het verhoogde cardiovasculaire risico (myocardinfarct, coronaire hartziekte) en vermeldt dat alle NSAID's gepaard gaan met een verhoogd risico op hartfalen.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn verwijst naar een verhoogd cardiovasculair risico bij alle NSAID-gebruikers, ongeacht het aanvankelijke cardiovasculaire risico, vooral in geval van chronisch gebruik van hoge doses NSAID's. Naproxen gaat mogelijk niet gepaard met dit cardiovasculaire risico.

Voor meer informatie over de keuze van NSAID's met het laagste cardiovasculaire risico, zie "5.2 NSAID's".

### **Adjuvantia**

NHG 2018 vermeldt dat tricyclische antidepressiva gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een recent myocardinfarct en hartritmestoornissen. Vermijd deze geneesmiddelen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (bv. hartfalen). De richtlijn vermeldt om een ECG te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire ongewenste effecten alvorens een behandeling met deze geneesmiddelen op te starten.

De WOREL 2017 richtlijn vermeldt eveneens significante hartritmestoornissen en hartgeleidingsstoornissen als contra-indicatie voor amitriptyline.

## **5.9 Specifieke patiëntengroepen: gastro-intestinaal risico**

### **Paracetamol**

Er worden geen specifieke aanbevelingen verstrekt.

## NSAID's

De NHG 2018 richtlijn beveelt aan om NSAID's te vermijden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico. NSAID's zijn niet aanbevolen bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen.

COX-2-selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen. De toevoeging van PPI's aan traditionele NSAID's is aanbevolen bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico.

Vermijd NSAID's in combinatie met geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus (bv. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, glucocorticoïden, SSRI's, spironolacton). Indien NSAID's nodig zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus, kies dan diclofenac of ibuprofen (beide + PPI).

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt een dubbele dosis H2-antihistaminica of een PPI aan bij patiënten die NSAID's nemen en een hoog risico op gastro-intestinale complicaties lopen. Bij de patiënten in deze categorie kan ook een COX-2 inhibitor overwogen worden, afhankelijk van hun cardiovasculair risicofactorprofiel.

Gastro-intestinale risicofactoren?

- Afwezig: traditioneel NSAID
- Aanwezig: traditioneel NSAID + PPI of COX-2 inhibitor

Voor meer informatie over de selectie van NSAID's met het laagste gastro-intestinale risico, zie "5.2 NSAID's".

## Adjuvantia

De WOREL 2017 beveelt aan om voorzichtig te zijn met het gebruik van amitriptyline bij patiënten met chronische constipatie.

## 5.10 Specifieke patiëntengroepen: ouderen

### Paracetamol

De NHG 2018 richtlijn beveelt paracetamol als eerste keuze aan voor de behandeling van chronische pijn, vooral bij ouderen die een verhoogd risico lopen op ongewenste effecten van andere analgetica zoals NSAID's. De aanbevolen dosis voor ouderen is 2 g (1,5 g indien meerdere risicofactoren voor leverschade aanwezig zijn).

### NSAID's

De NHG richtlijn beveelt geen orale NSAID's aan bij kwetsbare ouderen. Gezien hun veiliger toxiciteitsprofiel kunnen topische NSAID's ook gebruikt worden bij ouderen met een verminderde nierfunctie of hartfalen.

### Adjuvantia

De NHG 2018 richtlijn beveelt nortriptyline aan voor neuropathische pijn bij ouderen omwille van minder centrale anticholinerge ongewenste effecten, vergeleken met amitriptyline (aanbevolen bij volwassenen). Bij ouderen moeten dosisaanpassingen van adjuvantia overwogen worden.

## 5.11 Topische analgetica

### Topische NSAID's

De NHG 2018 richtlijn beveelt paracetamol of topische NSAID's aan voor chronische pijn door **osteoartritis** van knie en hand. Topische NSAID's zijn aanbevolen boven orale NSAID's gezien de systemische ongewenste effecten, vooral bij ouderen. Diclofenac gel 1%-3% of ibuprofen gel 5% is aanbevolen voor **gelokaliseerde spier- of gewrichtspijn**. Topische NSAID's gaan minder gepaard met systemische ongewenste effecten. De combinatie van topische NSAID's en paracetamol is een optie.

De WOREL 2017 richtlijn beveelt aan om topische NSAID's te overwegen voor chronische **musculoskeletale pijn**, vooral bij patiënten die geen orale NSAID's verdragen. Fotosensitiviteitsreacties zijn mogelijk, vooral met ketoprofen. Vergeleken met orale NSAID's worden minder gastro-intestinale ongewenste effecten waargenomen.

De ASCO 2016 richtlijn beveelt aan om topische NSAID's te overwegen voor de aanpak van chronische pijn.

### Capsaïcine

De NHG 2018 richtlijn beveelt capsaïcine niet aan voor **neuropathische pijn** in de eerstelijnssetting omwille van mogelijke (ernstige) ongewenste effecten (pijnlijke huidreacties).

De NICE 2017 richtlijn beveelt aan om capsaïcine **crème** te overwegen bij mensen met gelokaliseerde **neuropathische pijn** die orale behandelingen wensen te vermijden of niet kunnen verdragen. De capsaïcine **pleister** is niet aanbevolen in de niet-specialistische setting.

De ASCO 2016 richtlijn vat de beschikbare evidentie voor topisch capsaïcine(8%) samen, maar geeft geen specifieke aanbeveling en verwijst ook naar de frequente gelokaliseerde huidreacties.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn beveelt topisch capsaïcine niet aan voor de behandeling van **kankerpijn** gezien het gebrek aan beschikbare evidentie voor deze indicatie. Het middel kan enige mate van verlichting bieden in **niet-kankergerelateerde neuropathische pijn** en kan daarom als waardevolle optie als bijkomende behandeling worden overwogen.

### Lidocaïne

De NHG 2018 richtlijn vermeldt dat het gebruik van lidocaïne 5% overwogen kan worden voor neuropathische pijn, vooral voor **postherpetische neuralgie**.

De ASCO 2016 richtlijn beveelt aan om lokale anesthetica te overwegen voor de aanpak van chronische pijn.

De DOH\_Ireland 2015 richtlijn vermeldt dat er beperkte evidentie is om het gebruik van topische lidocaïne pleister te ondersteunen bij **kankerpijn**. Er is enige evidentie in geval van **postherpetische neuralgie en andere goedaardige neuropathische aandoeningen**.

### **Andere topische analgetica**

Naast NSAID's en lokale anesthetica beveelt de ASCO 2016 richtlijn aan om samengestelde crèmes/gels die baclofen, amitriptyline en ketamine bevatten te overwegen voor de aanpak van chronische pijn.

## **5.12 Alternatieve geneesmiddelen en de rol van Over The Counter (OTC) geneesmiddelen**

De NHG 2018 richtlijn wijst erop dat OTC NSAID's frequent gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal of cardiovasculair risico of die anticoagulantia nemen. De richtlijn benadrukt de rol van de eerstelijnsarts om hiervan op de hoogte te zijn en om deze patiënten in te lichten over de NSAID-gerelateerde risico's.

De WOREL 2017 richtlijn neemt geen voedingssupplementen op in de aanbevelingen voor de behandeling van chronische pijn omwille van het gebrek aan evidentie.

De ASCO 2016 richtlijn vermeldt dat de doeltreffendheid van verscheidene nutraceuticals en fytotherapeutica op de markt gebracht als aanvullende of alternatieve geneesmiddelen en hun langetermijndoeltreffendheid op chronische pijn niet zijn aangetoond.

## **6 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. Paracetamol**

### **6.1 Paracetamol versus placebo voor osteoartritis**

Een Cochrane Review door Towheed 2006 zocht naar alle trials die paracetamol met placebo vergelijken voor osteoartritis (om het even welk gewricht). De resultaten zijn te vinden in de aanvullende tabellen. Er werden alleen studies over osteoartritis van knie of heup gevonden.

Aangezien een meer recente Cochrane Review door Leopoldino 2019 meer up-to-date resultaten voor osteoartritis van knie of heup includeert, rapporteren we enkel de samenvatting van de resultaten van Leopoldino 2019 (zie hieronder).

<b>Paracetamol vs placebo for osteoarthritis of the knee or hip</b>			
Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019(17), containing: Altman 2007(18), Amadio 1983(19), Case 2003(20), Golden 2004(21), Herrero-Beaumont 2007(22), Miceli-Richard 2004(23), Pincus a 2004(24), Pincus b 2004(24), Prior 2014(25), Zoppi 1995(26)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean change in pain</b> (0-100 scale) Short term , where 0 = no pain	2355 (7 studies) 6w-6m	<b>MD -3.23 (-5.43 to -1.02)</b> <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Physical function</b> (WOMAC function 0- 100), 0 = better function	2354 (7 studies) 6w-6m	<b>MD -2.92 (-4.89 to -0.95)</b> <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Total number of patients with adverse event</b>	3252 (8 studies) 7d-12w	RR 1.01 (0.92 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b> 24 weeks	3023 (7 studies) 7d-6m	RR 1.19 (0.91 to 1.55) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 CI includes possible harm
<b>Abnormal liver function tests</b>	1237 (3 studies) 12 weeks – 6 months	<b>RR 3.79 (1.94 to 7.39)</b> <b>SS</b> <b>More abnormal liver test results with paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze Cochrane Review door Leopoldino 2019 includeerde alle studies die paracetamol met placebo vergeleken bij patiënten met osteoartritis van knie of heup. Paracetamol werd in de studies gebruikt in

de dosis van 3 of 4 gram per dag. De studieduur voor deze vergelijking varieerde van 7 dagen tot 6 maanden.

Ons vertrouwen in de resultaten is beperkt omwille van de volgende methodologische problemen: onduidelijke randomisatie en "allocation concealment" in vele studies en onduidelijk of hoog biasrisico door onvolledige uitkomstgegevens.

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling van paracetamol tot een **grotere gemiddelde afname in pijnscore** vergeleken met behandeling met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met paracetamol tot een **grotere afname in de WOMAC fysiek functioneren schaal** vergeleken met behandeling met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup werd **geen verschil in totaal aantal patiënten met ongewenste effecten** waargenomen tussen behandeling met paracetamol en behandeling met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met paracetamol **niet** tot een statistisch significant **hoger uitvalspercentage omwille van ongewenste effecten** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met paracetamol tot **meer abnormale levertestresultaten** vergeleken met behandeling met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

## 6.2 Paracetamol versus NSAID's voor osteoartritis

<b>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib and naproxen ) versus paracetamol</b>			
Bibliography: Cochrane Towheed 2006(27), containing: Bradley 1991a(28), Bradley 1991b(28), Boureau 2004(29), Case 2003(20), Geba 2002a(30), Geba 2002b(30), Geba 2002 c(30), Golden 2004(21), Pincus 2001(31), Pincus a 2004(24), Pincus b 2004(24), Schnitzer 2005a(32), Shen 2004(33), Williams 1993(34)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Overall pain (multiple methods)</b>	2358 (8 studies) 7d-6w	<b>SMD -0.25 [-0.33, -0.17] SS in favour of NSAID</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency:ok Directness:-1 short duration

			Imprecision:ok
<b>WOMAC function</b>	832 (2 studies) 6-12w	<b>SMD -0.25 [-0.40, -0.11]</b> <b>SS in favour of NSAID</b>  But NS for some other function scores	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 quality problems Consistency: ok Directness:-1 low number of trials reported this outcome Imprecision: ok
<b>Total number of patients with any adverse event</b>	3168 (7 studies) 7d-6w	RR 1.01 [0.92, 1.11] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency:pk Directness: -1 short study duration Imprecision:ok
<b>GI adverse events</b>	4205 (13 studies) 7d-2y	traditional NSAID <b>RR 1.47 [ 1.08, 2.00 ]</b> <b>SS more GI adverse events with traditional NSAID</b> <b>NNH 12</b>  Coxibs 0.98 [ 0.80, 1.20 ] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency: ok Directness:-1 study duration Imprecision:ok

Deze Cochrane Review zocht naar alle studies die paracetamol met NSAID's vergeleken voor osteoartritis (om het even welk gewricht). Er werden alleen studies over osteoartritis van knie of heup gevonden. De in deze vergelijking geïnccludeerde NSAID's zijn ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib en naproxen. Paracetamol werd in de studies gewoonlijk gebruikt in de dosis van 4 gram per dag. De studieduur varieerde van 4 weken tot 2 jaar. De mediane duur bedroeg 6 weken.

De kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies vond de "allocation concealment" in de meeste geïnccludeerde studies onduidelijk. De korte studieduur in sommige studies is eveneens een beperkende factor voor de interpretatie van de evidentie.

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met NSAID's tot een **lagere algemene pijnscore** vergeleken met behandeling met paracetamol.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met NSAID's tot een **lagere WOMAC functioneren score** vergeleken met behandeling met paracetamol.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup werd **geen verschil in total aantal patiënten met ongewenste effecten** waargenomen tussen behandeling met NSAID's en behandeling met paracetamol.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup leidde behandeling met traditionele NSAID's tot een **hoger percentage gastro-intestinale ongewenste effecten** vergeleken met behandeling met paracetamol. Er werd geen verschil in gastro-intestinale ongewenste effecten gezien voor coxibs vergeleken met paracetamol.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

### 6.3 Paracetamol versus ibuprofen voor osteoartritis

De Cochrane Review door Towheed 2006(27) vond 3 RCT's die paracetamol met ibuprofen vergeleken voor osteoartritis. De studieduur van deze drie trials bedroeg minder dan 6 weken en één werd enkel als een abstract gepubliceerd.

1 systematische review en meta-analyse (Da Costa 2016 (35)) vond 2 RCT's voor deze vergelijking. 1 RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria, de andere voerde geen statistische analyse uit voor deze vergelijking. Meer details zijn in de aanvullende tabellen te vinden.

### 6.4 Paracetamol versus placebo voor lagerugpijn

Een Cochrane Review door Saragiotto 2016 (3) vond slechts 1 studie die paracetamol met placebo vergeleek voor chronische lagerugpijn. Deze studie werd later ingetrokken omdat één van de auteurs "niet had ingestemd met de indiening en de publicatie van de studie". Daarom konden we geen studies includeren voor deze vergelijking.

### 6.5 Paracetamol versus ibuprofen voor lagerugpijn

Een systematische review door Chou 2016 (36) vond geen RCT's die paracetamol met ibuprofen vergeleken voor lagerugpijn.

### 6.6 Paracetamol voor neuropathische pijn

Een Cochrane Review door Wiffen 2016 (37) vond geen studies die aan onze inclusiecriteria voldeden.



## 6.7 Paracetamol voor kankerpijn

Een Cochrane Review door Wiffen 2017 (38) vond 3 trials die paracetamol voor kankerpijn onderzochten. Geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria, omwille van hun korte studieduur.

## 7 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. NSAID's

### 7.1 Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis

#### 7.1.1 Diclofenac versus placebo voor osteoartritis

<b>diclofenac vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Systematic review Jevsevar 2018(39), containing: Gibofsky 2014(40), Sandelin 1997(41), Sangdee 2002(42), Simon 2009(43), Dickson 2001(44), McKenna 2001(45)  Systematic review da Costa 2016(46), containing Bocanegra 1998(47), Yocum 2000(48)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	758 (4 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.41 (-0.63 to -0.19)</b>  <b>SS in favour of diclofenac</b>  $I^2 = 27.9\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs short duration, 2 RCTs high attrition; unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	911 (4 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.92 (-1.3 to -0.54)</b>  <b>SS in favour of diclofenac</b>  $I^2 = 29.3\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 2 RCTs unclear randomisation, 1 w unclear allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die specifieke behandelingen bestudeerden bij patiënten met osteoartritis van de knie. Deze behandelingen waren: intra-articulair hyaluronzuur, IA corticosteroïden, IA PRP, IA placebo, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib en oraal placebo.

Er werden 6 RCT's gevonden die diclofenac met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken.

Two RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (duur). Eén RCT had een onduidelijke "allocation concealment", twee hadden een onduidelijke randomisatie, vier hadden een hoge uitval.

Een andere systematische review zocht naar RCT's over NSAID's bij patiënten met osteoartritis van knie of heup. Dit was een netwerkmeta-analyse die de resultaten van de directe vergelijkingen niet poolde. Er werden twee bijkomende RCT's gevonden, met een studieduur tussen 6 en 12 weken. De resultaten waren vergelijkbaar met die van de hierboven gerapporteerde meta-analyse.

Twee van de RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment", twee hadden een onduidelijke blinding van de beoordelaars en één had een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met diclofenac leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met diclofenac leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.2 Ibuprofen versus placebo voor osteoartritis

<b>ibuprofen vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography:			
Systematic review Jevsevar 2018(39), containing: Davies 1999(49), Puopolo 2007(50)			
Systematic review da Costa 2016(46) , containing: Day 2000(51), Hawkey 2000(52), Saag 2000(53), Wiesenhutter 2005(54)			
Additional RCT: Gordo 2017 (55)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	424 (2 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.43 (-0.66 to -0.21)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Function</b>	424 (2 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.78 (-1.38 to -0.18)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
-----------------	----------------------------------	---	--

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die specifieke behandelingen bestudeerden bij patiënten met osteoarthritis van de knie. Deze behandelingen waren: intra-articulair hyaluronzuur, IA corticosteroiden, IA PRP, IA placebo, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib en oraal placebo.

Er werden twee RCT's gevonden die ibuprofen met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken.

Eén RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur). De andere RCT had een hoge uitval.

Een andere systematische review zocht naar RCT's over NSAID's bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup. Dit was een netwerkmeta-analyse die de resultaten van de directe vergelijkingen niet poolde. Er werden vier bijkomende RCT's gevonden, met een studieduur tussen 6 en 24 weken. De resultaten waren vergelijkbaar met die van de hierboven gerapporteerde meta-analyse. Het primaire eindpunt van één van de RCT's was ulcera in week 12; er werden significant meer ulcera ontdekt bij behandeling met ibuprofen vergeleken met placebo.

Drie van de vier RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en alle vier hadden een hoger risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Uiteindelijk hebben we door ons literatuuronderzoek één aanvullende RCT gevonden. Deze trial van 6 weken vond geen statistisch significant verschil in pijnverlichting tussen ibuprofen en placebo. Ze had een onduidelijke "allocation concealment" en een hoge uitval.

De methodologische problemen van deze trials konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met ibuprofen leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met ibuprofen leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.3 Naproxen versus placebo voor osteoarthritis

<b>naproxen vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography:			
Systematic review Jevsevar 2018(39), containing: Essex 2014(56), Hochberg 2011 a(57), Hochberg 2011 b(57), Schnitzer 2010(58), Schnitzer 2011(59), Svensson 2006(60)			
Systematic review da Costa 2016(46), containing Baerwald 2010(61), Bensen 1999(62), Essex 2012a(63), Lohmander 2005(64), Makarowski 2002(65), Reginster 2007(66), Schnitzer 2005(67)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	2122 (6 studies) 6-53 weeks	<b>ES -0.38 (-0.47 to -0.30)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  $I^2 = 3.9\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear rando and allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	2122 (6 studies) 6-53 weeks	<b>S -1.27 (-1.51 to -1.03)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear rando and allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die specifieke behandelingen bestudeerden bij patiënten met osteoarthritis van de knie. Deze behandelingen waren: intra-articulair hyaluronzuur, IA corticosteroïden, IA PRP, IA placebo, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib en oraal placebo.

Er werden twee RCT's gevonden die naproxen met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 6 tot 53 weken.

Twee RCT's hadden een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment". Drie RCT's hadden een hoge uitval.

Een andere systematische review zocht naar RCT's over NSAID's bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup. Dit was een netwerkmeta-analyse die de resultaten van de directe vergelijkingen niet poolde. Er werden zes bijkomende RCT's gevonden, met een studieduur tussen 6 en 15 weken. De resultaten waren vergelijkbaar met die van de hierboven gerapporteerde meta-analyse hoewel de pijnverlichting in twee studies niet de statistische significantie bereikte vergeleken met placebo.

De zes RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en vier hadden een hoger risico op onvolledige uitkomstgegevens. In vier studies was het onduidelijk hoe de beoordelaar geblindeerd werd voor de interventie.

De methodologische problemen van deze trials konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met naproxen leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met naproxen leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 7.1.4 Nabumeton versus placebo voor osteoarthritis

##### Nabumetone vs placebo for osteoarthritis

We vonden vier RCT's die nabumeton met placebo vergeleken voor osteoarthritis: Blechman 1987(68), Weaver 1995(69), Makarowski 1996(70), and Kivitz 2004(71).

Alle studies hadden een duur van 6 weken.

3 trials onderzochten nabumeton 1000 mg/dag, en één studie onderzocht nabumeton in een hogere dosis dan aanbevolen, namelijk 1500 mg/dag.

De pijn werd op verschillende manieren beoordeeld (beoordeling door de patiënt van de pijnintensiteit ten gevolge van OA, kniepijn met gewichtsbelasting, kniepijn in beweging) en de meeste studies gaven geen kwantitatieve gegevens voor deze resultaten. Hierdoor is het een uitdaging om de klinische relevantie van de resultaten samen te vatten en te beoordelen.

Onduidelijke rapportering van randomisatie en "allocation concealment" en problemen met selectieve rapportering konden tot bias leiden en beperken verder ons vertrouwen in de resultaten.

In alle studies op één na leidde het gebruik van nabumeton tot een statistisch significante **vermindering van pijnindpunten** in week 6.

Er was **geen statistisch significant verschil** in (alle) ongewenste effecten tussen nabumeton 1000 mg/dag en placebo.

Er waren **meer ongewenste effecten** met nabumeton **1500 mg/dag** dan met placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 7.2 COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoarthritis

### 7.2.1 Celecoxib versus placebo

<b>celecoxib vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(72), containing:			
Asmus 2014 study 1(73), Asmus 2014 study 2(73), Bensen 1999(62), Bingham 2007 study 1(74), Bingham 2007 study 2(74), Birbara 2006 study 1(75), Birbara 2006 study 2(75), Boswell 2008 study a(76), Boswell 2008 study b(76), Clegg 2006(77), Conaghan 2013(78), DeLemos 2011(79), Essex 2012b(63), Essex 2014(56), Fleischmann 2005(80), Gibofsky 2003(81), Hochberg 2011 study 307(57), Hochberg 2011 study 309(57), Kivitz 2001(82), Lehmann 2005(83), McKenna 2001a(45), McKenna 2001b(45), Pincus 2004 PACES-a(24), Pincus 2004 PACES-b(24), Rother 2007(84), Schnitzer 2011(85), Sheldon 2005(86), Smugar 2006 study 1(87), Smugar 2006 study 2(87), Tannenbaum 2004(88), Williams 2000(89), Williams 2001(90)			
Additional RCTs: Essex 2016(91), RCT Gordo 2017 (55), Lee 2017(92)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	1622 (4 studies) 6-24 weeks	$I^2=0\%$  <b>Std. MD -0.22 (-0.32 to -0.12)</b>  <b>SS less pain with celecoxib</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT unclear rando and 2 w unclear allocation concealment, 4 RCTs high attrition, 1 RCT high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
	357 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -37.1 Placebo: -33.6  LSM -3.5 (-9.3 to 2.3) NS	
	362 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -5.7 Placebo: -2.6  <b>TD -3.1 (-5.1 to -1.2)</b>	

		<b>SS in favour of celecoxib</b>	
	388 (1 study) 6 weeks	Per protocol population: Difference in LS means: -5.26 (-13.06 to 2.54) NS	
		<b>SS in mITT population: -9.41 (-16.34 to -2.52) P=0.0076</b>	
<b>Physical function</b>	1622 (4 studies) 6-24 weeks	$I^2 = 0\%$ <b>Std. MD -0.17 (-0.27 to -0.07)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (2 RCTs high attrition, 1 RCT high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	362 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -5.7 Placebo: -2.6 <b>TD -3.1 (-5.1 to -1.2)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	12965 (28 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 428/ 7685 Placebo: 303/ 5280 $I^2=22\%$  Peto OR 0.99 (0.85 to 1.15) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (15 RCTs unclear rando, 23 w unclear allocation concealment, 20 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 5 RCTs with high and 7 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	13393 (28 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 71/7745 Placebo: 56/5648 $I^2=12\%$  Peto OR 0.95 (0.66 to 1.36) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (16 RCTs unclear rando, 23 w unclear allocation concealment, 21 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 9 RCTs with high and 6 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events</b>	3263 (8 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 3/2010 Placebo: 1/1523 $I^2= 24\%$  Peto OR 1.91 (0.24 to 14.90)	$\oplus\ominus\ominus\ominus$ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (5 RCTs unclear rando, 7 w unclear allocation concealment, 7 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 6



<b>(perforation, ulcer, bleeds)</b>		NS	RCTs with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular events (myocardial infarction, stroke)</b>	2947 (5 studies)	Celecoxib: 6/1785 Placebo: 1/1162 $I^2 = 0\%$  Peto OR 3.40 (0.73 to 15.88) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs unclear randomization, 3 w unclear allocation concealment, 4 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 3 RCTs with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die celecoxib 200 mg per dag vergeleken met geen interventie, placebo of andere niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis van knie en/of heup.

De hoofdanalyse van deze Cochrane Review bestudeerde enkel RCT's met laag risico op bias voor randomisatie, "allocation concealment" en blinding.

Er werden vier RCT's gevonden met een laag risico op bias voor randomisatie, "allocation concealment" en blinding die COX-2-selectieve NSAID's met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 9 dagen tot 16 weken.

Sommige van deze studies hadden een hoge uitval en een hoog risico op selectieve rapportering. Voor alle studies die in aanmerking kwamen voor de vergelijking van celecoxib en placebo waren er geen verschillen met de analyse.

De veiligheidseindpunten includeerden alle in aanmerking komende studies, waarvan er vele onduidelijke rapportering van randomisatie en "allocation concealment" hadden bovenop een hoge uitval en een onduidelijk of hoog risico op selectieve rapportering.

De auteur van de Cochrane systematische review uitte zijn bezorgdheid over de betrokkenheid van de industrie in deze studies en mogelijke publicatiebias: "We zijn uiterst terughoudend ten opzichte van de resultaten door de betrokkenheid van de farmaceutische industrie en de beperkte gegevens. We konden geen gegevens verkrijgen van drie studies, die 15.539 deelnemers includeerden, en ingedeeld waren als in afwachting van beoordeling."

Er werden drie bijkomende RCT's gevonden. 1 had een onduidelijke randomisatie, 2 hadden een onduidelijke "allocation concealment" en 2 hadden een hoge of onevenwichtige uitval.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met celecoxib leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met celecoxib leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten tussen celecoxib en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal patiënten met enig ernstig ongewenst effect tussen celecoxib en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten tussen celecoxib en placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal patiënten met cardiovasculaire ongewenste effecten tussen celecoxib en placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.2.2 Etoricoxib versus placebo

etoricoxib vs placebo in osteoarthritis
---

Bibliography:

Systematic review da Costa 2016(46), containing Gottesdiener 2002(93), Leung 2002(94), Puopolo 2007(50), Reginster 2007(66), Wiesenhutter 2005(54)

Deze systematische review zocht naar RCT's over NSAID's bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup. Dit was een netwerkmeta-analyse die de resultaten van de directe vergelijkingen niet poolde.

Er werden vijf RCT's gevonden met een duur tussen 12 en 14 weken, die etoricoxib met placebo vergeleken.

Twee van de vijf RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en vijf hadden een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

De pijn werd in de vijf RCT's beoordeeld en in alle trials leidde behandeling met etoricoxib tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebo.

Fysiek functioneren werd beoordeeld in vier studies en in al deze trials leidde behandeling met etoricoxib tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.3 COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis

<b>COX-2-selective NSAID vs nonselective NSAID for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(72), containing: Bensen 1999(62), Dahlberg 2009(95), Emery 2008(96), Essex 2012a(97), Essex 2012b(63), Essex 2014(56), Kivitz 2001(82), McKenna 2001b(45), Sowers 2005(98)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	1180 (2 studies) 12- 52 weeks	$I^2=65\%$  MD -4.52 (-10.65 to 1.61) NS	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Physical function</b>	264 (1 study) 12 weeks	$I^2=$ /  <b>MD -4.00 (-11.40 to -0.60)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (no NS difference in all eligible studies) Directness: ok Imprecision: ok

<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	3150 (8 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 114/1577 Nonselective NSAID: 117/1573 $I^2= 34\%$  Peto OR 0.97 (0.74 to 1.27) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs unclear rando, 6 w unclear allocation concealment, 8 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 5 RCTs with high and 4 with 3 unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	2404 (5 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 76/1204 Nonselective NSAID: 82/1200 $I^2= 32\%$  Peto OR 0.92 (0.66 to 1.28) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear rando, 3 w unclear allocation concealment, 5 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 2 RCTs with high and 2 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	1755 (4 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 3/877 Nonselective NSAID: 5/878 $I^2= 38\%$  Peto OR 0.61 (0.15 to 2.43) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear rando, 2 w unclear allocation concealment, 4 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high and 2 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular events (myocardial infarction, stroke)</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 5/458 Nonselective NSAID: 11/458 $I^2= /$  Peto OR 0.47 (0.17 to 1.25) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die celecoxib 200 mg per dag vergeleken met geen interventie, placebo of andere niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis van knie en/of heup.

De hoofdanalyse van deze Cochrane Review bestudeerde enkel RCT's met laag risico op bias voor randomisatie, "allocation concealment" en blinding.

Er werden twee RCT's gevonden met een laag risico op bias voor randomisatie, "allocation concealment" en blinding die celecoxib met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 6 tot 52 weken.

Eén van deze studies had een hoge uitval.

Eén uitkomst toonde een verschil tussen laag risico op biasanalyse en de analyse van alle in aanmerking komende studies: fysiek functioneren: 65% absolute verbetering in laag risico op bias, geen verschil in alle in aanmerking komende studies.

De veiligheidseindpunten includeerden alle in aanmerking komende studies, waarvan er vele onduidelijke rapportering van randomisatie en "allocation concealment" hadden bovenop een hoge uitval en een onduidelijk of hoog risico op selectieve rapportering.

De auteur van de Cochrane systematische review uitte zijn bezorgdheid over de betrokkenheid van de industrie in deze studies en mogelijke publicatiebias: "We zijn uiterst terughoudend ten opzichte van de resultaten door de betrokkenheid van de farmaceutische industrie en de beperkte gegevens. We konden geen gegevens verkrijgen van drie studies, die 15.539 deelnemers includeerden, en ingedeeld waren als in afwachting van beoordeling."

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met celecoxib leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met niet-selectieve NSAID's.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met enig ernstig ongewenst effect** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met cardiovasculaire ongewenste effecten** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.3.1 Celecoxib versus ibuprofen

Celecoxib vs ibuprofen for osteoarthritis			
Bibliography: RCT Gordo 2017 (55)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain VAS	388 (1 study) 6 weeks	<i>Per protocol population</i> Difference in LS means: 2.76 (-3.38 to 8.90) Celecoxib is non-inferior to ibuprofen (when lower bound defined as greater than -10)  <i>Also NS in mITT population</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear description of drop- out and unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Upper gastrointestinal events  <i>Defined as a moderate or severe instance of one or more of abdominal pain, dyspepsia, and/or nausea</i>	388 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: 1.3% Ibuprofen: 5.1% Placebo: 2.5%  NS between-group differences	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear description of drop- out and unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI)

We vonden één RCT die celecoxib 200 mg met ibuprofen 800 mg 3x/dag vergeleek voor osteoarthritis.

De studieduur bedroeg 6 weken.

Er was een onduidelijke beschrijving van drop-out en exclusies en een onduidelijke "allocation concealment".

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in pijnverlichting tussen celecoxib en ibuprofen.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was geen statistisch significant verschil in hoge gastro-intestinale ongewenste effecten tussen celecoxib en ibuprofen.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.3.2 Celecoxib versus diclofenac

Celecoxib 200 mg vs diclofenac 100 mg for osteoarthritis			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(72), containing: Dahlberg 2009(95)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain</b>	916 (1 study) 52 weeks	$I^2 = /$  MD -2.0 (-5.32 to 1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study with high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 27/458 Nonselective NSAID: 19/458 $I^2 = /$  Peto OR 1.44 (0.80 to 2.61) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 62/458 Nonselective NSAID: 68/458 $I^2 = /$  Peto OR 0.90 (0.62 to 1.30) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 0/458 Nonselective NSAID: 2/458 $I^2 = /$  Peto OR 0.14 (0.01 to 2.16) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular events (myocardial infarction, stroke)</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 5/458 Nonselective NSAID: 11/458 $I^2 = /$  Peto OR 0.47 (0.17 to 1.25) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>celecoxib 200 mg vs diclofenac 150 mg for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(72), containing: Emery 2008(96), McKenna 2001b(45)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	398 (1 study) 6 weeks	VAS  $I^2 = /$ MD 1.90 (-3.68 to 7.48) NS <hr/> WOMAC  $I^2 = /$  MD 0.30 (-0.52 to 1.12) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high and unbalanced attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Physical function</b>	398 (1 study) 6 weeks	WOMAC  $I^2 = /$  MD 1.90 (-0.72 to 4.52) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high and unbalanced attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	650 (2 studies) 6 -12 weeks	Celecoxib: 27/325 Nonselective NSAID: 34/325 $I^2 = 10\%$  Peto OR 0.78 (0.46 to 1.32) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	647 (2 studies) 6 -12 weeks	Celecoxib: 4/325 Nonselective NSAID: 5/322 $I^2 = 82\%$  Peto OR 0.79 (0.21 to 2.93) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing gastro-intestinal events</b>	252 (1 study) 12 weeks	Celecoxib: 2/126 Nonselective NSAID: 0/126 $I^2 = /$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: NA



<b>(perforation, ulcer, bleeds)</b>	Peto OR 7.45 (0.46 to 119.74) NS	Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
-------------------------------------	-------------------------------------	--

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die celecoxib 200 mg per dag vergeleken met geen interventie, placebo of andere niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis van knie en/of heup.

Er werden drie RCT's gevonden die celecoxib met diclofenac (100 of 150 mg/dag) vergeleken. De studieduur varieerde van 6 tot 52 weken.

Alle studies hadden een hoge uitval. Twee hadden een onduidelijk tot hoog risico op selectieve rapportering van veiligheidseindpunten.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met enig ernstig ongewenst effect** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met cardiovasculaire ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en diclofenac 150 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **fysiek functioneren** tussen celecoxib en diclofenac 150 mg.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 150 mg.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met enig ernstig ongewenst effect** tussen celecoxib en diclofenac 150 mg.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 150 mg.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.3.3 Celecoxib versus naproxen

COX-2-selective NSAID vs naproxen for osteoarthritis			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(72), containing: Bensen 1999(62), Essex 2012a(97), Essex 2012b(63), Essex 2014(56), Kivitz 2001(82), Sowers 2005(98)			
Additional RCTs: Essex 2016(91)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	1781 (6 studies) 6 weeks – 6 months	$I^2=0\%$  Std. MD -0.04 (-0.14 to 0.05) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (3 RCTs w unclear randomization and 6 w unclear allocation concealment, 7 RCTs with high attrition; 1 w unclear risk of selective reporting for outcome VAS pain) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	357 (1 study) 6 weeks	VAS Celecoxib: -37.1 Naproxen: -37.5  Naproxen vs celecoxib LSM -0.4 (-5.2 to 4.5) NS	

<b>Physical function</b>	1817 (6 studies) 6 weeks – 6 months	$I^2= 69\%$  Std. MD -0.01 (-0.18 to 0.16) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear randomization and 5 w unclear allocation concealment, 6 RCTs with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	2173 (6 studies) 6 weeks – 6 months	Celecoxib: 104/1090 Nonselective NSAID: 128/1083 $I^2= 42\%$  OR 0.81 (0.54 to 1.23) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear randomization and 5 w unclear allocation concealment, 6 RCTs with high attrition; 3 w high and 2 w unclear risk of selective reporting of safety outcomes) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	841 (2 studies) 6 weeks – 6 months	Celecoxib: 10/421 Nonselective NSAID: 9/420 $I^2= 0\%$  Peto OR 1.11 (0.45 to 2.75) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear allocation concealment, 2 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high and 1 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	587 (2 studies) 6-12 weeks	Celecoxib: 1/293 Nonselective NSAID: 3/294 $I^2= 0\%$  Peto OR 0.37 (0.05 to 2.62) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear randomization, 2 w unclear allocation concealment, 2 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die celecoxib 200 mg per dag vergeleken met geen interventie, placebo of andere niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis van knie en/of heup.

Er werden zes RCT's gevonden die celecoxib met naproxen vergeleken. De studieduur varieerde van 6 weken tot 6 maanden.

Er werd een aanvullende RCT met 6 weken follow-up gevonden.

Drie RCT's hadden een onduidelijke randomisatie en 6 hadden een onduidelijke "allocation concealment". Alle RCT's hadden een hoge uitval. Er was risico op onduidelijke rapportering van veiligheidseindpunten.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en naproxen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **fysiek functioneren** tussen celecoxib en naproxen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en naproxen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met enig ernstig ongewenst effect** tussen celecoxib en naproxen.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen celecoxib en naproxen.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.4 Acetylsalicylzuur versus placebo voor chronische lagerugpijn

Een systematische review (Enthoven 2016(99)) zocht naar RCT's over NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur) voor niet-specifieke chronische lagerugpijn, met uitsluiting van ischias.

Er werden geen RCT's gevonden die acetylsalicylzuur met placebo vergeleken.

## 7.5 COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

COX2-selectieve NSAID vs placebo in chronic low back pain			
Bibliography: Cochrane Enthoven 2016(99), containing: Birbara 2003(100), Coats 2004(101)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain change in pain intensity from baseline on 100 mm VAS	507 (2 studies) 4-12 weeks	<b>MD -9.11 (-13.56 to -4.66)</b>  <b>SS in favour of COX-2-selective NSAID</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition and unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (1 nsaid not available in Belgium) Imprecision: ok
<b>Proportion of patients experiencing adverse events</b>	507 (2 studies) 4-12 weeks	COX-2-selective NSAID: 108/255 Placebo: 86/252  RR 1.25 (1.00 to 1.56) NS  $I^2 = 18\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition and unclear risk of selective reporting) Directness: -1 (1 nsaid not available in Belgium) Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's over NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur) voor niet-specifieke chronische lagerugpijn, met uitsluiting van ischias.

Er werden twee RCT's gevonden die COX-2-selectieve NSAID's met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken. De bestudeerde NSAID's waren valdecoxib (niet beschikbaar in België) en etoricoxib. Eén RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur). Eén RCT had een hoge uitval (33%) en een onduidelijk risico op selectieve rapportering.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met COX-2-selectieve NSAID's leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal patiënten met ongewenste effecten tussen COX-2-selectieve NSAID's en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 7.6 Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

<b>Nonselective NSAID vs placebo in chronic low back pain</b>			
Bibliography: Cochrane Enthoven 2016(99), containing: Allegrini 2009(102), Berry 1982(103), Katz 2011(104), Kivitz 2013(105)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b> change in pain intensity from baseline on 100 mm VAS	847 (4 studies) 9 days – 16 weeks	<b>MD -5.96 (-10.96 to -0.96)</b>  <b>SS in favour of nonselective NSAID</b>  $I^2 = 55\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT small sample size, 2 RCT unclear random, allocation concealment, 2 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Proportion of patients experiencing adverse events</b>	847 (4 studies) 9 days – 16 weeks	Nonselective NSAID: 219/480 Placebo: 168/367  RR 0.94 (0.82 to 1.08) NS  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT small sample size, 2 RCT unclear random, allocation concealment, 2 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's over NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur) voor niet-specifieke chronische lagerugpijn, met uitsluiting van ischias.

Er werden vier RCT's gevonden die niet-selectieve NSAID's met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 9 dagen tot 16 weken. De bestudeerde NSAID's waren naproxen en piroxicam (pleister en crème). Beide overblijvende RCT's hadden een onduidelijke rapportering van randomisatie en "allocation concealment" en een hoge uitval (33%).

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met niet-selectieve NSAID's leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal patiënten met **ongewenste effecten** tussen niet-selectieve NSAID's en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.7 COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor chronische lagerugpijn

Een systematische review (Enthoven 2016(99)) zocht naar RCT's over NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur) voor niet-specifieke chronische lagerugpijn, met uitsluiting van ischias.

Er werd 1 RCT gevonden die etoricoxib met diclofenac vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur).

## 7.8 NSAID's voor ischias

Een systematische review (Rasmussen-Barr 2017(106)): zocht naar RCT's die NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur) vergeleken met placebo, met andere NSAID's of met andere geneesmiddelen voor ischias.

- Er werden geen RCT's gevonden die acetylsalicylzuur met placebo vergeleken.
- Er werden geen RCT's gevonden die COX-2-selectieve NSAID's met placebo vergeleken.
- Er werden vier RCT's gevonden die niet-selectieve NSAID's met placebo vergeleken, maar geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria (duur).
- Er werden geen RCT's gevonden die COX-2-selectieve NSAID's met niet-selectieve NSAID's vergeleken.

We vonden geen aanvullende RCT's die NSAID's voor ischias beoordeelden.

## 7.9 NSAID's voor neuropathische pijn

Een systematische review (Moore 2015(4)) zocht naar RCT's die om het even welk oraal NSAID met placebo of een andere actieve behandeling voor chronische neuropathische pijn vergeleken.

Er werden geen RCT's gevonden die aan onze inclusiecriteria voldeden.

We vonden geen aanvullende RCT's die NSAID's voor neuropathische pijn beoordeelden.

## 7.10 NSAID's voor kankerpijn

Een systematische review (Derry 2017(107)) zocht naar RCT's die om het even welk oraal NSAID alleen met placebo of een ander NSAID vergeleken, of een combinatie van NSAID plus opioïd met dezelfde dosis van het opioïd alleen, voor kankerpijn van om het even welke pijnintensiteit.

Er werd geen RCT gevonden die NSAID's met placebo vergeleek.

Er werd 1 RCT gevonden die celecoxib met diclofenac vergeleek, maar ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte).

We vonden geen aanvullende RCT's die NSAID's voor kankerpijn beoordeelden.



## 8 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. Adjuvante analgetica.

### 8.1 Duloxetine versus placebo voor osteoartritis

<b>Duloxetine vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Osani 2019(108), containing: Chappel 2009(109), Chappel 2011(110), Frakes 2011(111), Uchio 2018(112) Wang 2017(113)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	1713 (5 studies) 12-14 weeks	$I^2= 5\%$  <b>SMD -0.38 (-0.48 to -0.28)</b> <b>SS more improvement of pain with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	1695 (5 studies) 12-14 weeks	$I^2= 23\%$  <b>SMD -0.35 (-0.46 to -0.24)</b> <b>SS more functional improvement with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Quality of life</b>	826 (3 studies) 13-14 weeks	$I^2= 0\%$  <b>SMD 0.40 (0.26 to 0.53)</b> <b>SS more QoL improvement with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Discontinuation due to adverse events</b>	1772 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 12.4% Placebo: 5.5% $I^2= 0\%$  <b>RR 2.17 (1.57 to 3.01)</b> <b>SS more discontinuation due to adverse events with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	1762 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 55.1% Placebo: 37.4% $I^2= 77\%$	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies)

		<b>RR 1.53 (1.21 to 1.92)</b> <b>SS more treatment-emergent adverse events with duloxetine</b>	Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	1762 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 1.1% Placebo: 1.2% I <sup>2</sup> = 0%  RR 1.03 (0.42 to 2.54) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die duloxetine versus placebo beoordeelden bij patiënten met osteoarthritis.

Er werden vijf RCT's gevonden. De follow-up varieerde van 12 tot 14 weken.

Eén RCT had onduidelijke randomisatie en "allocation concealment". In 3 RCT's werden hoge uitvalspercentages gerapporteerd.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer verbetering in functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer verbetering van kwaliteit van leven (QoL)** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer stopzetting omwille van ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer door de behandeling geïnduceerde ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen duloxetine en placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.2 Amitriptyline versus placebo voor musculoskeletale pijn

<b>Amitriptyline vs placebo in musculoskeletal disorders</b>			
Bibliography: van den Driest 2017(114), containing: Goldman 2010(115)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain reduction</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: -0.7 Placebo: -0.4  Difference -0.3 (-0.19 to 0.10) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok
<b>Function (improvement)</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: -3.9 Placebo: -0.8  <b>Difference -3.1 (-5.67 to -0.44)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: 31% Placebo: 22%  P=0.30 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die amitriptyline vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg of standaard analgetisch gebruik voor musculoskeletale stoornissen.

Er werden 7 RCT's gevonden; 4 studies beoordeelden amitriptyline voor lage rugpijn, 2 voor reumatoïde artritis en één voor persistente pijn in de armen door repetitief gebruik. Slechts één studie (die

amitriptyline met placebo vergeleek voor persisterende pijn in de armen) voldeed aan onze inclusiecriteria. We rapporteerden alleen deze studie.

Ze had een onduidelijk risico op selectieve rapportering.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen amitriptyline en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met amitriptyline leidde tot **meer verbetering in functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen amitriptyline en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 8.3 Antidepressiva versus placebo voor lagerugpijn

<b>Antidepressants vs placebo for non-specific back pain</b>			
Bibliography: Uruqhart 2010(116) ,containing: Atkinson 1999a(117), Atkinson 1999b(117), Atkinson 2007a(118), Atkinson 2007b(118), Atkinson 2007c(118), Dickens 2000(119), Goodkin 1990(120), Jenkins 1976(121), Katz 2005(122)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	376 (9 studies) 4-12 weeks	$I^2= 0\%$  Std. MD -0.04 (-0.25 to 0.17) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (8 studies small sample size, 1 study unclear outcomes data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Specific functional status</b>	132 (2 studies) 6-8 weeks	$I^2= 0\%$  Std. MD -0.06 (-0.40 to 0.29) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study small sample size, 1 study unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die antidepressiva met placebo vergeleken voor niet-specifieke lagerugpijn bij volwassenen.

Er werden negen RCT's gevonden die antidepressiva met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken.

8 van de studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte). De overblijvende RCT had een onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen antidepressiva en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in specifieke status van functioneren tussen antidepressiva en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.4 TCA's versus placebo voor lage rugpijn

Tricyclic antidepressants vs placebo for non-specific back pain			
Bibliography: Uruqhart 2010(116) ,containing: Atkinson 1999a(117), Atkinson 2007a(118), Atkinson 2007b(118), Jenkins 1976(121)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	148 (4 studies) 4-12 weeks	$I^2 = 32\%$  Std. MD -0.10 (-0.51 to 0.31) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (4 studies small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die antidepressiva met placebo vergeleken voor niet-specifieke lagerugpijn bij volwassenen.

Er werden vier RCT's gevonden die tricyclische antidepressiva met placebo vergeleken. De geïncludeerde studies beoordeelden maprotiline, desipramine en imipramine. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken.

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte).

Dit kon tot bias leiden en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil in pijn** tussen tricyclische antidepressiva en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.5 SSRI's versus placebo voor lagerugpijn

SSRI vs placebo for non-specific back pain			
Bibliography: Uruqhart 2010(116) ,containing: Atkinson 1999b(117), Atkinson 2007c(118), Dickens 2000(119)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	199 (3 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 0\%$  Std. MD 0.11 (-0.17 to 0.39) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies small sample size, 1 study unclear outcomes data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die antidepressiva met placebo vergeleken voor niet-specifieke lagerugpijn bij volwassenen.

Er werden drie RCT's gevonden die SSRI's met placebo vergeleken. De geïncludeerde studies beoordeelden paroxetine en fluoxetine. De studieduur varieerde van 8 tot 12 weken.

Twee van deze studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte). De overblijvende studie had een onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen SSRI's en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.6 Duloxetine versus placebo voor lagerugpijn

<b>Duloxetine vs placebo for low back pain</b>			
Bibliography: SR Chou 2016(36), containing: Skljarevksi 2009(123), Skljarevksi 2010a(124), Skljarevksi 2010b(125)			
Additional RCT: Konno 2016(126)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>  BPI-S mean change from baseline	1041 (3 studies) 12-13 weeks	Duloxetine 60mg: -2.50 Placebo: -1.87	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 3 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>Duloxetine 60 mg vs Placebo: p&lt;0.05 SS in favour of duloxetine 60 mg</b>	
		-----	
		Duloxetine 60mg: -2.25 Placebo: -1.65	
		<b>Duloxetine 60 mg vs Placebo: p=0.002 SS in favour of duloxetine 60 mg</b>	
		-----	
		Duloxetine 60mg: -2.66 Placebo: -1.90	
		<b>Duloxetine 60 mg vs Placebo: p&lt;0.05 SS in favour of duloxetine 60 mg</b>	
		-----	
		BPI average pain score (PO)	

	458 (1 study) 14 weeks	Duloxetine: -2.43 Placebo: -1.96  <b>LS Mean changes</b> <b>p=0.0026</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	
<b>Function</b>  BPI-I average mean change from baseline	1041 (3 studies) 12-13 weeks	Duloxetine 60mg: -2.40 Placebo: -1.61  <b>Duloxetine 60 mg vs Placebo:</b> <b>p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----  Duloxetine 60mg: -2.01 Placebo: -1.43  <b>Duloxetine 60 mg vs Placebo:</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----  Duloxetine 60mg: -1.92 Placebo: -1.18  <b>Duloxetine 60 mg vs Placebo:</b> <b>p&lt;0.01</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 3 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Quality of life</b>  mean change SF-36 subscales -Bodily pain	640 (2 studies) 13 weeks	Duloxetine 60mg: 1.95 Placebo: . 1.36  <b>Duloxetine 60 mg vs Placebo:</b> <b>p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg and</b>  -----  <b>Duloxetine 60 mg vs Placebo:</b> <b>p=0.04</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 study unclear alloc concealment, randomization; 2 studies selective outcome reporting) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok



	458 (1 study) 14 weeks	Duloxetine: 0.08 Placebo: 0.09  LS Mean changes p= 0.5237 NS	
<b>Withdrawal due to adverse events</b>	1041 (3 studies) 12-13 weeks	<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  <b>OR 2.52 (1.58 to 4.03)</b>  <b>SS more withdrawals due to adverse events with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 4 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar SR's en RCT's over farmacologische behandelingen en niet-farmacologische behandelingen voor niet-radicaire of radicaire lagerugpijn.

Er werden drie RCT's gevonden die duloxetine met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 12 tot 13 weken.

Twee van deze studies hadden een onduidelijke "allocation concealment" en randomisatiemethode. Drie studies hadden een onduidelijk risico op selectieve rapportering.

We vonden een bijkomende RCT met 14 weken follow-up. Ze had een hoog risico op selectieve rapportering van veiligheidseindpunten.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling.  
*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot een **beter kwaliteit van leven** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.7 Pregabaline versus placebo voor lagerugpijn

De systematische review Shanthanna 2017(127) zocht naar RCT's die het gebruik van gabapentine of pregabaline rapporteren voor de behandeling van chronische lagerugpijn (al dan niet met pijn in de benen) bij volwassen patiënten.

Er werden geen RCT's gevonden die pregabaline met placebo vergeleken en die aan onze inclusiecriteria voldeden.

## 8.8 Gabapentine versus placebo voor lagerugpijn

Gabapentin vs placebo low back pain			
Bibliography: Shanthanna 2017(127), containing: Atkinson 2016(128), McCleane 2000(129), McCleane 2001(130)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain relief  mean differences	185 (3 studies) 6-12 weeks	$I^2=0\%$  Std. Mean Difference: -0.22 (-0.51 to 0.07) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (2 studies small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Pain relief  Success	120 (2 studies) 8-12 weeks	Gabapentin: 20/60 Placebo: 21/60 $I^2=69\%$  RR 0.95 (0.61 to 1.499) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 study w small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die gabapentine of pregabaline vergeleken voor de behandeling van chronische lagerugpijn (al dan niet met pijn in de benen) bij volwassen patiënten

Er werden drie RCT's gevonden, met follow-up van 6 tot 12 weken.

Twee van deze RCT's hadden een zeer kleine steekproefgrootte en voldeden niet aan onze inclusiecriteria.

Er was **geen statistisch significant verschil in pijnverlichting** tussen gabapentine en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil in aantal patiënten met adequate pijnverlichting** tussen gabapentine en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven..*

## 8.9 Carbamazepine versus placebo voor lagerugpijn

De systematische review Chou 2016(36) zocht naar systematische reviews en RCT's over farmacologische en niet-farmacologische behandelingen voor radiculare en niet-radiculaire lagerugpijn.

Er werden geen RCT's gevonden die carbamazepine voor lagerugpijn beoordeelden.

## 8.10 Amitriptyline versus placebo voor chronische nekpijn

Amitriptyline vs placebo in chronic neck pain			
Bibliography: RCT Maarrawi 2018(131)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain (VAS)</b>	332 (1 study) 2 months	Amitriptyline: 3.34 Placebo: 6.12  <b>MD 2.78 (2.46 to 3.11)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear allocation conc, high attrition, per protocol analysis, selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
-------------------	------------------------------	---	--

Er werd één RCT gevonden die amitriptyline met placebo vergeleek voor chronische pijn in de nek. De follow-up bedroeg 2 maanden.

Ze had een onduidelijke "allocation concealment", hoge uitval, een per protocol analyse en een hoog risico op selectieve rapportering.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met amitriptyline leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.11 Amitriptyline versus placebo voor neuropathische pijn

<b>Amitriptyline vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Moore 2015(132), containing: Anon 2000 (133), Cardenas 2002(134), Kautio 2008(135), Leijon 1989 (136), Max 1988(137), Rintala 2007(138), Shlay 1998(139), Vrethem 1997(140)			
Additional RCT: Dinat 2015(141)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>  Painful diabetic neuropathy	169 (1 study) 9 weeks	Efficacy  Amitriptyline: 37/88 Placebo: 24/81  RR 1.42 (0.94 to 2.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, risk of incomplete outcome data, unclear allocation concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain</b> painful HIV-associated sensory neuropathy	124 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: 2.7 SD 3.2 Placebo: 2.4 SD 3.2  P=0.47 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, per protocol analysis) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least one adverse event</b>	519 (6 studies) 4- 9 weeks	Amitriptyline: 148/269 Placebo: 89/250 I <sup>2</sup> = 89%  <b>RR 1.54 (1.32 to 1.81)</b> <b>SS more participants with at least one adverse event with amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (short duration, small studies, unclear allocation concealment, risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse event withdrawal</b>	303 (3 studies) 6-9 weeks	Amitriptyline: 25/159 Placebo: 10/144 I <sup>2</sup> = 0%  <b>RR 2.23 (1.11 to 4.45)</b> <b>SS more withdrawals because of an adverse event with amitriptyline</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (small studies, unclear allocation concealment, risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die amitriptyline vergeleken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn.

Er werden zeven RCT's gevonden die amitriptyline met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 9 weken. Vier waren cross-over studies. Vijf van de zeven RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte of duur. We rapporteerden geen meta-analyses over de werkzaamheid van amitriptyline voor postherpetische neuralgie, gemengde neuropathische pijn, kankergelateerde neuropathische pijn of pijn na een beroerte omwille van onvoldoende steekproefgrootte van de gepoolde groepen. We rapporteerden geen meta-analyses over de werkzaamheid van amitriptyline voor HIV-gelateerde neuropathie omwille van onvoldoende follow-upduur.

De overblijvende twee RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en een onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens. Eén RCT rapporteerde geen randomisatiemethode.

We vonden een bijkomende RCT die amitriptyline met placebo vergeleek voor pijnlijke HIV-gelateerde sensorische neuropathie. Alleen de per protocol populatie werd onderzocht voor het primaire eindpunt.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Bij patiënten met **pijnlijke diabetische neuropathie** was er **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen amitriptyline en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij patiënten met **pijnlijke HIV-gerelateerde sensorische neuropathie** was er **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen amitriptyline en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met amitriptyline leidde tot **meer deelnemers met minstens één ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met amitriptyline leidde tot **meer uitval omwille van een ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.12 Nortriptyline versus placebo voor neuropathische pijn

Cochrane Derry 2015(142) vond 3 kleine cross-over RCT's die nortriptyline met placebo vergeleken. Geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria (duur).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 8.13 Duloxetine versus placebo voor neuropathische pijn

<b>Duloxetine vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Lunn 2014(143), containing: Arnold 2004(144), Arnold 2005(145), Arnold 2010(146), Arnold 2012(147), Brecht 2007(148), Chappell 2008(149), Gao 2010(150), Gaynor 2011a(151), Gaynor 2011b(152), Goldstein 2005(153), Raskin 2005(154), Rowbotham 2012(155), Russel 2008(156), Tesfaye 2013(157), Vranken 2011(158), Wernicke 2006(159), Yasuda 2010(160)			
Additional RCT: Gao 2015(161)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Pain</b> Number of participants with $\geq 50\%$ improvement of pain	1655 (5 studies) 8- 12 weeks	Duloxetine: 489/1059 Placebo: 180/596 $I^2 = 62\%$  <b>RR 1.53 (1.21 to 1.92)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout in 2 studies; 1 study with unclear blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b> Number of participants with $\geq 30\%$ improvement	1220 (4 studies) 12 weeks	Duloxetine: 458/725 Placebo: 220/495 $I^2 = 60\%$  <b>RR 1.45 (1.30 to 1.63)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout in 1 study; 1 study with unclear blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b> Pain severity reduction (0-10)	405 (1 study) 12 weeks	Duloxetine: -2.40 Placebo: -1.97  <b>LS MD: -0.43 (-0.82 to -0.044)</b> <b>P=0.030</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear alloc concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 20 mg daily	200 (1 study) 8 weeks	$I^2 =$ not applicable  MD -0.27 (-2.42 to 1.88) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high dropout and unclear risk of selective reporting) Consistency: -NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 60 mg daily	541 (3 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 0\%$  <b>MD 2.65 (1.38 to 3.92)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 120 mg daily	409 (2 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 26\%$  <b>MD 2.80 (1.04 to 4.55)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	5258 (14 studies) 8- 26 weeks	Duloxetine: 2033/2796 Placebo: 1530/2462 $I^2 = 9\%$  <b>RR 1.15 (1.11 to 1.20)</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok

		<p><b>SS more adverse events with duloxetine</b></p> <hr/> <p>Duloxetine: 94 (46.5%) Placebo: 72 (35.6%)</p> <p><b>P= 0.034</b> <b>SS more patients with an adverse event with duloxetine</b></p>	<p>Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
<b>Adverse event withdrawal</b>	<p>6285 (17 studies) 8- 26 weeks</p>	<p>Duloxetine: 447/3540 Placebo:158/2745 I<sup>2</sup>= 0%</p> <p><b>RR 1.99 (1.67 to 2.37)</b> <b>SS more adverse events leading to cessation with duloxetine</b></p> <hr/> <p>Duloxetine: 3 (1.5%) Placebo: 2 (1.0%)</p> <p>No statistical testing</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
<b>Serious adverse events</b>	<p>4976 (14 studies) 8- 26 weeks</p>	<p>Duloxetine: 42/2785 Placebo: 39/2191 I<sup>2</sup>= 0%</p> <p>RR 0.81 (0.53 to 1.25) NS</p> <hr/> <p>Duloxetine: 17 (8.4%) Placebo: 8 (4.0%)</p> <p>P: 0.097 NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
	<p>405 (1 study) 12 weeks</p>		

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die duloxetine vergeleken met placebo of een actieve comparator voor neuropathische pijn.



Er werden zes RCT's gevonden die duloxetine met placebo vergeleken voor pijnlijke diabetische neuropathie.

De studieduur varieerde van 8 tot 12 weken.

Eén studie had een onduidelijke randomisatie en twee studies hadden een onduidelijke "allocation concealment". Twee studies hadden meer dan 20% drop-out. Eén studie had een onduidelijk risico op selectieve rapportering.

Voor de veiligheidseindpunten werd een aantal studies in de meta-analyse geïnccludeerd die duloxetine met placebo vergeleken voor fibromyalgie, of voor pijn bij patiënten met een primaire diagnose van ernstige depressieve stoornis. We rapporteerden geen werkzaamheidsresultaten van deze studies.

We vonden een bijkomende RCT die duloxetine met placebo vergeleek voor diabetische perifere neuropathische pijn. Ze had een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment".

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer deelnemers met minstens 50% pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer deelnemers met minstens 30% pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine leidde tot **een grotere vermindering van de pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen duloxetine 20 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine 60 mg leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met duloxetine 120 mg leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer ongewenste effecten leidend tot uitval** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen duloxetine en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.14 Venlafaxine versus placebo voor neuropathische pijn

Venlafaxine vs placebo in neuropathic pain			
Bibliography: Cochrane Gallagher 2015(162), containing RCT Rowbotham 2004(163)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain Pain intensity reductions VAS	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 22.4 mm Venlafaxine XR 150-225 mg: 33.8 mm Placebo : 18.7 mm  Venlafaxine 75 vs placebo NS  <b>Venlafaxine 150-225 vs placebo</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of venlafaxine 150-255</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain</b> Pain relief VAS	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 51.0 mm Venlafaxine XR 150-225 mg: 59.9 mm Placebo : 43.6 mm  Venlafaxine 75 vs placebo NS  <b>Venlafaxine 150-225 vs placebo</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of venlafaxine 150-255</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 88% Venlafaxine XR 150-225 mg: 89% Placebo : 75%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse event withdrawal</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 7% Venlafaxine XR 150-225 mg: 10% Placebo : 4%  NS between 3 groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 9% Venlafaxine XR 150-225 mg: 12% Placebo : 10%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Cochrane Gallagher zocht naar RCT's die venlafaxine met placebo of een actieve comparator vergeleken voor neuropathische pijn.

Er werden 5 RCT's gevonden die venlafaxine met placebo vergeleken. Vier RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte en/of duur). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. Slechts één RCT (Rowbotham 2004), die twee doses van venlafaxine met placebo vergeleek bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie, voldeed aan onze inclusiecriteria.

Ze had een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment", en niet alle kwantitatieve gegevens waren duidelijk gerapporteerd.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **vermindering van pijnintensiteit** of **pijnverlichting** tussen venlafaxine XR 75 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met venlafaxine XR 150-225 mg leidde tot **een grotere vermindering in pijnintensiteit** en **pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **door de behandeling geïnduceerde ongewenste effecten** tussen venlafaxine en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **studie-uitval omwille van ongewenste effecten** tussen venlafaxine en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen venlafaxine en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.15 Directe vergelijkingen van antidepressiva voor neuropathische pijn

Duloxetine vs amitriptyline in neuropathic pain			
Bibliography: Cochrane Lunn(143), containing Kaur 2011(164)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b> Overall pain relief >30%	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 64% Amitriptyline: 62%  NS difference	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)
<b>Pain</b> Overall pain relief >50%	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 59% Amitriptyline: 55%  NS difference	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 24% Amitriptyline: 51%  <b>P&lt;0.01</b> <b>SS more moderate to severe treatment-emergent adverse events with amitriptyline</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)

Cochrane Lunn(143) zocht naar gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde trials over duloxetine voor de behandeling van pijnlijke perifere neuropathie of chronische pijn bij volwassenen.

Er werd één RCT gevonden (Kaur 2011) die duloxetine met amitriptyline vergeleek. Deze kleine cross-over studie had een onduidelijke "allocation concealment" en een hoog risico op selectieve rapportering.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in aantal patiënten met >30% pijnverlichting tussen duloxetine en amitriptyline.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in aantal patiënten met >50% pijnverlichting tussen duloxetine en amitriptyline.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met amitriptyline leidde tot **meer matige tot ernstige door de behandeling geïnduceerde ongewenste effecten** vergeleken met duloxetine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Andere directe vergelijkingen van amitriptyline, nortriptyline, duloxetine en venlafaxine.

Cochrane Lunn(143) zocht naar RCT's die duloxetine beoordeelden voor pijnlijke perifere neuropathie of chronische pijn en vond één RCT die duloxetine met amitriptyline vergeleek: Kaur 2011(164), die eerder gerapporteerd werd.

Cochrane Moore 2015(132) zocht naar RCT's die amitriptyline met placebo of een actieve comparator vergeleken voor neuropathische pijn. Er werd:

- één RCT gevonden die amitriptyline met nortriptyline vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte).
- één RCT gevonden die amitriptyline met duloxetine vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte).

SR Moore 2015 vond geen RCT's die amitriptyline met venlafaxine vergeleken.

Cochrane Gallagher 2015(162) zocht naar RCT's die venlafaxine met placebo of een andere actieve behandeling vergeleken voor neuropathische pijn en vond geen RCT's die venlafaxine met nortriptyline, amitriptyline of duloxetine vergeleken.

Cochrane Derry 2015(142) zocht naar RCT's die nortriptyline met placebo of een andere actieve behandeling vergeleken voor chronische neuropathische pijn en vond 1 RCT die nortriptyline met amitriptyline vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte & duur).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 8.16 Pregabaline versus placebo voor neuropathische pijn

Bibliography: Cochrane Derry 2019(165), containing:  
1008-030(166), 1008-040(167), A0081071(168), A0081244(169), A0081279(170), A9011015(171), Arezzo 2008(172), Cardenas 2013(173), Dworkin 2003(174), Freynhagen 2005(175), Guan 2011(176), Holbech 2015(177), Huffman 2015(178), Kim 2011(179), Lesser 2004(180), Liu 2017(181), Moon 2010(182), Mu 2018(183), NCT00785577(184), Ogawa 2010(185), Raskin 2016(186), Rauck 2013(187), Richter 2005(188), Rosenstock 2004(189), Sabatowski 2004(190), Satoh 2011(191), Siddal 2006(192), Simpson 2010(193), Smith 2014(194), Stacey 2008(195), Tölle 2008(196), van Seventer 2006(197), van Seventer 2010(198), Vinik 2014(199), Ziegler 2015(200)

<b>Pregabalin 150 mg vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Derry 2019(165)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	180 (1 study) 13 weeks	Pregabalin: 34/87 Placebo: 16/93 $I^2 =$ not applicable  <b>RR 2.27 (1.35 to 3.81)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear randomization, allocation conc, blinding method, incomplete outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	699 (4 studies) 5-13 weeks	Pregabalin: 83/339 Placebo: 45/360 $I^2 =$ 42%  <b>RR 1.96 (1.41 to 2.74)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies with unclear randomization and blinding method, 3 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Painful diabetic neuropathy	359 (2 studies) 6-12 weeks	Pregabalin: 48/178 Placebo: 42/181 $I^2 =$ 0%  RR 1.14 (0.80 to 1.63) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study with unclear randomization and blinding method, 2 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any adverse event</b>	185 (1 study) weeks	Pregabalin: 65/87 Placebo: 62/98 $I^2 =$ not applicable  RR 1.18 (0.97 to 1.43) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear randomization, allocation conc, blinding method, incomplete outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any serious adverse event</b>	542 (3 studies) 8-13 weeks	Pregabalin: 11/267 Placebo: 11/275 $I^2 =$ 28%  RR 1.03 (0.45 to 2.38) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, allocation conc, blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)

<b>Withdrawal because of adverse event</b>	1058 (6 studies) 6-9 weeks	Pregabalin: 34/517 Placebo: 31/541 $I^2= 0\%$  RR 1.15 (0.72 to 1.83) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 3 studies with unclear randomization and blinding method, 5 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--	----------------------------------	---	---

<b>Pregabalin 300 mg vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Derry 2019(165)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	589 (3 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 149/297 Placebo: 72/292 $I^2= 0\%$  <b>RR 2.05 (1.63 to 2.57)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 1 study w unclear randomization, allocation conc, blinding method, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Painful diabetic neuropathy	2320 (8 studies) 5-15 weeks	Pregabalin: 514/1105 Placebo: 510/1215 $I^2= 54\%$  <b>RR 1.11 (1.01 to 1.21)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 3 studies w unclear randomization, 4 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 6 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	713 (4 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 114/351 Placebo: 47/362 $I^2=0\%$  <b>RR 2.52 (1.86 to 3.42)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, 3 w unclear allocation conc, 2 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok



<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Painful diabetic neuropathy	2931 (11 studies) 5-15 weeks	Pregabalin: 434/1415 Placebo: 358/1516 $I^2=48\%$  <b>RR 1.30 (1.15 to 1.46)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 4 studies w unclear randomization, 6 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 9 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any adverse event</b>	3697 (15 studies) 4-14 weeks	Pregabalin: 1085/1811 Placebo: 954/1886 $I^2= 44\%$  <b>RR 1.21 (1.15 to 1.28)</b> <b>SS more participants experiencing an adverse event with pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study small sample size; 2 studies w short duration, 5 studies w unclear randomization, 8 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 12 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any serious adverse event</b>	4112 (17 studies) 4-15 weeks	Pregabalin: 61/1979 Placebo: 54/2133 $I^2= 0\%$  RR 1.19 (0.83 to 1.70)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study small sample size; 3 studies w short duration, 6 studies w unclear randomization, 10 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawal because of adverse event</b>	4317 (18 studies) 4-15 weeks	Pregabalin: 199/2133 Placebo: 112/2148 $I^2= 0\%$  <b>RR 1.86 (1.49 to 2.33)</b> <b>SS more withdrawals because of adverse events with pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (3 studies w short duration, 7 studies w unclear randomization, 11 w unclear allocation conc, 6 w unclear blinding method, 15 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pregabalin 600 mg vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Derry 2019(165)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
	<b>Follow up</b>		

<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	546 (3 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 167/270 Placebo: 65/267 $I^2 = 0\%$  <b>RR 2.53 (2.01 to 3.18)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, unclear blinding method, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Painful diabetic neuropathy	789 (3 studies) 5- 14 weeks	Pregabalin: 277/439 Placebo: 164/350 $I^2 = 75\%$  <b>RR 1.33 (1.16 to 1.51)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, unclear allocation conc, w risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Mixed neuropathic pain	1367 (4 studies) 10-16 weeks	Pregabalin: 402/834 Placebo: 192/533 $I^2 = 68\%$  <b>RR 1.24 (1.08 to 1.43)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, 2 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Central neuropathic pain	562 (3 studies) 12- 17 weeks	Pregabalin: 125/282 Placebo: 77/280 $I^2 = 60\%$  <b>RR 1.62 (1.28 to 2.03)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 (3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  HIV neuropathy	664 (2 studies) 14-17 weeks	Pregabalin: 172/322 Placebo: 182/342 $I^2 = 0\%$  RR 1.00 (0.87 to 1.16) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	732 (4 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 151/367 Placebo: 56/365 $I^2 = 22\%$  <b>RR 2.66 (2.04 to 3.48)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, unclear allocation conc, unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Painful diabetic neuropathy	1360 (7 studies) 5-14 weeks	Pregabalin: 263/630 Placebo: 185/730 $I^2 = 66\%$  <b>RR 1.61 (1.37 to 1.88)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 3 studies w unclear randomization, 5 w unclear allocation conc, 3 w unclear blinding method, 6 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Mixed neuropathic pain	1367 (4 studies)	Pregabalin: 287/834 Placebo: 109/533 $I^2 = 42\%$  <b>RR 1.51 (1.23 to 1.85)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, 2 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  Central neuropathic pain	562 (3 studies) 12- 17 weeks	Pregabalin: 72/282 Placebo: 43/280 $I^2 = 42\%$  <b>RR 1.67 (1.19 to 2.34)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 (3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b>  HIV neuropathy	674 (2 studies) 14-17 weeks	Pregabalin: 109/332 Placebo: 130/342 $I^2 = 0\%$  RR 0.86 (0.70 to 1.06) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Participants experiencing any adverse event</b>	3963 (15 studies) 4-17 weeks	Pregabalin: 1475/2142 Placebo: 1030/1821 I <sup>2</sup> = 55%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 6 studies w unclear randomization, 7 w unclear allocation conc, 3 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR 1.30 (1.24 to 1.37)</b> <b>SS more participants experiencing an adverse event with pregabalin</b>	
<b>Participants experiencing any serious adverse event</b>	3995 (16 studies) 4- 17 weeks	Pregabalin: 70/2045 Placebo: 66/1950 I <sup>2</sup> = 11%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 6 studies w unclear randomization, 7 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR 1.07 (0.77 to 1.48) NS	
<b>Withdrawal because of adverse event</b>	5024 (21 studies) 4-17 weeks	Pregabalin: 300/2666 Placebo: 119/2358 I <sup>2</sup> = 51%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 9 studies w unclear randomization, 11 w unclear allocation conc, 6 w unclear blinding method, 18 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR 2.18 (1.78 to 2.68)</b> <b>SS more withdrawals because of an adverse event with pregabalin</b>	

<b>Pregabalin 150- 600 mg/day vs placebo in post-traumatic neuropathic pain</b>			
Additional RCT: Markman 2018(201)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	542 (1 study) 15 weeks	post-traumatic peripheral neuropathic pain pregabalin: -2.12 (-2.42 to -1.82) placebo: -1.90 (-2.21 to -1.60)  MD -0.22 (0.54 to 0.10) P= 0.18 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, risk of incomplete outcome data, unclear allocation concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar dubbelblinde RCT's die pregabaline vergeleken met placebo of een actieve comparator bij volwassenen met één of meerdere chronische neuropathische aandoeningen.

Deze SR poolde de resultaten volgens de dosis van pregabaline (150 mg, 300 mg of 600 mg) en volgens de aandoening (pijnlijke diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, centrale neuropathische pijn, HIV-neuropathie, gemengde neuropathische pijn.)

Vele RCT's hadden methodologische problemen, zoals onduidelijke randomisatie, onduidelijke "allocation concealment", onduidelijke blinderingsmethode en onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens.

We vonden één bijkomende RCT die pregabaline met placebo vergeleek voor posttraumatische perifere neuropathische pijn. Er was een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment".

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

#### Postherpetische neuralgie

Pregabaline 150 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 150 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Pijnlijke diabetische neuropathie

Er was **geen statistisch significant verschil** in aantal patiënten met minstens 50% vermindering in **pijnintensiteit** tussen pregabaline 150 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Centrale neuropathische pijn

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### HIV-neuropathie

Er was **geen statistisch significant verschil** in **aantal patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** tussen pregabaline 600 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **aantal patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** tussen pregabaline 600 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Gemengde neuropathie

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Veiligheid – alle neuropathische pijn

Er was **geen statistisch significant verschil** in **deelnemers met enig ongewenst effect** tussen pregabaline 150 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **deelnemers met enig ernstig ongewenst effect** tussen pregabaline 150 mg en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **uitval omwille van ongewenste effecten** tussen pregabaline 150 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer deelnemers met enig ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **deelnemers met enig ernstig ongewenst effect** tussen pregabaline 300 mg en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 300 mg leidde tot **meer uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer deelnemers met enig ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **deelnemers met enig ernstig ongewenst effect** tussen pregabaline 600 mg en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Pregabaline 600 mg leidde tot **meer uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### Posttraumatische perifere neuropathische pijn

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen pregabaline 150-600 mg en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



## 8.17 Gabapentine versus placebo voor neuropathische pijn

<b>Gabapentin vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Wiffen 2017(202), containing: Backonja 1998(203), Backonja 2011(204), CTR 945-1008(205), CTR 945-224(206), Gong 2008(207), Irving 2009(208), Perez 2000(209), Rauck 2013a(187), Rice 2001(210), Sandercock 2012(211), Sang 2013(212), Serpell 2002(213), Wallace 2010(214), Zhang 2013(215)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For postherpetic neuralgia	2031 (7 studies) 3-13 weeks	Gabapentin: 415/1252 Placebo: 146/779 $I^2=62\%$  <b>RR 1.69 (1.46 to 2.00)</b> <b>SS in favour of gabapentin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies short duration, 2 studies unclear randomization and alloc concealment, unclear or high risk of incomplete outcome data in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For painful diabetic neuropathy	1277 (6 studies) 4-12 weeks	Gabapentin: 304/798 Placebo: 101/479 $I^2=43\%$  <b>RR 1.86 (1.53 to 2.27)</b> <b>SS in favour of gabapentin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies not meeting inclusion criteria, 1 study unclear randomization and 2 unclear alloc concealment, 4 unclear risk of incomplete outcome data ) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For mixed neuropathic pain	305 (1 study) 10 weeks	Gabapentin: 32/153 Placebo: 22/152 $I^2=$ not applicable  RR 1.45 (0.88 to 2.37) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear alloc concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing at least one adverse event</b>	4279 (18 studies)	Gabapentin: 630/1000 Placebo: 490/1000  <b>RR 1.3 (1.2 to 1.4)</b> <b>SS more participants experiencing at least one adverse event with gabapentin</b>	As assessed by Cochrane Wiffen <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> -1 limited quality of reporting adverse events

<b>Serious adverse events</b>	3948 (19 studies)	Gabapentin: 32/1000 Placebo: 28/1000  RR 1.2 (0.8 to 1.7) NS	As assessed by Cochrane Wiffen ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> -1 due to the limited number of events
-------------------------------	----------------------	--	--

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die gabapentine met placebo of een actieve comparator vergeleken voor neuropathisch pijn.

De Cochrane Review poolde RCT's volgens indicatie.

Zeven RCT's rapporteerden vermindering in pijnintensiteit van 50% of meer voor **postherpetische neuralgie**. De studies hadden een follow-up van 3 tot 13 weken. Twee van deze studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor duur. Twee studies hadden een onduidelijke randomisatie en 2 hadden een onduidelijke "allocation concealment". Er was een onduidelijk of hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens in 3 studies.

Zes RCT's rapporteerden vermindering in pijnintensiteit van 50% of meer voor **pijnlijke diabetische neuropathie**. De studies hadden een follow-up van 4 tot 12 weken. Twee van de studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria (duur, steekproefgrootte). Eén studie had een onduidelijke randomisatie en 2 hadden een onduidelijke "allocation concealment". Er was een onduidelijk of hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens in 4 studies.

Eén RCT rapporteerde vermindering in pijnintensiteit van 50% of meer voor **gemengde neuropathische pijn**. De studie had een follow-up van 10 weken. Ze had een onduidelijke "allocation concealment".

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

De Cochrane Review rapporteerde niet welke studies in hun gepoolde veiligheidsanalyses geïnccludeerd waren zodat we de kwaliteit van de evidentie niet konden beoordelen. Daarom rapporteerden we de GRADE-beoordeling van de Cochrane Review.

Bij postherpetische neuralgie leidde behandeling met gabapentine tot **meer deelnemers met een vermindering in pijnintensiteit van 50% of meer** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij pijnlijke diabetische neuropathie leidde behandeling met gabapentine tot **meer deelnemers met een vermindering in pijnintensiteit van 50% of meer** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij patiënten met **gemengde neuropathische pijn** was er **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen gabapentine en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Behandeling met gabapentine leidde tot **meer deelnemers met minstens één ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen gabapentine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.18 Carbamazepine versus placebo voor neuropathische pijn

<b>Carbamazepine vs placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Wiffen 2014(216), containing: Campbell 1966(217), Killian 1968(218), Lechin 1989(219), Leijon 1989(136), Nicol 1969(220), Rull 1969(221), Wilton 1974(222)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Any pain improvement</b>	188 (4 studies) 2 weeks – 46 months	Carbamazepine: 56/92 Placebo: 9/96 $I^2= 50\%$  <b>RR 6.46 (3.43 to 12.17)</b> <b>SS in favour of carbamazepine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (3 studies small sample size, 1 open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 1 adverse event</b>	346 (4 studies) 2-8 weeks	Carbamazepine: 113/173 Placebo: 47/173 $I^2= 65\%$  <b>RR 2.40 (1.85 to 3.12)</b> <b>SS greater proportion of participants with at least 1 adverse event</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (small sample size, short duration, duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die carbamazepine met placebo of een actieve comparator vergeleken voor neuropathisch pijn.

Er werden 7 RCT's gevonden die carbamazepine met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 2 weken tot 46 maanden.

Geen van de individuele RCT's voldeed aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte, duur, geen blinding).

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Behandeling met carbamazepine leidde tot **meer frequente pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met carbamazepine leidde tot een **groter aantal deelnemers met minstens 1 ongewenst effect** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8.19 Directe vergelijkingen van anti-epileptica voor neuropathische pijn

### Directe vergelijkingen van pregabaline, gabapentine en carbamazepine.

Cochrane Derry 2019(165) zocht naar dubbelblinde RCT's die pregabaline en placebo of een andere actieve behandeling vergeleken. Er werd één RCT gevonden die pregabaline met gabapentine vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur). Er werden geen RCT's gevonden die pregabaline met carbamazepine vergeleken.

Cochrane Wiffen 2017(202) zocht naar RCT's die gabapentine en placebo of een andere actieve behandeling vergeleken. Er werd één RCT gevonden die gabapentine met pregabaline vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur).

Cochrane Wiffen 2014(216) zocht naar dubbelblinde RCT's die carbamazepine met placebo of een actieve controle vergeleken. Er werden geen RCT's gevonden die carbamazepine met pregabaline of gabapentine vergeleken en aan onze inclusiecriteria voldeden.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 8.20 Adjuvante analgetica voor kankerpijn

Huang 2019(223) zocht naar RCT's die om het even welke systematische farmacologische interventie en/of combinatie vergeleken voor de behandeling van chronische kankerpijn.

Er werden twee RCT's gevonden die amitriptyline met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan onze inclusiecriteria (duur).

Er werd één RCT gevonden die duloxetine met placebo vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur).

Er werden geen RCT's gevonden die amitriptyline, duloxetine, nortriptyline of venlafaxine direct vergeleken.

Er werden twee RCT's gevonden die gabapentine met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan onze inclusiecriteria (duur).

Er werden twee RCT's gevonden die pregabaline met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan onze inclusiecriteria (duur).

Er werd één RCT gevonden die gabapentine met pregabaline vergeleek. Ze voldeed niet aan onze inclusiecriteria (duur).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 9 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. Topische analgetica

### 9.1 Topisch diclofenac versus topisch placebo voor chronische musculoskeletale pijn

<b>Topical diclofenac versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain</b>			
Bibliography: Derry 2016 (224), including 102-93-1(225), Altman 2009 (226), Baer 2005 (227), Baraf 2011 (228), Bookman 2004 (229), Bruhlmann 2003 (230), Dreiser 1993 (231), Galeazzi 1993 (232), Grace 1999 (233), Niethard 2005 (234), Roth 1995 (235), Roth 2004 (236), Simon 2009 (43)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	2342 (4) 6-12 weeks	60% vs 50% RR 1.20 (1.12 to 1.29) NNT 9.8 (7.1 to 16)  <b>SS in favour of diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (only data for osteoarthritis) Imprecision: ok
<b>Local adverse events</b>	3658 (13) 14 days-12weeks	14% vs 7.8% RR 1.84 (1.54 to 2.21) NNH 16 (12 to 23)  <b>SS: more adverse events with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (high variation in incidence: I <sup>2</sup> 76%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Systemic adverse events</b>	1266 (7) 14 days-12weeks	RR 0.89 (0.59 to 1.34)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (selective reporting) Consistency: -1 (inconsistent reporting) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>		The majority of studies did not report this outcome, few events	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	3240 (10) 14 days-12weeks	RR 1.10 (0.76 to 1.58)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (multiple studies with short duration and other unclear risks of bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	3552 (12) 14 days-12weeks	RR 1.55 (1.14 to 2.11) NNH 51 (30 to 170)  <b>SS: more withdrawals with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: : -1 (multiple studies with short duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	3455 (11) 14 days-12weeks	RR 0.59 (0.47 to 0.75) NNTp 26 (18 to 47)  <b>SS: less withdrawals with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: : -1 (multiple studies with short duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--	---------------------------------	---	--

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 vergeleek topisch diclofenac met topisch placebo voor **musculoskeletale pijn** van minstens matige intensiteit. Er werden vier studies geïnccludeerd met een studieduur tussen 6 weken en 12 weken voor het eindpunt **klinisch succes** (bijvoorbeeld 50% pijnverlichting).

Alle in aanmerking komende studies handelden over osteoarthritis. Er is geen evidentie voor andere chronische pijnlijke aandoeningen. Drie studies waren over osteoarthritis van de knie (Baer 2005, Baraf 2011, Roth 2004) en één studie over osteoarthritis van de hand (Altman 2009). Twee studies gebruikten een gelformulering (Altman 2009, Baraf 2011) en twee een oplossing (Baer 2005, Roth 2004). Topisch placebo was het excipients zonder diclofenac. Twee studies gebruikten een excipients op basis van dimethylsulfoxide (DMSO) (Baer 2005, Roth 2004). We verwijzen naar de Cochrane Review voor een beschrijving van de hoeveelheid aan te brengen topisch agens in elke studie.

Er was een **statistisch significant effect** van topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo voor **klinisch succes** bij patiënten met osteoarthritis.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Deze Cochrane Review includeerde studies die niet voldeden aan onze inclusiecriteria voor studieduur ( $\geq 6$  weken) (sommige van deze studies voldeden ook niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte). Wij beslisten om voor alle veiligheidseindpunten de gepoolde resultaten van de Cochrane analyse te includeren, inclusief de studies met een duur  $\leq 6$  weken. In totaal werden 13 publicaties (15 studies; 1 publicatie combineerde 3 afzonderlijke studies voor analyse (Baraf 2011)) gevonden voor het eindpunt **lokale ongewenste effecten** (op de plaats van applicatie). Eén studie was met deelnemers met inflammatoire peri- en extra-artculaire reumatologische aandoeningen (Galeazzi 1993); alle andere studies met osteoarthritis. De studieduur varieerde van 14 dagen tot 12 weken. De Cochrane auteurs vonden geen consistent verschil in gerapporteerde percentages van ongewenste effecten voor verschillende galenische formuleringen van diclofenac en combineerden ze bijgevolg voor analyse.

Er waren **significant meer lokale ongewenste effecten** met topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal beoordeelden 7 studies het eindpunt **systemische ongewenste effecten**. Vele studies rapporteerden dit eindpunt niet. Deze Cochrane Review beoordeelde ook andere topische NSAID's. De globale ongewenste effecten door topische NSAID's waren uitgebreid, onder andere hoofdpijn, diarree, slaperigheid en dyspepsie, en werden gewoonlijk als mild beschreven.

Er was geen significant verschil in de incidentie van systemische ongewenste effecten tussen topisch diclofenac en topisch placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 10 studies in aanmerking om het eindpunt **gastro-intestinale ongewenste effecten** te beoordelen.

Er was geen significant verschil in de incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten tussen topisch diclofenac en topisch placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 12 studies in aanmerking om het eindpunt **uitval omwille van ongewenste effecten** te beoordelen.

Er was **significant meer uitval omwille van ongewenste effecten** met topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 11 studies in aanmerking om het eindpunt **uitval wegens gebrek aan werkzaamheid** te beoordelen.

Er was **significant minder uitval wegens gebrek aan werkzaamheid** met topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 9.2 Topisch ketoprofen versus topisch placebo voor chronische musculoskeletale pijn

Topical ketoprofen versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain			
Bibliography: Derry 2016 (224); including Conaghan 2013 (78), Kneer 2013 (237), Rother 2007 (84), Rother 2013 (238)			
Outcomes	N° of participants	Results	Quality of the evidence



	(studies) Follow up		(GRADE)
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	2573 (4) 12 weeks	63% vs 48% RR 1.1 (1.01 to 1.2) NNT 6.9 (5.4 to 9.3)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (high heterogeneity: I <sup>2</sup> = 88%) Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of ketoprofen</b>	
<b>Local adverse events</b>	2621 (4) 12 weeks	15% vs 13% RR 1.04 (0.85 to 1.27)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	1266 (4) 12 weeks	RR 0.96 (0.69 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	2621 (4) 12 weeks	RR 1.28 (0.92 to 1.78)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	2885 (4) 12 weeks	RR 1.11 (0.80 to 1.55)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 vergeleek topisch ketoprofen met topisch placebo voor **musculoskeletale pijn** van minstens matige intensiteit. Er werden vier studies met een studieduur van 12 weken geïnccludeerd voor het eindpunt **klinisch succes** (bijvoorbeeld 50% pijnverlichting).

Alle in aanmerking komende studies waren over osteoartritis en alle gebruikten dezelfde gelformulering. Er is geen evidentie voor andere chronische pijnlijke aandoeningen. Topisch placebo was het excipients zonder ketoprofen. Eén studie gebruikte een excipients op basis van dimethylsulfoxide (DMSO) (Rother 2007). Twee studies beoordeelden verschillende doses van ketoprofen (Conaghan 2013, Kneer 2013). De Cochrane auteurs vonden geen waarneembaar verschil tussen doses en combineerden alle doses voor hun analyse. We verwijzen naar de Cochrane Review voor een beschrijving van de hoeveelheid aan te brengen topisch agens in elke studie.

Topisch ketoprofen bereikte alleen de statistische significantie ten opzichte van topisch placebo. Klinisch succes werd gerapporteerd bij een hoog percentage patiënten (ongeveer 50%) met topisch placebo. Er

wordt naar voren geschoven dat topisch placebo op zich enige analgetische activiteit bezit door een "biolubricatie" mechanisme, waardoor het moeilijk is een superieur effect van topische NSAID's aan te tonen. Dit wordt ondersteund door de directe vergelijking tussen topisch placebo en oraal placebo die een duidelijk verschil in het voordeel van topisch placebo aantoont (Derry 2016).

Er was een **statistisch significant effect** van topisch ketoprofen vergeleken met topisch placebo voor **klinisch succes** bij patiënten met osteoartritis.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Dezelfde vier studies die voor werkzaamheid werden beoordeeld, werden voor alle veiligheidseindpunten bestudeerd. Er was geen significant verschil voor **lokale ongewenste effecten** (op de plaats van applicatie) met topisch ketoprofen vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen significant verschil in de **incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen topisch ketoprofen en topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen significant verschil voor **uitval omwille van ongewenste effecten** tussen topisch ketoprofen en topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen significant verschil voor **uitval wegens gebrek aan werkzaamheid** tussen topisch ketoprofen en topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 9.3 Andere topische NSAID's naast diclofenac/ketoprofen versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 (224) vond voor het eindpunt klinisch succes één studie met ibuprofen (239), twee studies met piroxicam ((240), (241)) en sommige

bijkomende studies met andere topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Geen van deze studies voldeed aan onze inclusiecriteria voor studieduur.

Derry 2016 vond voor lokale ongewenste effecten twee studies met ibuprofen ((239), (242)), twee studies met piroxicam ((240), (241)), en sommige studies met andere topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Geen van deze studies voldeed aan onze inclusiecriteria voor studieduur.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 9.4 Topische NSAID's versus om het even welk oraal NSAID voor chronische musculoskeletale pijn

<b>Topical NSAID versus any oral NSAID for chronic musculoskeletal pain</b>			
Bibliography: Derry 2016 (224), including Dickson 1991 (243), Rother 2007(84), Sandelin 1997 (41), Simon 2009 (43), Tugwell 2004 (244), Zacher 2001 (245)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	1735 (5) 3-12 weeks	55% vs 54% RR 1.03 (0.95 to 1.12)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Local adverse events</b>	1735 (5) 4-12 weeks	22% vs 5.8% RR 3.74 (2.76 to 5.06) NNH 6.4 (5.3 to 8.0)  <b>SS: more local adverse events with topical NSAID</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 2 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: -1 (heterogeneity I <sup>2</sup> 90%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	1961 (6) 3-12 weeks	17% vs 26% RR 0.66 (0.56 to 0.77) NNTp 10 (7.6 to 17)  <b>SS: less adverse events with topical NSAID</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: -1 (heterogeneity I <sup>2</sup> 62%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	1961 (6) 3-12 weeks	RR 0.85 (0.68 to 1.06)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	1197	7% vs 3%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	(3) 12 weeks	RR 2.47 (1.45 to 4.22) NNTp 23 (14 to 52)	
<b>SS: more withdrawals due to lack of efficacy with topical NSAID</b>			

Deze Cochrane Review van Derry 2016 vergeleek topische NSAID's met orale NSAID's voor **musculoskeletale pijn**. In totaal werden 5 studies gevonden met een studieduur tussen 3 weken en 12 weken voor het eindpunt **klinisch succes**. Alle studies gingen over osteoartritis. Alle studies gebruikten de double dummy methode om blinding te behouden. Meerdere topische NSAID's (piroxicam, ketoprofen, diclofenac, eltenac) werden vergeleken met meerdere orale NSAID's (ibuprofen, celecoxib, diclofenac). Ondanks verschillen in vergelijkingen en studieduur werden de resultaten gepoold om belangrijke verschillen in effectgrootte te beoordelen.

Er was **geen verschil in klinisch succes** tussen topische NSAID's en orale NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 5 studies met een studieduur tussen 4 weken en 12 weken in aanmerking voor het eindpunt lokale ongewenste effecten. Er waren significant **meer lokale ongewenste effecten** met topische NSAID's vergeleken met orale NSAID's.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 6 studies met een studieduur tussen 3 weken en 12 weken in aanmerking voor het eindpunt gastro-intestinale ongewenste effecten. Er waren **minder gastro-intestinale ongewenste effecten** met topische NSAID's vergeleken met orale NSAID's.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

In totaal kwamen 6 studies met een studieduur tussen 3 weken en 12 weken in aanmerking voor het eindpunt uitval omwille van ongewenste effecten. Er was geen significant verschil in **uitval omwille van ongewenste effecten** met orale NSAID's vergeleken met topische NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 9.5 Topische NSAID's versus andere topische NSAID's voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 (224) vond één studie die topische NSAID's vergeleek met andere topische NSAID's (Burgos 2001). Deze studie vergeleek topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn en voldeed niet aan ons inclusiecriteria voor studieduur.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 9.6 Topische NSAID's versus andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 (224) vond drie studies die topische NSAID's met verschillende topische behandelingen vergeleken ((246), (241), (247)). Er waren onvoldoende gegevens voor meta-analyse voor om het even welke van deze vergelijkingen. Geen van deze studies voldeed aan ons inclusiecriteria voor studieduur.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 9.7 DMSO (dimethylsulfoxide) versus placebo voor osteoartritis

De systematische review van Brien 2008 (248) vond vier studies die DMSO met placebo vergeleken ((249), (250), (229), (251)). Geen van deze studies voldeed aan ons inclusiecriteria voor studieduur.

De Cochrane Review van Derry 2016 (224) (reeds elders in dit rapport besproken) voor chronische musculoskeletale pijn had niet tot doel DMSO met placebo te vergelijken. Er werden echter 7 studies geïncludeerd die topische NSAID's met DMSO vergeleken, waarvan vier studies afzonderlijke analyses van placebo met of zonder DMSO uitvoerden ((225), (252), (229), (43)). Alle vier studies werden voor osteoartritis uitgevoerd. Eén studie (229), die niet voldeed aan ons inclusiecriteria voor studieduur, was ook in de Review van Brian 2008 geïncludeerd. Van twee studies ((225), (252)) kregen de Cochrane auteurs enkel een samenvatting van de fabrikant. De Cochrane Review rapporteert niet de resultaten van de vergelijking DMSO versus placebo. Het is niet duidelijk of dergelijke analyse in het oorspronkelijke rapport van de fabrikant was opgenomen.

De studie door Simon 2009 (43) met een studieduur van 12 weken vergeleek topisch diclofenac oplossing in een excipients met DMSO met topisch placebo, DMSO excipients, en oraal diclofenac. De paper includeert geen statistische tests voor werkzaamheid en veiligheid voor de vergelijking DMSO versus placebo. In het onderdeel resultaten vermelden de auteurs echter geen significant voordeel van werkzaamheid van het DMSO excipients ten opzichte van placebo voor de primaire of secundaire variabelen, behalve voor de algemene gezondheidsbeoordeling door de patiënt.

*GRADE: Onvoldoende efficiëntie*

## 9.8 Topisch capsaicine (8%) versus topisch placebo/controle voor neuropathische pijn

### Topisch capsaicine versus placebo/controle voor postherpetische neuralgie

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in postherpetic neuralgia</b>			
Bibliography: Derry 2017 (253) including Backonia 2008 (254), Irving 2011 (255), Webster 2010a (256), Webster 2010b (257)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	870 (3) 12 weeks	29% vs 20% RR 1.4 (1.1 to 1.9) NNT 12 (7.2 to 41)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	571 (2) 12weeks	33% vs 24% RR 1.3 (1.0 to 1.7) NNT 11 (6.1 to 62)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	1272 (4) 12weeks	43% vs 34% RR 1.3 (1.1 to 1.5) NNT 11 (6.8 to 26)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	973 (3) 12weeks	46% vs 37% RR 1.3 (1.1 to 1.5) NNT 10 (6.3 to 28)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much</b>	571 (2) 12weeks	36% vs 25% RR 1.4 (1.1 to 1.8) NNT 8.8 (5.3 to 26)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation)

<b>improved at week 8</b>			Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12</b>	571 (2) 12weeks	39% vs 25% RR 1.6 (1.2 to 2.0) NNT 7.0 (4.6 to 15)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

### Topisch capsaicine versus placebo/controle voor HIV-neuropathie

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in HIV neuropathy</b>			
Bibliography: Derry 2017 (253) including Clifford 2012 (258), Simpson 2008 (259)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	801 (2) 12 weeks	39% vs 30% RR 1.4 (1.1 to 1.7) NNT 11 (6.2 to 47)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation ) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12</b>	307 (1) 12weeks	27% vs 10% RR 2.8 (1.4 to 5.6) NNT 5.8 (3.8 to 12)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

### Topisch capsaicine versus placebo/controle voor perifere diabetische neuropathie

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in peripheral diabetic neuropathy</b>			
Bibliography: Derry 2017 (253) including STEP 2014 (260)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	369 (1) 12 weeks	21% vs 18% RR 1.2 (0.77 to 1.8) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	369 (1) 12weeks	22% vs 19% RR 1.2 (0.77 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	369 (1) 12weeks	40% vs 33% RR 1.2 (0.92 to 1.6) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	369 (1) 12weeks	41% vs 32% RR 1.3 (0.98 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 8</b>	369 (1) 12weeks	38% vs 28% RR 1.3 (1.0 to 1.8) NNT 10 (5.2 to 520)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12</b>	369 (1) 12weeks	36% vs 28% RR 1.2 (0.92 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

### Veiligheid en uitval wegens gebrek aan werkzaamheid (alle aandoeningen gecombineerd)

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Derry 2017 (253) including Backonia 2008 (254), Bischoff 2014 (261), Clifford 2012 (258), Irving 2011 (255), Simpson 2008 (259), STEP 2014 (260), Webster 2010a (256), Webster 2010b (257)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
	<b>Follow up</b>		



<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	2487 (8) 12 weeks	1.5% vs 3.1% RR 0.80 (0.36 to 1.8) NNTp not calculated  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (few events)
<b>Serious adverse events</b>	1993 (7) 12weeks	3.5% vs 3.2% RR 1.14 (0.70 to 1.86) NNH not calculated  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (few events)
<b>Patch tolerability &lt;90% application time</b>	2074 (6) 12weeks	1.7% vs 0.3% RR 3.3 (1.2 to 9.2) NNH 77 (45 to 260)  <b>SS: less tolerability with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patch tolerability Dermal irritation score &gt;2 (range:0-7) at 2 hours</b>	1065 (3) 12weeks	11% vs 0.7% RR 12 (4.0 to 34) NNH 9.6 (7.7 to 13)  <b>SS: more dermal irritation with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patch tolerability Dermal irritation score &gt;0 (range:0-7) at 2 hours</b>	606 (2) 12weeks	40% vs 18% RR 2.3 (1.6 to 3.2) NNH 4.5 (3.3 to 6.7)  <b>SS: more dermal irritation with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (heterogeneity: I=90%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Patch tolerability Pain medication 0 to 5 days</b>	2442 (7) 12weeks	43% vs 17% RR 2.5 (2.2 to 2.9) NNH 3.8 (3.4 to 4.4)  <b>SS: more pain medication with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Deze Cochrane Review door Derry 2017 (253) vergeleek **capsaïcine 8%** met topisch placebo voor **neuropathische pijn**. Patiënten met postherpetische neuralgie, HIV-neuropathie, perifere neuropathie werden afzonderlijk beoordeeld voor werkzaamheid. Veiligheid en uitval wegens gebrek aan werkzaamheid werden beoordeeld voor alle aandoeeningen gecombineerd. In totaal werden 8 studies geïnccludeerd, alle met een studieduur van 12 weken. In alle studies was de pijn van minstens matige intensiteit. De meeste studies stonden stabiele behandeling toe met voortzetting van concomitante orale of transdermale geneesmiddelen voor neuropathische pijn zonder verandering in dosis of frequentie.

Applicatie van capsaïcine op de huid, vooral in deze hoge concentratie, veroorzaakt in het begin erytheem (roodheid) en een brandend of stekend gevoel bij heel wat mensen. Met uitzondering van 2

studies (Bischoff 2014, STEP 2014) gebruikten alle studies een lage dosis (0,04%) capsaïcine in de controlepleister om dezelfde mate van huidirritatie te veroorzaken zonder werkzame analgesie, in een poging om te voorkomen dat de deelnemers de toewijzing van hun behandeling zouden raden. Gezien de gelokaliseerde pijn op de plaats van applicatie werden doorgaans geen pijnmetingen uitgevoerd in de eerste week na de behandeling.

#### **Werkzaamheid bij patiënten met postherpetische neuralgie**

Capsaïcine 8% **verminderde de pijn met meer dan 50%** in week 8 en 12 vergeleken met topisch placebo bij patiënten met **postherpetische neuralgie**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Capsaïcine 8% **verminderde de pijn met meer dan 30%** in week 8 en 12 vergeleken met topisch placebo bij patiënten met **postherpetische neuralgie**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **meer** patiënten met **Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd** in week 8 en week 12 bij patiënten met capsaïcine 8% vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **Werkzaamheid bij patiënten met HIV-neuropathie**

Capsaïcine 8% **verminderde de pijn met meer dan 30%** in week 12 vergeleken met topisch placebo bij patiënten met **HIV-neuropathie**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **meer** patiënten met **Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd** in week 12 bij patiënten met capsaïcine 8% vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **Werkzaamheid bij patiënten met perifere diabetische neuropathie**

Er was **geen statistisch significant verschil** voor **minstens 30 of 50% pijnverlichting** bij patiënten met **perifere diabetische neuropathie**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **meer** patiënten met **Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd** in week 8 bij patiënten met capsaiïne 8% vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was geen significant verschil tussen capsaiïne 8% en topisch placebo voor **Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd** in week 12.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **Veiligheid en uitval wegens gebrek aan werkzaamheid (alle aandoeningen gecombineerd)**

Er was **geen significant verschil** tussen capsaiïne 8% en topisch placebo voor **uitval wegens gebrek aan werkzaamheid**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen significant verschil** tussen capsaiïne 8% en topisch placebo voor **ernstige ongewenste effecten**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Het was niet mogelijk om het aantal deelnemers te bepalen met om het even welk type lokale huidreactie. De Cochrane auteurs beoordeelden bepaalde geselecteerde individuele symptomen: erytheem, pijn, papels, pruritus, oedeem. Omdat de oorspronkelijke studies de ongewenste effecten verschillend rapporteerden, werden 2 analyses uitgevoerd: 2 groepen. Deze ongewenste effecten traden frequenter op met capsaiïne 8%. We verwijzen naar onze gedetailleerde tabel in het volledige rapport voor deze resultaten.

Er waren **significant meer** patiënten met capsaiïne 8% die **minstens 90% van de geplande applicatietijd niet voltooiden**, vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **significant meer** patiënten met capsaïcine 8% die een **huidirritatiescore >2 na 2 uur** **vertoonden** vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **significant meer** patiënten met capsaïcine 8% die een **huidirritatiescore >0 na 2 uur** **vertoonden** vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er waren **significant meer** patiënten met capsaïcine 8% die **medicatie voor behandelingsgerelateerd ongemak gebruikten op de dagen 0 tot 5**, vergeleken met topisch placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben hoog vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 9.9 Topisch lidocaïne versus placebo/actieve controle voor neuropathische pijn

Topical lidocaine versus placebo/active control for neuropathic pain			
Bibliography: Palladini 2019 (262)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
change from baseline in 24 hour average pain intensity at Week 12 (PO)	363 (1) 12 weeks	lidocaine: LS mean (SE) -1.70 (0.16) 95%CI (-2.11, -1.37)  placebo: LS mean (SE) -1.47 (0.16) 95%CI (-1.78, -1.03)  Difference LS mean (SE) -0.23 (0.23) 95%CI : (-0.69, 0.22) p=0.1533, NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok (incomplete reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (only 1 study)

Een Cochrane Review van Derry 2014 (8) zocht naar studies die om het even welke formulering van topisch lidocaïne voor chronische neuropathische pijn vergeleken met placebo of een andere actieve

behandeling. In totaal werden 12 studies gevonden maar geen enkele van deze studies voldeed aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte en/of studieduur. We vonden één bijkomende studie (Palladini 2019) na de publicatie van Derry 2014.

Deze RCT van Palladini 2019 (262) vergeleek topisch lidocaïne met topisch placebo bij patiënten met matige tot ernstige chronische **postoperatieve neuropathische pijn**.

Er was **geen statistisch significant verschil** voor het primaire eindpunt “**verandering ten opzichte van aanvankelijke gemiddelde pijnintensiteit over 24 uur in Week 12**”. De auteurs voeren aan dat topisch lidocaïne tot een klinisch relevante pijnverlichting leidde en dat het gebrek aan significant verschil met topisch placebo deels gerelateerd kan zijn aan de mechanische bescherming door de placebopleister.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Aanvullende analyses voor secundaire eindpunten (respondentanalyse, globale indruk van verandering door de patiënt (PGIC), kwaliteit van leven) worden gerapporteerd, maar er worden geen statistische testresultaten gegeven. De auteurs rapporteren ongewenste effecten, maar er worden geen statistische testresultaten gegeven. Meer details zijn te vinden in het volledige document.

## 9.10 Niet-opioïde topische analgetica versus placebo/topische niet-opioïde analgetica voor chronische kankerpijn

De meta-analyse van Huang 2019(223) zocht naar studies die om het even welke systemische farmacologische interventie en/of combinatie ervan (inclusief orale, transdermale, intraveneuze and subcutane wegen) vergeleken voor chronische kankerpijn. Geen van de geïncludeerde studies van deze netwerkmeta-analyse beoordeelde topische niet-opioïde analgetica.

*GRADE: Onvoldoende evidentie*

## 10 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. Supplementen

### 10.1 Curcuminoïden versus placebo voor osteoarthritis

<b>Curcuminoids vs placebo for knee osteoarthritis</b>			
Bibliography: SR Bannuru 2018(263), containing: Haroyan 2018(264), Madhu 2013(265), Moharamzad 2011(266), Nakagawa 2014(267), Panahi 2014(268).			
Additional RCT: Srivastava 2016(269)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain – WOMAC / VAS</b>	331 (5 studies) 6-12 weeks	<b>SMD –0.81(–1.25 to –0.37), I<sup>2</sup>= 71%</b>  <b>SS in favour of curcuminoid</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-1 (sample size) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision:ok
	160 (1 study) 17 weeks	<b>(VAS) Curcuma: 4.03 +- 0.08 placebo: 5.11 +- 0.14 P= 0.0001 SS in favour of curcuma</b>  <b>(WOMAC) Curcuma: 9.48 +- 0.17 placebo: 10.16 +- 0.16 P= 0.06 NS</b>	
<b>Function</b>	232 (3 studies) 6-12 weeks	<b>SMD –0.48(–0.74 to –0.22), I<sup>2</sup>= 0%</b>  <b>SS in favour of curcuminoid</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 (sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	288 (4 studies) 6-12 weeks	RR 0.90 (0.21 to 3.79) I <sup>2</sup> = 14%  NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)

SR Bannuru 2018(263) zocht naar RCT's die oraal toegediende curcuminoïden of Boswellia formuleringen (alleen of in combinatie) vergeleken met placebo of NSAID's bij personen met osteoarthritis van de knie.

Er werden vijf RCT's gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleken. De studieduur van de RCT's varieerde van 6 tot 12 weken.

Vier van deze vijf RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte.

We vonden één bijkomende RCT met 17 weken follow-up, die curcuma met placebo vergeleek voor osteoartritis van de knie. Ze werd uit SR Bannuru uitgesloten omwille van concomitante behandeling met een NSAID (diclofenac 50 mg/dag) in beide studiegroepen. Aangezien dit geen exclusie criterium was in ons literatuuronderzoek, onderzochten we ook deze studie.

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **uitval omwille van ongewenste effecten** tussen curcuminoïden en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

## 10.2 Curcuminoïden versus NSAID's voor osteoartritis

Curcuminoids vs NSAIDs for knee osteoarthritis			
Bibliography: SR Bannuru 2018(263), containing: Kuptniratsaikul 2009(270), Kuptniratsaikul 2014(271), Kizhakkedath 2013(272)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain</b>	422 (2 studies) 4-6 weeks	SMD -0.05 (-0.41 to 0.31)  I <sup>2</sup> = 60%  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (duration, open label) Consistency: ok Directness: -1 (atypical posology of comparator) Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	474 (2 studies) 4-6 weeks	<b>RR 0.22 (0.05 to 0.99), I<sup>2</sup> = 0%</b>  <b>SS fewer withdrawals with curcuminoids</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (duration, open label) Consistency: ok

Directness: -1 (atypical posology of comparator)  
Imprecision: ok

SR Bannuru 2018(263) zocht naar RCT's die oraal toegediende curcuminoïden of Boswellia formuleringen (alleen of in combinatie) vergeleken met placebo of NSAID's bij personen met osteoartritis van de knie.

Er werden drie RCT's gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleken. De studieduur van de RCT's varieerde van 4 tot 12 weken. Twee RCT's vergeleken curcuminoïden met ibuprofen. Eén RCT vergeleek curcuminoïden met celecoxib.

Eén van deze drie RCT's voldeed niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Eén RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria voor duur. Eén RCT was niet geblindeerd. Er werd een atypische posologie van ibuprofen (200 mg 6x/dag) gebruikt als comparator in één studie. Deze problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen curcuminoïden en NSAID's.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **minder uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met behandeling met NSAID's.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

### 10.3 Curcuminoïden versus placebo voor pijnlijke diabetische neuropathie

Curcuminoids vs placebo for painful diabetic neuropathy			
Bibliography: Asadi 2019(273)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Foot pain	80 (1 study) 8 weeks	Curcumin: Baseline: 30, week 8: 20 Placebo: Baseline: 34, week 8: 33  P for interaction: 0.07 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (sample size, unbalanced attrition between groups; possible selective reporting of outcomes) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unclear, no 95%CI reported)

Er werd één RCT gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleek voor pijnlijke diabetische neuropathie.

De duur van deze RCT bedroeg 8 weken.



Deze RCT had een kleine steekproefgrootte, onevenwichtige drop-out tussen groepen, en mogelijke selectieve rapportering voor eindpunten. Dit kon tot bias leiden en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn in de voeten** tussen curcuminoïden en placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijke effect weergeven.*

## 10.4 Glucosamine versus placebo voor osteoarthritis

<b>Glucosamine vs placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Zhu 2018(274), containing: Noack 1994(275), Houpt 1999(276), Reginster 2001(277), Pavelka 2002(278), Braham 2003(279), McAlindon 2004(280), Cibere 2004(281), Usha 2004(282), Clegg 2006(77), Herrero-Beaumont 2007(22), Rozendaal 2008(283), Giordano 2009(284), Fransen 2014(285), Kwoh 2014(286)			
Additional RCT: Sawitzke 2010(287)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	2845 (14 studies) 4 - 144 weeks	SMD -0.105 (-0.254 to 0.045) p= 0.170 I <sup>2</sup> : 72.5%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	20% improvement WOMAC: OR 1.16 (0.65 to 2.04) NS  OMERACT/OARSI: OR 1.16 (0.74 to 1.83) NS  WOMAC (0-100) Difference -0.97 (-5.66 to 3.72) NS	
<b>Function</b>	Number of participants not reported (11 studies) 4 – 144 weeks	SMD -0.126 (-0.264 to 0.012) p= 0.073 I <sup>2</sup> : 64.1%  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		WOMAC Difference 0.56 (-4.69 to 5.82) NS	
<b>Adverse events (overall)</b>	Number of participants not reported (8 studies) 12- 144 weeks	RR 0.90 (0.66 to 1.23) I <sup>2</sup> = 24.3% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die glucosamine, chondroïtine of beide in combinatie vergeleken met placebo bij patiënten met osteoartritis van knie en/of heup.

Er werden veertien RCT's gevonden die glucosamine met placebo vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 4 tot 144 weken, met een studieduur van 12 of 24 weken voor de meeste studies.

4 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte of duur). Van de overblijvende RCT's hadden er 3 een onduidelijke randomisatie en 6 een onduidelijke "allocation concealment".

Er werd één aanvullende RCT gevonden die glucosamine met placebo vergeleek. De follow-up bedroeg 2 jaar. Er was een hoog risico op bias door een aantal methodologische problemen (onduidelijke randomisatie, zeer hoge uitval (53% drop-out) en onduidelijke rapportering van veiligheidsgegevens.)

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen glucosamine en placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen glucosamine en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen glucosamine en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.5 Glucosamine versus NSAID's voor osteoartritis

<b>Glucosamine vs NSAID in osteoarthritis</b>
Bibliography: Towheed 2005(11), containing: Clegg 2006(77), Muller-FassBender 1994(288), Qiu 1998(289), Rovati 1997(290), Vaz 1982(291)
Additional RCT: Chopra 2013(292)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain</b>	997 (4 studies) 4 - 24 weeks  440 (1 study) 24 weeks	SMD -0.27 (-0.65 to 0.11) I <sup>2</sup> =84%  NS  VAS: Difference 95%CI -1.20 to -0.60 Within a <i>a priori</i> selected range of ±1.5cm Equivalence between glucosamine and celecoxib  WOMAC: MD 95%CI -1.52 to 0.20 Within a <i>a priori</i> selected range of ±2.5 Equivalence between glucosamine and celecoxib	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number of patients reporting adverse events</b>	580 (4 studies) 4- 20 weeks	<b>Glucosamine 25/285 NSAID 90/295</b> I <sup>2</sup> =0%  <b>RR 0.29 (0.19 to 0.44)</b> <b>SS fewer patients reporting adverse events with glucosamine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number of withdrawals due to adverse events</b>	1215 (5 studies) 4- 24 weeks	<b>Glucosamine 10/602 NSAID 41/613</b> I <sup>2</sup> =79%  <b>RR 0.16 (0.02 to 1.46)</b> <b>SS fewer withdrawals due to adverse events with glucosamine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die bereidingen met enkel glucosamine vergeleken met placebo of andere comparatoren bij patiënten met osteoarthritis.

Er werden vijf RCT's gevonden die glucosamine met een NSAID vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 4 tot 24 weken. 3 RCT's vergeleken glucosamine met ibuprofen, één met celecoxib en één met piroxicam.

2 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte of duur). Van de overblijvende RCT's had 1 een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment".

Er werd één aanvullende equivalentietrial gevonden die glucosamine met celecoxib vergeleek. Deze RCT had 24 weken follow-up. Er was onduidelijke rapportering van "allocation concealment" en hoge en onevenwichtige uitval.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen glucosamine en NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met glucosamine leidde tot **minder patiënten die ongewenste effecten rapporteerden** vergeleken met behandeling met NSAID's.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met glucosamine leidde tot **minder uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met behandeling met NSAID's.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.6 Glucosamine versus placebo voor lagerugpijn

Glucosamine vs placebo in low back pain			
Bibliography: SR Sodha 2013(293) containing: RCT Wilkens 2010(294)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	250 (1 study) 1 year	Low back pain at rest (NRS)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		Glucosamine: mean SD 2.5 (2.1 to 2.9) Placebo: 2.8 (2.4 to 3.1)  Difference : -0.3 (-0.8 to 0.3)  NS	
		Low back pain when active (NRS)	
		Glucosamine: mean SD 3.0 (2.5 to 3.4) Placebo: 2.9 (2.5 to 3.3)  Difference): 0.1 (-0.5 to 0.6)	

		NS	
<b>QoL</b>	250 (1 study) 1 year	Health-related QoL (EQ-5D index) Glucosamine: mean SD 0.74 (0.70 to 0.78) Placebo: 0.70 (0.65 to 0.74)  Difference: 0.0 (0.0 to 0.1)  NS  Health-related QoL (EQ-VAS) Glucosamine: mean SD 7.4 (7.0 to 7.7) Placebo: 6.6 (6.3 to 7.0)  Difference: 0.7 (0.2 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events (all)</b>	250 (1 study) 1 year	Glucosamine: 32% Placebo: 36.8% OR 0.83 (0.49 to 1.40)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events resulting in study agent termination</b>	250 (1 study) 1 year	Glucosamine: 3.2% Placebo: 4.8% OR 0.66 (0.48 to 1.36)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die glucosamine beoordeelden bij volwassenen met chronische lagerugpijn.

Er werden drie RCT's gevonden. Twee RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 deelnemers per studiegroep). Slechts één RCT (Wilkins 2010) voldeed aan onze inclusiecriteria.

Deze RCT vergeleek glucosamine met placebo bij 250 patiënten met chronische lagerugpijn. De behandeling duurde 6 maanden en de follow-up één jaar. De resultaten na 6 maanden en 1 jaar waren consistent en vertoonden geen statistisch significant verschil voor pijn of QoL.

Deze studie had een laag risico op bias.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen glucosamine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **kwaliteit van leven** tussen glucosamine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen glucosamine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten leidend tot beëindiging van het bestudeerde agens** tussen glucosamine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.7 Chondroïne versus placebo voor osteoarthritis

Chondroitin vs placebo in osteoarthritis			
Bibliography: Zhu 2018(274), containing: Bucsi 1998(295), Bourgeois 1998(296), Uebelhart 1998(297), Mazieres 2001(298), Uebelhart 2004(299), Michel 2005(300), Clegg 2006(77), Mazieres 2006(301), Kahan 2009(302), Wildi 2011(303), Zegels 2013(304), Fransen 2014(285)			
Additional RCTs: Sawitzke 2010(287), Reginster 2017(305)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b>	3082 (12 studies) 12-96 weeks	<b>SMD -0.216 (-0.360 to -0.071)</b> <b>p= 0.003</b> <b>I<sup>2</sup>: 70.8%</b>  <b>SS in favour of chondroitin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (moderate heterogeneity, inconsistent results) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	20% improvement WOMAC: OR 0.69 (0.40 to 1.21) NS  OMERACT/OARSI: OR 0.89 (0.53 to 1.50) NS  WOMAC (0-100) Difference 2.30 (-3.08 to 7.68) NS	
	604 (1 study) 6 months	Pain (VAS) chondroitin: 28.6 placebo: 36.8  <b>chondroitin vs placebo p= 0.001</b> <b>SS in favour of chondroitin</b>  VAS- MCII Proportion of patient reaching minimally important improvement (20 mm of VAS reduction)  chondroitin: 68% placebo: 61%  Celecoxib vs placebo p= 0.098 NS	
<b>Function</b>	Number of participants not reported (10 studies) 12 – 96 weeks	<b>SMD -0.220 (-0.358 to -0.081)</b> <b>p= 0.002</b> <b>I<sup>2</sup>: 68.3%</b>  <b>SS in favour of chondroitin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: -1 (possible heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study)	WOMAC Difference 2.16 (-3.8 to 8.11) NS	

	24 months		
<b>Adverse events (overall)</b>	2714 (8 studies) 12- 96 weeks	RR 1.28 (0.96 to 1.70) I <sup>2</sup> = 9.4 %  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die glucosamine, chondroïtine of beide in combinatie vergeleken met placebo bij patiënten met osteoartritis van knie en/of heup.

Er werden twaalf RCT's gevonden die chondroïtine met placebo vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 12 tot 96 weken.

3 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte). Van de overblijvende RCT's hadden 2 een onduidelijke randomisatie en 8 een onduidelijke "allocation concealment".

Er werden twee aanvullende RCT's gevonden die chondroïtine met placebo vergeleken. Eén RCT had 2 jaar follow-up. Er was een hoog risico op bias omwille van een aantal methodologische problemen (mogelijke verbreking van randomisatie, zeer hoge uitval (53% drop-out) en onduidelijke rapportering van veiligheidsgegevens.)

Eén RCT had 6 maanden follow-up. Er was een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment".

Behandeling met chondroïne leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Behandeling met chondroïne leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen chondroïtine en placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.8 Chondroïtine versus NSAID's voor osteoartritis

<b>Chondroitin vs celecoxib in osteoarthritis</b>
Bibliography: Singh 2015(10)



Additional RCTs: Pelletier 2016(306), Reginster 2017(305)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain</b>	138 (1 study) 24 months	VAS Chondroitin: -24.38 Celecoxib: -26.12  p for difference= 0.697 NS  WOMAC Chondroitin: -8.81 Celecoxib: -11.09  p for difference= 0.225 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear randomization and allocation concealment; high attrition, possible selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
	604 (1 study) 6 months	VAS  chondroitin: 28.6 celecoxib : 30.5  Chondroitin vs celecoxib p=0.446 NS  VAS-MCII Proportion of patient reaching minimally important improvement (20 mm of VAS reduction) chondroitin: 68% celecoxib : 69%  Chondroitin vs celecoxib p=0.914 ; NS	
<b>Function</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: -26.92 Celecoxib: -33.52  p for difference= 0.286 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
<b>QoL</b>	138 (1 study) 24 months	QoL SF-36 Improvement in both groups without significant differences between groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok

		Data not shown	Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
<b>At least one AE</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 78% Celecoxib: 77%  p for difference= >0.999 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 10% Celecoxib: 6%  p for difference= 0.435 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>AE related to study treatment</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 27% Celecoxib: 24%  p for difference= 0.745 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>AE leading to study withdrawal</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 13% Celecoxib: 11%  p for difference= 0.828 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Een systematische review zocht naar RCT's die chondroïne vergeleken met placebo of een actieve controle (medicatie of supplementen) bij volwassenen met osteoarthritis.

Er werden drie RCT's gevonden die chondroïne met een actieve controle vergeleken, maar geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria.

Er werden twee aanvullende RCT's gevonden bij ons literatuuronderzoek. Beide vergeleken chondroïne met celecoxib.

Eén RCT had een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens door hoge uitval (36,5%) en mogelijke selectieve rapportering van eindpunten. De tweede trial had een onduidelijke rapportering van randomisatie en "allocation concealment". Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen chondroïne en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen chondroïne en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **kwaliteit van leven** tussen chondroïtine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen chondroïtine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen chondroïtine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **met de studiebehandeling gerelateerde ongewenste effecten** tussen chondroïtine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **studie-uitval omwille van ongewenste effecten** tussen chondroïtine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.9 Glucosamine + chondroïtine versus placebo voor osteoarthritis

Glucosamine+ chondroitin vs placebo in osteoarthritis			
Bibliography: Zhu 2018(274), containing: Clegg 2006(77), Fransen 2014(285), Lugo 2016(307), Roman-Blas 2017(308)			
Additional RCT: Sawitzke 2010(287)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b>	1200 (4 studies) 24-96 weeks	SMD 0.792 (-0.296 to 1.880) p= 0.153 I <sup>2</sup> : 98.50%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	NS <hr/> 20% improvement WOMAC: OR 0.83 (0.51 to 1.34) NS  OMERACT/OARSI: OR 0.85 (0.55 to 1.31) NS  WOMAC (0-100) Difference 0.21 (-4.29 to 4.70) NS	
<b>Function</b>	1200 (4 studies) 24-96 weeks	SMD 0.556 (-0.368 to 1.480) p= 0.238 I <sup>2</sup> : 98%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	NS <hr/> WOMAC Difference 3.20 (-2.21 to 8.61) NS	
<b>Adverse events (overall)</b>	1090 (3 studies) 24-96 weeks	RR 1.40 (0.78 to 2.51) I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die glucosamine, chondroïtine of beide in combinatie vergeleken met placebo bij patiënten met osteoartritis van knie en/of heup.

Er werden vier RCT's gevonden die glucosamine+ chondroïtine met placebo vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 24 tot 96 weken.

Eén RCT had een onduidelijke randomisatie, en alle hadden een onduidelijke "allocation concealment".

Er werd één bijkomende RCT gevonden die glucosamine met placebo vergeleek. De follow-up bedroeg 2 jaar. Er was een hoog risico op bias door een aantal methodologische problemen

(onduidelijke randomisatie, zeer hoge uitval (53% drop-out), en onduidelijke rapportering van veiligheidsgegevens.)

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen glucosamine+ chondroïtine en placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen glucosamine+ chondroïtine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen glucosamine+ chondroïtine en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 10.10 Glucosamine + chondroïtine versus NSAID's voor osteoarthritis

<b>Chondroitin sulfate + glucosamine vs celecoxib in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Singh 2015(10)			
Additional RCTs: Hochberg 2016(309)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	606 (1 study) 6 months	<p>WOMAC</p> <p>Chondroitin+ glucosamine: -185.7</p> <p>Celecoxib: -186.8</p> <p>Treatment difference : -1.1 (-22.0 to 19.8) p=0.92</p> <p>Chondroitin+ glucosamine is non-inferior to celecoxib</p> <p>VAS</p> <p>Chondroitin+ glucosamine: -35.1</p> <p>Celecoxib: -35.3</p> <p>Treatment difference : -0.22 (-4.8 to 4.3)</p> <p>P= 0.92</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b></p> <p>Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition)</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>
<b>Function</b>	606	WOMAC	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>

	(1 study) 6 months	Chondroitin+ glucosamine: -504.4 Celecoxib: -525.6  Treatment difference : -21.2 (-87.3 to 45.0) p=0.53  NS	Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)
<b>QoL</b>	606 (1 study) 6 months	EuroQoL-5D VAS Chondroitin+ glucosamine: 69.1 Celecoxib: 70.2  Treatment difference P=0.54  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
<b>Proportion of subjects having at least one treatment-emergent adverse event</b>	606 (1 study) 6 months	Chondroitin+ glucosamine: 51.0% Celecoxib: 50.5%  No statistical test	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: NA
<b>Serious adverse events</b>	606 (1 study) 6 months	Chondroitin+ glucosamine: 2.3% Celecoxib: 3.3%  No statistical test	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: NA

Een systematische review zocht naar RCT's die chondroïtine met placebo of een actieve controle (medicatie of supplementen) vergeleken bij volwassenen met osteoarthritis.

Er werden 4 studies gevonden; 2 ervan voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte). De overblijvende 2 RCT's onderzochten niet de vergelijking GLU + CHON versus NSAID's, maar vergeleken eerder elke studiegroep met placebo. Zij werden eerder gerapporteerd in het hoofdstuk "Glucosamine + chondroïtine versus placebo".

Er werd één aanvullende RCT gevonden bij ons literatuuronderzoek. Ze vergeleek chondroïtine + glucosamine met celecoxib en had een follow-up van 6 maanden.

Er was een onduidelijke rapportering van "allocation concealment" en hoge uitval (23%). Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **kwaliteit van leven** tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ernstige ongewenste effecten** tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 10.11 Hyaluronzuur voor chronische pijn

We vonden geen systematische reviews of RCT's die oraal hyaluronzuur beoordeelden voor chronische pijn en die aan onze inclusiecriteria voldeden.

Oe 2016(310) "Oral hyaluronan relieves knee pain: a review" is een narratieve review die zich concentreert op oraal hyaluronzuur voor kniepijn. De in deze review gerapporteerde RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 per studiegroep).

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 10.12 Traumeel voor chronische pijn

We vonden één systematische review(311) die zocht naar systematische reviews of meta-analyses van aanvullende en alternatieve geneeskunde (al dan niet met conventionele kankerbehandelingen) over kankerpijn bij volwassenen.

Deze systematische review vond een SR die twee RCT's includeerde die Traumeel voor kankerpijn beoordeelden. Ze voldeden niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 per studiegroep).

We vonden geen RCT's of SR's (die aan onze inclusiecriteria voldeden) die Traumeel in andere settings beoordeelden.

*GRADE: onvoldoende evidentie*

## 11 Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek. Veiligheid.

### 11.1 Paracetamol en respiratoire ongewenste effecten

#### **Paracetamolgebruik en nieuwe diagnose van astma in de kinderjaren**

Een systematische review door SR Cheelo 2015(312) zocht naar prospectieve en retrospectieve cohortstudies die het verband onderzochten tussen een nieuwe diagnose van astma bij het kind en blootstelling aan paracetamol tijdens de zwangerschap of de vroege kinderjaren. Er werden tien cohortstudies gevonden. Vier vonden een statistisch significant verband tussen paracetamolgebruik en verhoogd risico op incident astma jaren later; zes vonden geen verband.

De studies die corrigeerden voor luchtweginfecties vonden geen significant verband; terwijl de studies die niet corrigeerden voor luchtweginfecties wel een SS verband vonden.

Door onze search vonden we vijf aanvullende cohortstudies. Er werden tegenstrijdige resultaten gevonden.

GRADE: LAGE tot ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

#### **Paracetamolgebruik voor astma bij kinderen**

Een RCT door Sheehan 2016(313) vond geen SS verschil in aantal astma-exacerbaties tussen paracetamolgebruik en ibuprofengebruik voor koorts bij kinderen met mild persisterend astma.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

#### **Paracetamolgebruik en nieuwe diagnose van astma bij volwassenen**

Er werden twee cohortstudies(314), (315) gevonden die het verband tussen paracetamolgebruik en risico op incident astma bij volwassen vrouwen beoordeelden.

Er werden tegenstrijdige resultaten gevonden. De resultaten waren niet gecorrigeerd voor luchtweginfecties.

GRADE: LAGE tot ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

#### **Paracetamolgebruik voor astma bij volwassenen**

Eén kleine RCT door Ioannides 2014(316) bij volwassenen met astma vond geen verschil in bronchiale hyperreactiviteit tussen paracetamol of placebo na 12 weken gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie



## 11.2 Paracetamol en ongewenste effecten ter hoogte van de lever

### Therapeutisch gebruik van paracetamol en acute leverinsufficiëntie bij volwassenen

Een systematische review door Dart 2007(317) zocht naar artikelen met herhaalde dosering van een therapeutische dosis (4 g/dag of minder) paracetamol gedurende minstens 24 uur.

De auteurs beoordeelden informatie over 30.865 patiënten die in RCT's en observationele studies waren opgenomen.

De mediane behandelingsduur met paracetamol bedroeg 6 dagen in deze studies.

- Er waren geen rapporteringen van leverinsufficiëntie, transplantatie of overlijden.
- Bij 129 patiënten (0,4%) werd een verhoging gerapporteerd van de serum aminotransferasespiegel die de bovengrens van de normaalwaarde overschreed (0,4%)

Er werd geen vergelijkingsgroep gerapporteerd of beoordeeld.

## 11.3 NSAID's en gastro-intestinale ongewenste effecten

### Gebruik van NSAID's en het risico op hoge gastro-intestinale complicaties

SR Castellsague 2012(318) zocht naar observationele studies (case-control of cohortstudies) die het risico op hoge gastro-intestinale complicaties (peptisch ulcus perforaties, obstructies en bloeding) van individuele NSAID's met geen gebruik van NSAID's vergeleken.

De volgende gepoolde resultaten werden gevonden:

- **meer hoge gastro-intestinale complicaties met ibuprofen; RR 1,94 (1,62 tot 2,32)**
- **meer hoge gastro-intestinale complicaties met naproxen; RR 3,67 (2,84 tot 4,75)**
- **meer hoge gastro-intestinale complicaties met diclofenac; RR 3,33 (2,51 tot 4,41)**

SR Arias 2018(319) zocht naar observationele studies (case-control, case-crossover of cohortstudies) die het risico op om het even welk gastro-intestinaal event van COX-2-selectieve NSAID's vergeleken met niet-gebruik van NSAID's.

**Er werden meer gastro-intestinale ongewenste effecten gevonden met celecoxib; RR 1,53 (1,19 tot 1,97),** hoewel er geen statistisch significant verschil werd vastgesteld in de enige cohortstudie die voor deze vergelijking werd opgenomen.

## 11.4 NSAID's en ongewenste effecten ter hoogte van de nieren

### **NSAID-gebruik en acute nierschade (AKI, acute kidney injury)**

SR Zhang(320) zocht naar cross-sectionele, cohort and case-control studies die het verband beoordeelden tussen NSAID-gebruik en acute nierschade. Er werden 10 case-control studies gevonden. We rapporteren geen details van deze studies aangezien ze niet voldeden aan onze inclusiecriteria.

- Er werd een hoger gepoold odds ratio van acute nierschade gevonden voor huidige blootstelling aan NSAID's vergeleken met geen blootstelling: OR 1,73 (1,44 tot 2,07).
- Er werd een risico op AKI van OR 2,51 (1,52 tot 2,68) vastgesteld bij ouderen.

Een systematische review en meta-analyse (Ungprasert 2015(321)) zocht naar observationele studies die het risico op acute nierschade vergeleken bij NSAID-gebruikers versus niet-gebruikers.

Er werden één retrospectieve cohortstudie en vier case-control studies gevonden. Deze publicatie berekende het risico op acute nierschade volgens het gebruikte NSAID.

- Er werd een hoger risico op acute nierschade gevonden voor ibuprofen en naproxen, hoewel dit verband niet significant was in de cohortstudie.
- Voor diclofenac werd geen verschil gevonden; dit resultaat werd ook in de cohortstudie gevonden.

### **NSAID-gebruik en progressie van chronische nierziekte**

Een systematische review en meta-analyse (Nderitu 2013(322)) zocht naar observationele studies die het verband beoordeelden tussen NSAID-gebruik en progressie van chronische nierziekte.

- Er was geen verschil in risico op versnelde progressie van chronische nierziekte voor NSAID-gebruik in een regelmatige dosis.
- NSAID-gebruik in hoge dosis was significant gecorreleerd met versnelde progressie van chronische nierziekte: OR 1,26 (1,06 tot 1,50)

### **NSAID-gebruik en analgetische nefropathie**

Een systematische review (Yaxley 2016)(323) zocht naar observationele studies die het verband beoordeelden tussen NSAID-gebruik in hoge dosis en op lange termijn en nierinsufficiëntie.

Er werden 5 cohortstudies gevonden.

Geen van deze studies vond een verband tussen NSAID-gebruik in hoge dosis en op lange termijn en de ontwikkeling van chronische verminderde nierfunctie.

## 11.5 NSAID's en cardiovasculaire ongewenste effecten

### NSAID-gebruik en cardiovasculaire events

Een systematische review door Gunter 2016(324) zocht naar RCT's en prospectieve cohortstudies die de cardiovasculaire risico's van 8 NSAID's beoordeelden (**ibuprofen, diclofenac, naproxen**, meloxicam, **etoricoxib, celecoxib**, lumiracoxib, rofecoxib) ten opzichte van andere NSAID's of ten opzichte van placebo.

Er werden 8 RCT's en 1 cohortstudie gevonden die de NSAID's die in dit literatuuronderzoek van belang waren beoordeelden.

- Er was geen verschil voor de eindpunten myocardinfarct, beroerte, CV overlijden of een composiet van de drie CV eindpunten met NSAID's (celecoxib, diclofenac, naproxen) vergeleken met placebo.
- Er waren SS **minder beroertes** met **celecoxib** vergeleken met niet-selectieve NSAID's (ibuprofen, naproxen of diclofenac).

## 11.6 Topische NSAID's versus orale NSAID's

We vonden geen systematische reviews of observationele studies over topische NSAID's versus orale NSAID's die zochten naar veiligheidseindpunten of deze beoordeelden.

## 12 Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

### 12.1 Paracetamol

#### 12.1.1 Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (1)

#### 12.1.2 Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van paracetamol zijn zeldzaam en gewoonlijk mild (2)
- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus. (1)
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, dikwijls pas 24 tot 48 uur na massale ingestie.
- Omwille van het initieel vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vergt elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname. Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Bij bestaan van risicofactoren kan reeds toxiciteit worden gezien vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagdosis (4 g) (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen”). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/kg. Indien uit meting van de plasmaconcentratie van paracetamol blijkt dat het gevaar op hepatotoxiciteit reëel is, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven. (1)
- Er zijn geen argumenten voor een causaal verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat gesuggereerd werd in observationeel onderzoek. (1)
  - Een recent gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde studie levert nu goede evidentie dat paracetamol even veilig is als ibuprofen in termen van astmacontrole, althans bij kinderen met mild persisterend astma die omwille van pijn of koorts een analgeticum nodig hebben. Hoewel het hier niet ging over paracetamol en het ontstaan van astma, wordt met deze studie de suggestie dat paracetamol wheezing of astma bij jonge kinderen negatief beïnvloedt, verder verzwakt. (325)
  - In 2015 verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de ongewenste effecten van paracetamol. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. Kritische interpretatie van de resultaten laat evenwel niet toe te besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. (326)
- Zelden: Er werden hematologische reacties en ernstige huidreacties gerapporteerd. (2).
- Overgevoeligheid werd ook zelden gerapporteerd. (2)

#### 12.1.3 Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. (1)

#### 12.1.4 Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende risicopatiënten: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.(1)

- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden. (1)
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd. (1)
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in over the counter (OTC) en zowel in mono- als combinatiepreparaten. (1)
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. (1)
- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen. (1)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (1)
- De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering. (1)

## 12.2 NSAID's

### 12.2.1 Contra-indicaties

- Actief gastroduodenaal ulcus. (1)
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID. (1)
- Leverinsufficiëntie. (1)
- Ernstig hartfalen. (1)
- Bij bepaalde specialiteiten wordt in de SKP (samenvatting van de productkenmerken) nierinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld.
- COX-2-selectieve NSAID's alsook de niet COX-2-selectieve NSAID's aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen: ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer vaatlijden en matig tot ernstig hartfalen. (1)
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie. (1)

### 12.2.2 Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last is het meest frequente ongewenste effect (GI last, nausea, diarree; gewoonlijk mild en omkeerbaar) (2). Echter, bij sommige patiënten ontstaan letsels van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie. (1)
  - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige GI ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen. (1)
  - GI letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal. (1)
  - In welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac hebben een hoger risico van GI ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie. Met ibuprofen, COX-2-selectieve NSAID's en misschien nabumeton zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's. (1)
- Verhoogd risico van myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten. (1)
  - Het risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac, waarschijnlijk het geringst voor naproxen. Voor ibuprofen

zijn de gegevens niet eenduidig: er zijn alleen aanwijzingen van een verhoogd risico bij langdurig gebruik van hoge doses. Voor de andere NSAID's zijn zeer weinig gegevens beschikbaar, maar er wordt aangenomen dat dit cardiovasculaire risico voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten. (1)

- Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de behandelingsduur. (1)
- Vochtretentie met verergeren van hartfalen: alle NSAID's verhogen het risico van acuut hartfalen. (1)  
Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, in geval van voorgeschiedenis van hartfalen, hoge dosis en lange halfwaardetijd (2).
- Bloeddrukverhoging.(2).  
Een meta-analyse toont een gemiddelde bloeddrukverhoging van 5 mmHg. Het effect is het grootst bij patiënten die een antihypertensieve behandeling volgen (2).
- Acute en chronische nierinsufficiëntie. (1)
  - Acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen.
  - Ongeveer 1 op de 200 patiënten ouder dan 65 jaar ontwikkelt een acuut nierprobleem binnen de 45 dagen na de start van de NSAID behandeling.
  - Ook bij kinderen met dehydratie (bij koorts of diarree) of bij hoge doses werd acute nierinsufficiëntie gezien
  - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom.
  - Langetermijngebruik of misbruik van analgetica, inclusief NSAID's, wordt in verband gebracht met nefropathie (2).
- Bloedingen, hematologische afwijkingen. (2)
- Overgevoeligheid (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur en tussen de NSAID's onderling.
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken. (1)
- Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik. (1) (2)
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indolderivaten.  
Gehoerverlies en tinnitus worden ook in verband gebracht met NSAID-gebruik (2).
- Hepatotoxiciteit: reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit. (1)
- Verslechteren en uitlokken van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met piroxicam). (1)
- Verhoogde incidentie van ernstige huidcomplicaties (abces, necrose) bij patiënten met varicella of zona behandeld met een NSAID. (1)
- Mogelijke verhoging van het risico van complicaties bij pneumonie. (1)
- Fotodermatosen zijn beschreven bij systemisch gebruik (waarschijnlijk vooral piroxicam) en lokaal gebruik (waarschijnlijk vooral ketoprofen gel). (327)
- NSAID's (onder andere ibuprofen) werden ook in verband gebracht met hyponatriëmie. De incidentie is vermoedelijk laag. (328)
- Optische neuropathie werd beschreven met NSAID's. (329)

- Er zijn geen bewijzen van meerwaarde van nabumeton qua ongewenste effecten, ten opzichte van andere NSAID's zoals ibuprofen of de COX-2-selectieve NSAID's. (330)

### 12.2.3 Zwangerschap en borstvoeding

NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap. (1)

- Eerste trimester: risico van spontane abortus en vermoeden van teratogeniteit. (1)
- Derde trimester: bij herhaald gebruik, verlenging van de zwangerschap en van de partus, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en pulmonale hypertensie. Zelfs bij kortdurend gebruik kunnen bij de foetus en de pasgeborene nierinsufficiëntie (met mogelijk oligohydramnion) en hartfalen optreden. (1)

### 12.2.4 Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik. (1)
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook laaggedoseerd, verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's volledig. (1)
- Verhoogd risico van bloeding door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), SSRI's en selectieve serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SRNI's). (1)
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen. (1)
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine. (1)
- Verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses als antitumoraal middel gebruikt wordt. Bij patiënten met normale nierfunctie op lage doses methotrexaat (zoals bv. bij reumatoïde artritis) is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag. (1)
- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine. (1)
- Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva. (1)
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines. (1)
- Verslechtering van de nierfunctie (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie, en zeker bij gelijktijdige behandeling van een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan. (1)
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon. (1)
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9. (1)
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6. (1)

### 12.2.5 Bijzondere voorzorgen

- Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risicobatenverhouding positief lijkt: in vele gevallen kan een middel met minder toxiciteit volstaan (bv. paracetamol bij artrose of bij koorts). (1)

- De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop. De indicatiestelling dient zeer scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur dienen zoveel mogelijk beperkt te worden. Bij ouderen zijn de NSAID's met korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd. (1)
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI), een dubbel gedoseerd H2-antihistaminicum of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen; enkel voor misoprostol en PPI's is er beperkte evidentie van een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, en personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van ulcus pepticum (zeker indien ook complicaties van bloeding of perforatie), en bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans. (1)
- Voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac, diclofenac en hoge doses ibuprofen dient men in verband met de cardiovasculaire ongewenste effecten zeker terughoudend te zijn bij patiënten met cardiovasculair lijden (zie rubriek "Contra-indicaties"), met hypertensie en met hoog cardiovasculair risico. (1)
- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren. (1)
- Bij kinderen met dehydratie (bv. bij diarree) geeft men ter bestrijding van koorts geen anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen wegens gevaar van acuut nierfalen [zie Folia juli 2005 en Folia mei 2018]. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. (1)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (1)
- In geval van nierinsufficiëntie (indien niet gecontra-indiceerd; zie ook onder Contra-indicaties): vermijd NSAID's of geef de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke periode. Monitor nierfunctie, natrium -en waterretentie (2).

## 12.3 Antidepressiva: TCA's (amitriptyline en nortriptyline) en SNRI's (venlafaxine, duloxetine)

### 12.3.1.1 *Contra-indicaties TCA's*

- Associatie met MAO-inhibitoren. (1)
- Recent myocardinfarct. (1)
- Hartaritmieën (vooral AV-blok). (1)
- Ongewenste effecten van de anticholinergica voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline). (1)
- Leverinsufficiëntie. (1)

### 12.3.1.2 *Contra-indicaties SNRI's*

- Associatie met MAO-inhibitoren. (1)
- Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie; ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie. (1)
- Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. Verhoogd risico van ventriculaire aritmie (2)



### 12.3.1.3 Ongewenste effecten antidepressiva: algemeen

- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme). (1)
- Beven en overmatig zweten. (1)  
TCA's en venlafaxine kunnen fysiologische tremor verergeren. (331)
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapyramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. Dergelijke symptomen treden meest frequent op na gebruik van hoge doses, bij lange gebruiksduur en bij stoppen van producten met korte halfwaardetijd zoals paroxetine, duloxetine en venlafaxine. Deze verschijnselen kunnen optreden ondanks het feit dat antidepressiva geen afhankelijkheid induceren. (1)
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's, SSRI's en bupropion. (1)
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's. (1)
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers. (1)
- Verhoogd risico van agressief gedrag en zelfmoordgedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's (1)

### 12.3.1.4 Ongewenste effecten TCA's

- Gewichtstoename. (1)
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. torsades de pointes), met mogelijk fatale afloop. (1)
- Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline). (1)
- Sedatie, vooral met amitriptyline, dosulepine en maprotiline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend (nortriptyline); ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen. (1)
- Neurologische symptomen zoals perifere neuropathie, tremor, ataxie, zelden extrapyramidale verschijnselen. Verwardheid, hallucinaties, vooral bij ouderen. (2)
- Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva. (1)
- Zelden overgevoelighedsreacties, fotosensibilisatie, bloedafwijkingen. (2)
- Endocriene effecten, seksuele disfunctie (2)

### 12.3.1.5 Zwangerschap en borstvoeding antidepressiva algemeen

- Antidepressiva dienen zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap. (1)
- Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden. (1)
- Problemen bij het pasgeboren kind bij gebruik kort voor de bevalling (1):
  - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bv. venlafaxine, mirtazapine);

- anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen.

#### **12.3.1.6 Interacties antidepressiva algemeen**

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken. (1)
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking: amitriptyline, venlafaxine, duloxetine (1)
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, NSAID's, carbamazepine. (1)
- Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva. Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum. (1)

#### **12.3.1.7 Interacties TCA's**

- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten. (1)
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten. (1)
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholerg effect. (1)
- Amitriptyline en nortriptyline zijn substraten van CYP2D6. (1)

#### **12.3.1.8 Interacties SNRI's**

- Verhoogd risico van bloeding bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur. (1)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica. (1)
- Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6, en inhibitor van CYP2D6. (1)
- Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6. (1)

#### **12.3.1.9 Bijzondere voorzorgen SNRI's**

- Controleer de bloeddruk tijdens de behandeling (2)
- Venlafaxine: Voorzichtigheid is geboden in geval van matige tot ernstige lever- of nierinsufficiëntie (2)
- Voorzichtigheid is geboden in geval van een voorgeschiedenis van convulsies, bloeding, manie (2)
- Follow-up van patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of risico van nauwehoekglaucoom (2)

## 12.4 Anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine, pregabaline)

### 12.4.1 Contra-indicaties anti-epileptica

#### 12.4.1.1 *Contra-indicaties carbamazepine*

- Atrioventriculair blok. (1)
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor. (1)

### 12.4.2 Ongewenste effecten anti-epileptica

#### 12.4.2.1 *Ongewenste effecten anti-epileptica algemeen*

- Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge. (1)
- Hematologische stoornissen, elektrolytenstoornissen, leverfunctiestoornissen, osteo-articulaire afwijkingen en, vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen: frequent. (1)
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van zelfmoordgedachten.
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica. (1)
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom, pigmentafzetting in de retina) met sommige anti-epileptica. (1)
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met meerdere anti-epileptica. (1)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-syndroom (DRESS-syndroom, zie DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-syndroom), vooral met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine. (1)

#### 12.4.2.2 *Ongewenste effecten carbamazepine*

- Frequent: duizeligheid, slaperigheid, ataxie, gastro-intestinale klachten, milde huidreacties. (1) (2)
- Verergering, soms tot myoclonische of niet-convulsieve status epilepticus, bij sommige veralgemeende epilepsieën zoals epilepsie met absences. (1)
- Frequente en soms ernstige allergische reacties; o.a. zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B1502-allel. (1)
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie. (1)
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemie. (1)
- Hyponatriëmie, frequenter bij ouderen. (1)

#### 12.4.2.3 *Ongewenste effecten gabapentine*

- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor en visusstoornissen. (1)
- Zelden: pancreatitis, erythema multiforme, glykemieschommelingen (2)

#### 12.4.2.4 *Ongewenste effecten pregabaline*

- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen en hartritmestoornissen. (1)
- Ook seksuele stoornissen (2)
- Minder frequent: syncope en congestief hartfalen (2)
- Zelden omkeerbaar nierfalen, rhabdomyolyse (2)

### 12.4.3 Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica

#### 12.4.3.1 *Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica algemeen*

- Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit. (1)

- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. (1)
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 4 mg foliumzuur per dag te geven. (1)

#### **12.4.4 Interacties anti-epileptica**

##### **12.4.4.1 Interacties anti-epileptica algemeen**

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)
- Vele anti-epileptica zijn enzyminducerend en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. anticonceptiva), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. (1)

##### **12.4.4.2 Interacties carbamazepine**

- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4, en inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 en P-gp, met o.a. daling van het effect van de vitamine K-antagonisten en van de oestroprogestagene anticonceptiva. Carbamazepine induceert in het begin van de behandeling ook zijn eigen metabolisme, met een belangrijke variabiliteit van de plasmaconcentraties tot gevolg. (1)
- Verlaging van de plasmaconcentratie van carbamazepine bij chronisch overmatig alcoholgebruik. (1)

##### **12.4.4.3 Interacties gabapentine**

- Gabapentine versterkt het euforisch effect van opioïden. (1)

##### **12.4.4.4 Interacties pregabaline**

- Pregabaline versterkt het euforisch effect van opioïden. (1)

#### **12.4.5 Bijzondere voorzorgen anti-epileptica**

##### **12.4.5.1 Bijzondere voorzorgen anti-epileptica algemeen**

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken; verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren. (1)

##### **12.4.5.2 Bijzondere voorzorgen gabapentine**

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen. (1)
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik. (1)

##### **12.4.5.3 Bijzondere voorzorgen pregabaline**

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen. (1)
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik. (1)

## 12.5 Andere geneesmiddelen: oraal

### 12.5.1 Hyaluronzuur

*Geen gegevens in onze bronnen over orale preparaten.*

### 12.5.2 Curcumine

*Geen gegevens in Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia Pharmacotherapeutica*

Kurkuma oliears: schildklierdisfunctie bij varkens (2)

### 12.5.3 Glucosamine

De meeste glucosaminepreparaten (vaak in combinatie met chondroïtine) zijn niet geregistreerd als geneesmiddel maar als voedingssupplement. (1)

#### 12.5.3.1 Contra-indicaties

- Allergie voor schaaldieren. (1)

#### 12.5.3.2 Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hoofdpijn, vermoeidheid. (1)
- Allergische reacties zoals rash, angio-oedeem en urticaria: zelden. (1)
- Bezorgdheid over verstoring van glucosemetabolisme bij diabetespatiënten kon niet bevestigd worden in gerandomiseerde trials. Glykemiemonitoring aanbevolen tot meer details bekend zijn. (2)

#### 12.5.3.3 Interacties

Bijzondere aandacht is aangewezen voor mogelijke interacties, vooral met vitamine K-antagonisten (met risico van bloeding). (1)

### 12.5.4 Chondroïtine

*Geen gegevens in onze bronnen.*

### 12.5.5 Traumeel

*Geen gegevens in onze bronnen over orale preparaten.*

## 12.6 Andere topische geneesmiddelen

### 12.6.1 Capsaïcine

#### 12.6.1.1 Ongewenste effecten

- Mogelijke ongewenste effecten zijn roodheid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats. (1)
  - Dit gevoel verdwijnt gewoonlijk na een paar dagen. (2)
  - Topisch capsaïcine gaf bij meer dan de helft van de patiënten een brandende pijn ter hoogte van de applicatieplaats. (332)
- Er bestaat een risico van neurologische stoornissen op lange termijn (333)
- Hoesten, niezen of andere tekenen van irritatie wanneer damp of gedroogd residu van topische preparaten wordt geïnhaleerd. (2)

### 12.6.2 Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne

#### 12.6.2.1 Ongewenste effecten

- Allergische reacties met de esters (tetracaïne) (en zelden met de amides (lidocaïne, prilocaïne)): vooral lokale reacties; anafylactische reacties zijn zeldzaam. In vitro diagnose is niet mogelijk. Er is belangrijke kruisovergevoeligheid tussen de esters

onderling; tussen de esters en de amiden is er weinig kruisovergevoeligheidsreactie. (1)

- (Pseudo)allergische reacties op bewaarmiddelen zoals parabenen en bisulfieten. (1)
- Toxiciteit t.h.v. het centrale zenuwstelsel (agitatie, angst, beven, convulsies) gevolgd door cardiovasculaire collaps, bradycardie, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand: bij overdosering of bij intravasculaire injectie. Ook met lokaal aangewende producten kan overdosering optreden. (1)
- Risico van cornealetsels bij contact met de ogen. (1)
- Prilocaine: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij aanbrengen van grote hoeveelheden. (1)

### **12.6.2.2 Zwangerschap en borstvoeding**

- Lokale anesthetica gaan doorheen de placentabarrière, met mogelijkheid van ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene. (1)
- Lidocaïne werd het best bestudeerd en lijkt veilig; voor de andere lokale anesthetica bestaan zeer weinig gegevens. (1)

### **12.6.2.3 Bijzondere voorzorgen**

- Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden. (1)
- Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Bij MRI moeten dergelijke pleisters van de te onderzoeken lichaamsdelen verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden (1)

### **12.6.3 DMSO (dimethylsulfoxide)**

*Geen gegevens in onze bronnen*

## **12.7 NSAID's voor topisch gebruik**

### **12.7.1 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid (lokaal of systemisch) t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur. (1)
- Ketoprofen lokaal: blootstelling aan de zon (zelfs bij bewolkt weer) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na stoppen van de behandeling. (1)

### **12.7.2 Ongewenste effecten**

- Huidirritatie. (1)
- Allergische reacties. (1)
- Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen [zie Folia juli 2011]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit. Ook foto-allergie buiten het applicatiegebied is mogelijk. (1)
- Bij lokale toepassing zijn de systemische ongewenste effecten van NSAID's zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (zie 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten. (1)
- Nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis zijn opgetreden na het gebruik van piroxicam gel (2)

### 12.7.3 Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten): bij MRI moeten ze van de te onderzoeken lichaamsdelen verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden. (1)

## 13 Referenties

1. BCFI CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019.
2. Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (39th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2017.
3. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. The Cochrane database of systematic reviews 2016: Cd012230.
4. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. The Cochrane database of systematic reviews 2015: CD010902.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 2015;14: 162-73.
6. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. The Cochrane database of systematic reviews 2013: CD010567.
7. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2012: Cd010111.
8. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2014: CD010958.
9. Perkins K, Sahy W, Beckett RD. Efficacy of Curcuma for Treatment of Osteoarthritis. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine 2017;22: 156-65.
10. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2015;1: CD005614.
11. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
12. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. NHG 2018.
13. 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.
14. 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).
15. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat 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.
16. Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.
17. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2: CD013273.
18. Altman RD, Zinsenheim JR, Temple AR, Schweinle JE. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Osteoarthritis and cartilage 2007;15: 454-61.
19. Amadio P, Cummings D. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. Curr Ther Res 1983;34: 59-66.
20. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. Archives of internal medicine 2003;163: 169-78.



21. Golden H, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *American Journal of Therapeutics* 2004;11: 85-94.
22. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 555-67.
23. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 923-30.
24. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 931-9.
25. Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. *Current medical research and opinion* 2014;30: 2377-87.
26. Zoppi M, Peretti G, Boccard EP. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of an effervescent formulation of 500 mg paracetamol in arthritis of the knee or the hip. *European journal of pain* 1995;16: 42-8.
27. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
28. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine* 1991;325: 87-91.
29. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 1028-34.
30. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *Jama* 2002;287: 64-71.
31. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis and rheumatism* 2001;44: 1587-98.
32. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *The Journal of rheumatology* 2005;32: 1093-105.
33. Shen H, Sprott H, Aeschlimann A, Gay R, Uebelhart D, Michel BA, et al. Primary Analgesic Action of Acetaminophen and Rofecoxib in Osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2003;62: 258.
34. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism* 1993;36: 1196-206.
35. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2016;390: e21-e33.
36. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2016.
37. 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;12: Cd012227.
38. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7: Cd012637.

39. Jevsevar DS, Shores PB, Mullen K, Schulte DM, Brown GA, Cummins DS. Mixed Treatment Comparisons for Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2018;26: 325-36.
40. Gibofsky A, Hochberg MC, Jaros MJ, Young CL. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. *Current medical research and opinion* 2014;30: 1883-93.
41. Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskahl B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scandinavian journal of rheumatology* 1997;26: 287-92.
42. Sangdee C, Teekachunhatean S, Sananpanich K, Sugandhavesa N, Chiewchantanakit S, Pojchamarnwiputh S, et al. Electroacupuncture versus diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine* 2002;2: 3.
43. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143: 238-45.
44. Dickson DJ, Hosie G, English JR. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Drug Assess* 2001;4: 161-226.
45. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scandinavian journal of rheumatology* 2001;30: 11-8.
46. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. RETRACTED: Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2016;387: 2093-105.
47. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrotec Osteoarthritis Study Group. The Journal of rheumatology* 1998;25: 1602-11.
48. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Archives of internal medicine* 2000;160: 2947-54.
49. Davies GM, Watson DJ, Bellamy N. Comparison of the responsiveness and relative effect size of the western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index and the short-form Medical Outcomes Study Survey in a randomized, clinical trial of osteoarthritis patients. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association* 1999;12: 172-9.
50. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2007;15: 1348-56.
51. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. Archives of internal medicine* 2000;160: 1781-7.
52. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. Arthritis and rheumatism* 2000;43: 370-7.
53. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Studies Group. Archives of family medicine* 2000;9: 1124-34.

54. Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80: 470-9.
55. Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. *The Journal of international medical research* 2017;45: 59-74.
56. Essex MN, Behar R, O'Connell MA, Brown PB. Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. *International journal of general medicine* 2014;7: 227-35.
57. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Current medical research and opinion* 2011;27: 1243-53.
58. Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. Efficacy and safety of naproxinod in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis and cartilage* 2010;18: 629-39.
59. Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Duquesroix B, Frayssinet H, Beekman M. Efficacy and safety of naproxinod in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;40: 285-97.
60. Svensson O, Malmenas M, Fajutrao L, Roos EM, Lohmander LS. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65: 781-4.
61. Baerwald C, Verdecchia P, Duquesroix B, Frayssinet H, Ferreira T. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxinod 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthritis and rheumatism* 2010;62: 3635-44.
62. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 1095-105.
63. Essex MN, O'Connell M, Bhadra Brown P. Response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in African Americans with osteoarthritis of the knee. *The Journal of international medical research* 2012;40: 2251-66.
64. Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmenas M, Bolin L, Kalla A, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 449-56.
65. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis and cartilage* 2002;10: 290-6.
66. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 945-51.
67. Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. Comparison of the COX-inhibiting nitric oxide donator AZD3582 and rofecoxib in treating the signs and symptoms of Osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism* 2005;53: 827-37.
68. Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. A six-week, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 1987;83: 70-3.
69. Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahan FG, Lee D, Makarowski W, et al. Comparison of the efficacy and safety of oxaprozin and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 1995;17: 735-45.
70. Makarowski W, Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahan FG, Noveck RJ, et al. The efficacy, tolerability, and safety of 1200 mg/d of oxaprozin and 1500 mg/d of nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 1996;18: 114-24.

71. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, Polis AB, Najarian DK, Dixon ME, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg versus nabumetone 1,000 mg in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52: 666-74.
72. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: CD009865.
73. Asmus M, Essex M, Bhadra Brown P, R Mallen S. Efficacy and tolerability of celecoxib in osteoarthritis patients who previously failed naproxen and ibuprofen: Results from two trials. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2014;9: 551-8.
74. Bingham CO, III, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2006;46: 496-507.
75. Birbara C, Ruoff G, Sheldon E, Valenzuela C, Rodgers A, Petruschke RA, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg and celecoxib 200 mg in two similarly designed osteoarthritis studies. *Current medical research and opinion* 2006;22: 199-210.
76. Boswell DJ, Ostergaard K, Philipson RS, Hodge RA, Blum D, Brown JC, et al. Evaluation of GW406381 for treatment of osteoarthritis of the knee: two randomized, controlled studies. *Medscape journal of medicine* 2008;10: 259.
77. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England journal of medicine* 2006;354: 795-808.
78. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52: 1303-12.
79. 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. *Am J Ther* 2011;18: 216-26.
80. Fleischmann R, Sheldon E, Maldonado-Cocco J, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Lumiracoxib is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective randomized 13-week study versus placebo and celecoxib. *Clinical rheumatology* 2006;25: 42-53.
81. Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2003;48: 3102-11.
82. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *The Journal of international medical research* 2001;29: 467-79.
83. Lehmann R, Brzosko M, Kopsa P, Nischik R, Kreisse A, Thurston H, et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib 100 mg once daily in knee osteoarthritis: a 13-week, randomized, double-blind study vs. placebo and celecoxib. *Current medical research and opinion* 2005;21: 517-26.
84. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Mazgareanu S. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 1178-83.
85. Schnitzer TJ, Dattani ID, Seriola B, Schneider H, Moore A, Tseng L, et al. A 13-week, multicenter, randomized, double-blind study of lumiracoxib in hip osteoarthritis. *Clinical rheumatology* 2011;30: 1433-46.
86. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clinical therapeutics* 2005;27: 64-77.
87. Smugar SS, Schnitzer TJ, Weaver AL, Rubin BR, Polis AB, Tershakovec AM. Rofecoxib 12.5 mg, rofecoxib 25 mg, and celecoxib 200 mg in the treatment of symptomatic osteoarthritis: results of two similarly designed studies. *Current medical research and opinion* 2006;22: 1353-67.

88. Tannenbaum H, Berenbaum F, Reginster JY, Zacher J, Robinson J, Poor G, et al. Lumiracoxib is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13 week, randomised, double blind study versus placebo and celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 1419-26.
89. Williams GW, Ettlinger RE, Ruderman EM, Hubbard RC, Lonien ME, Yu SS, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2000;6: 65-74.
90. Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 2001;23: 213-27.
91. Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *International journal of rheumatic diseases* 2016;19: 262-70.
92. Lee M, Yoo J, Kim JG, Kyung HS, Bin SI, Kang SB, et al. A Randomized, Multicenter, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Polmacoxib Compared with Celecoxib and Placebo for Patients with Osteoarthritis. *Clinics in orthopedic surgery* 2017;9: 439-57.
93. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41: 1052-61.
94. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Current medical research and opinion* 2002;18: 49-58.
95. Dahlberg LE, Holme I, Hoyer K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009;38: 133-43.
96. Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clinical therapeutics* 2008;30: 70-83.
97. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *The Journal of international medical research* 2012;40: 1357-70.
98. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2005;165: 161-8.
99. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2: CD012087.
100. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability--a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2003;4: 307-15.
101. Coats TL, Borenstein DG, Nangia NK, Brown MT. Effects of valdecoxib in the treatment of chronic low back pain: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics* 2004;26: 1249-60.
102. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, Tavella-Scaringi A, Giangreco D, Bucci M, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung* 2009;59: 403-9.
103. Berry H, Bloom B, Hamilton EB, Swinson DR. Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain. *Annals of the rheumatic diseases* 1982;41: 129-32.

104. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2011;152: 2248-58.
105. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2013;154: 1009-21.
106. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;10: Cd012382.
107. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7: Cd012638.
108. Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of internal medicine* 2019.
109. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009;146: 253-60.
110. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2011;11: 33-41.
111. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 2361-72.
112. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, Kato Y, Ishihara H, Tsuji T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *Journal of pain research* 2018;11: 809-21.
113. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and cartilage* 2017;25: 832-8.
114. van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family practice* 2017;34: 138-46.
115. Goldman RH, Stason WB, Park SK, Kim R, Mudgal S, Davis RB, et al. Low-dose amitriptyline for treatment of persistent arm pain due to repetitive use. *Pain* 2010;149: 117-23.
116. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008: Cd001703.
117. Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, Williams RA, Zisook S, Pruitt SD, et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999;83: 137-45.
118. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Wallace MS, Zisook S, Abramson I, et al. Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2007;27: 135-42.
119. Dickens C, Jayson M, Sutton C, Creed F. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000;41: 490-9.
120. Goodkin K, Gullion CM, Agras WS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *Journal of clinical psychopharmacology* 1990;10: 269-78.
121. Jenkins DG, Ebbutt AF, Evans CD. Tofranil in the treatment of low back pain. *The Journal of international medical research* 1976;4: 28-40.
122. Katz J, Pennella-Vaughan J, Hetzel RD, Kanazi GE, Dworkin RH. A randomized, placebo-controlled trial of bupropion sustained release in chronic low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005;6: 656-61.

123. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *European journal of neurology* 2009;16: 1041-8.
124. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11: 1282-90.
125. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 2010;35: E578-85.
126. Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine* 2016;41: 1709-17.
127. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS medicine* 2017;14: e1002369.
128. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Patel SM, Wolfson T, Gamst A, et al. A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating component. *Pain* 2016;157: 1499-507.
129. McCleane GJ. Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *The Pain Clinic* 2000;12: 81-5.
130. McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic* 2001;13: 103-7.
131. Maarrawi J, Abdel Hay J, Kobaiter-Maarrawi S, Tabet P, Peyron R, Garcia-Larrea L. Randomized double-blind controlled study of bedtime low-dose amitriptyline in chronic neck pain. *European journal of pain* 2018;22: 1180-7.
132. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD008242.
133. Anon. A placebo-controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Docstoccom* (accessed 1 September 2012) (date of publication unknown) 2000.
134. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96: 365-73.
135. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35: 31-9.
136. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36: 27-36.
137. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Pain* 1988;38: 1427-.
138. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2007;88: 1547-60.
139. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Jama* 1998;280: 1590-5.
140. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *The Clinical journal of pain* 1997;13: 313-23.
141. Dinat N, Marinda E, Moch S, Rice AS, Kamerman PR. Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *PloS one* 2015;10: e0126297.
142. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD011209.

143. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. The Cochrane database of systematic reviews 2014: CD007115.
144. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. 2004;50: 2974-84.
145. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005;119: 5-15.
146. ARNOLD LM, CLAUW D, WANG F, AHL J, GAYNOR PJ, WOHLREICH MM. Flexible Dosed Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. 2010;37: 2578-86.
147. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Clinical journal of pain 2012;28: 775-81.
148. Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C, Croenlein J, Desaiyah D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. The Journal of clinical psychiatry 2007;68: 1707-16.
149. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. International journal of general medicine 2008;1: 91-102.
150. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. Chinese medical journal 2010;123: 3184-92.
151. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Hann D, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. Current medical research and opinion 2011;27: 1859-67.
152. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. Current medical research and opinion 2011;27: 1849-58.
153. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116: 109-18.
154. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain medicine 2005;6: 346-56.
155. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2012;153: 862-8.
156. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008;136: 432-44.
157. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013;154: 2616-25.
158. Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2011;152: 267-73.
159. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67: 1411-20.



160. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *Journal of diabetes investigation* 2011;2: 132-9.
161. Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *International journal of clinical practice* 2015;69: 957-66.
162. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD011091.
163. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110: 697-706.
164. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes care* 2011;34: 818-22.
165. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;1: CD007076.
166. Anon. 1008-030. unpublished 2004.
167. Anon. 1008-040. unpublished 2004.
168. Anon. A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. A0081071. PhRMA Clinical Study Synopsis 19 December 2007 2007.
169. Anon. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with HIV neuropathy. unpublished 2014.
170. Anon. A randomized double blind placebo controlled parallel group study of the efficacy and safety of pregabalin (BID) in subjects with post-traumatic peripheral neuropathic pain. unpublished 2016.
171. Anon. A randomized, double blind, placebo controlled, 2-way crossover methodology study designed to assess the reproducibility and sensitivity of quantitative sensory testing (QST) in patients with neuropathic pain treated with pregabalin vs placebo. unpublished 2010.
172. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008;8: 33.
173. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80: 533-9.
174. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60: 1274-83.
175. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115: 254-63.
176. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clinical therapeutics* 2011;33: 159-66.
177. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Broesen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156: 958-66.
178. Huffman C, Stacey BR, Tuchman M, Burbridge C, Li C, Parsons B, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain on Walking. *The Clinical journal of pain* 2015;31: 946-58.
179. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152: 1018-23.

180. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63: 2104-10.
181. Liu Q, Chen H, Xi L, Hong Z, He L, Fu Y, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2017;17: 62-9.
182. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clinical therapeutics* 2010;32: 2370-85.
183. Mu Y, Liu X, Li Q, Chen K, Liu Y, Lv X, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of diabetes* 2018;10: 256-65.
184. Anon. A phase 2 study of the effects of LY545694, an iGluR5 antagonist, in the treatment of subjects with painful diabetic neuropathy. unpublished 2008.
185. Ogawa S, Suzuki M, Arakawa A, Araki S, Yoshiyama T. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* 2010;17: 141-52.
186. Raskin P, Huffman C, Yurkewicz L, Pauer L, Scavone JM, Yang R, et al. Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions: A Double-Blind Crossover Study. *The Clinical journal of pain* 2016;32: 203-10.
187. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, et al. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13: 485-96.
188. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005;6: 253-60.
189. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110: 628-38.
190. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109: 26-35.
191. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2011;28: 109-16.
192. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67: 1792-800.
193. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74: 413-20.
194. Smith T, DiBernardo A, Shi Y, Todd MJ, Brashear HR, Ford LM. Efficacy and safety of carisbamate in patients with diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia: results from 3 randomized, double-blind placebo-controlled trials. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2014;14: 332-42.
195. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9: 1006-17.
196. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *European journal of pain* 2008;12: 203-13.

197. van Seventer R, Feister HA, Young JP, Jr., Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Current medical research and opinion* 2006;22: 375-84.
198. van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *European journal of neurology* 2010;17: 1082-9.
199. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes care* 2014;37: 3253-61.
200. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, Nothaft W. A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2015;156: 2013-20.
201. Markman J, Resnick M, Greenberg S, Katz N, Yang R, Scavone J, et al. Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of neurology* 2018;265: 2815-24.
202. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tolle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;6: CD007938.
203. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama* 1998;280: 1831-6.
204. Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of Gabapentin Enacarbil vs Placebo in Patients with Postherpetic Neuralgia and a Pharmacokinetic Comparison with Oral Gabapentin. *Pain medicine* 2011;12: 1098-108.
205. 945-1008 C. A 15 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of Neurontin (gabapentin) for efficacy and quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. . unpublished 2005.
206. 945-224 C. A double-blind placebo-controlled trial with 3 doses of gabapentin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. unpublished 1999.
207. Gong ZY, Ye TH, Hao RR, Shi YX, Xiong LZ, Wang QS, et al. The efficacy and safety of gabapentin in postherpetic neuralgia. *Chinese Journal of Pain Medicine* 2008;2.
208. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25: 185-92.
209. Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *The American journal of medicine* 2000;108: 689.
210. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94: 215-24.
211. Sandercock D, Cramer M, Biton V, Cowles VE. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes research and clinical practice* 2012;97: 438-45.
212. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *The Clinical journal of pain* 2013;29: 281-8.
213. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557-66.
214. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clinical drug investigation* 2010;30: 765-76.
215. Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with

- neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2013;14: 590-603.
216. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD005451.
217. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. 1966;29: 265-7.
218. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia: Use and Side Effects. *JAMA Neurology* 1968;19: 129-36.
219. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide Therapy for Trigeminal Neuralgia. *JAMA Neurology* 1989;46: 960-3.
220. NICOL CF. A FOUR YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF TEGRETOL(r)IN FACIAL PAIN. 1969;9: 54-7.
221. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5: 215-8.
222. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1974;48: 869-72.
223. Huang R, Jiang L, Cao Y, Liu H, Ping M, Li W, et al. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019: JCO1801567.
224. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: CD007400.
225. 102-93-1. A double-blind, multi-centred, randomized, placebo-controlled, four-way parallel, clinical trial designed to confirm the safety and efficacy of PENNSAID™ in the treatment of osteoarthritic knee. Data supplied by Nuvo.
226. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2009;36: 1991-9.
227. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC musculoskeletal disorders* 2005;6: 44.
228. Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, Gold MS, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs & aging* 2011;28: 27-40.
229. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2004;171: 333-8.
230. Bruhlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2003;21: 193-8.
231. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis--a double-blind placebo-controlled study. *Drugs under experimental and clinical research* 1993;19: 117-23.
232. Galeazzi M, Marcolongo R. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological diseases. *Drugs under experimental and clinical research* 1993;19: 107-15.
233. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 1999;26: 2659-63.
234. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 2005;32: 2384-92.

235. Roth S, Willoughby DA, Maddin S, Vanzielegem M, Fraser R. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. Round table series - royal society of medicine 1995; 132-7.
236. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Archives of internal medicine 2004;164: 2017-23.
237. Kneer W, Rother M, Mazgareanu S, Seidel EJ. A 12-week randomized study of topical therapy with three dosages of ketoprofen in Transfersome(R) gel (IDEA-033) compared with the ketoprofen-free vehicle (TDT 064), in patients with osteoarthritis of the knee. Journal of pain research 2013;6: 743-53.
238. Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. The Journal of rheumatology 2013;40: 1742-8.
239. Gui L, Pellacci F, Ghirardini G. Use of ibuprofen cream in ambulatory orthopedic patients. Double-blind comparison with placebo. Clinica terapeutica 1982;101: 363-9.
240. Rose W, Manz G, Lemmel EM. Topical Application of Piroxicam-Gel in the Treatment of Activated Gonarthrosis. Munchener medizinische wochenschrift (1950) 1991;133: 562-6.
241. van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford, England) 2000;39: 714-9.
242. Varadi G, Zhu Z, Blattler T, Hosle M, Loher A, Pokorny R, et al. Randomized clinical trial evaluating transdermal Ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis. Pain physician 2013;16: E749-62.
243. Dickson DJ. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Current therapeutic research 1991;49: 199-07.
244. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. The Journal of rheumatology 2004;31: 2002-12.
245. Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). Aktuelle rheumatologie 2001;26: 7-14.
246. McCleane G. The addition of piroxicam to topically applied glyceryl trinitrate enhances its analgesic effect in musculoskeletal pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Pain clinic 2000;12: 113-6.
247. Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. Rheumatology international 2007;27: 585-91.
248. Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2008;16: 1277-88.
249. Vuopala U, Isomaki H, Kaipainen WJ. Dimethyl sulfoxide (DMSO) ointment in the treatment of rheumatoid arthritis. A double blind study. Acta rheumatologica Scandinavica 1969;15: 139-44.
250. Eberhardt R ZT, Hofmann R. DMSO bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose. Eine doppeblinde, plazebokontrollierte Phase III Studie. Fortschr Med 1995: 446-50.
251. Koenen NJ HR, Bia P, Rose P. Perkutane therapie bei aktivierter Gonarthrose. Munch Med Wochenschr 1996;138: 534-8.
252. 108-97. A double-blinded, placebo-controlled, four-way parallel, clinical trial to evaluate the safety and efficacy of PENNSAID™ treatment of the osteoarthritic hand. Data supplied by Nuvo.
253. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017;1: CD007393.

254. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Jr., Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *The Lancet Neurology* 2008;7: 1106-12.
255. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain medicine* 2011;12: 99-109.
256. Webster LR, Tark M, Rauck R, Tobias JK, Vanhove GF. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol* 2010;10: 92.
257. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11: 972-82.
258. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2012;59: 126-33.
259. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70: 2305-13.
260. Astellas PharmaEurope BV. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of QUTENZA® in Subjects with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Clinical Study Results). [Www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/compoundresults.aspx?PC=19](http://www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/compoundresults.aspx?PC=19) 2014.
261. Bischoff JM, Ringsted TK, Petersen M, Sommer C, Uceyler N, Werner MU. A capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PloS one* 2014;9: e109144.
262. Palladini M, Boesl I, Koenig S, Buchheister B, Attal N. Lidocaine medicated plaster, an additional potential treatment option for localized post-surgical neuropathic pain: efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2019;35: 757-66.
263. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2018;48: 416-29.
264. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC complementary and alternative medicine* 2018;18: 7.
265. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2013;21: 129-36.
266. Moharamzad Y, Panahi Y, Rahimnia AR, Beiraghdar F. Clinical efficacy of curcumin in knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *Baqiyatallah Medical Sciences University* 2011.
267. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2014;19: 933-9.
268. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy research : PTR* 2014;28: 1625-31.
269. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2016;24: 377-88.

270. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)* 2009;15: 891-7.
271. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical interventions in aging* 2014;9: 451-8.
272. Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular medicine reports* 2013;8: 1542-8.
273. Asadi S, Gholami MS, Siassi F, Qorbani M, Khamoshian K, Sotoudeh G. Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo- controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine* 2019;43: 253-60.
274. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2018;13: 170.
275. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 51-9.
276. Hout JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 1999;26: 2423-30.
277. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet (London, England)* 2001;357: 251-6.
278. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 2002;162: 2113-23.
279. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *British journal of sports medicine* 2003;37: 45-9; discussion 9.
280. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *The American journal of medicine* 2004;117: 643-9.
281. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2004;51: 738-45.
282. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clinical drug investigation* 2004;24: 353-63.
283. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008;148: 268-77.
284. Giordano N, Fioravanti A, Papakostas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2009;70: 185-96.
285. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74: 851-8.
286. Kwoh CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66: 930-9.

287. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69: 1459-64.
288. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 61-9.
289. Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittel-Forschung* 1998;48: 469-74.
290. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis and cartilage* 1997;5: 72.
291. Lopes Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthrosis of the knee in out-patients. *Current medical research and opinion* 1982;8: 145-9.
292. Chopra A, Saluja M, Tillu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52: 1408-17.
293. Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ open* 2013;3.
294. Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304: 45-52.
295. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 31-6.
296. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 25-30.
297. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 39-46.
298. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *The Journal of rheumatology* 2001;28: 173-81.
299. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and cartilage* 2004;12: 269-76.
300. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005;52: 779-86.
301. Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnerio P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 639-45.
302. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2009;60: 524-33.
303. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70: 982-9.



304. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and cartilage* 2013;21: 22-7.
305. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 1537-43.
306. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis research & therapy* 2016;18: 256.
307. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal* 2016;15: 14.
308. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;69: 77-85.
309. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75: 37-44.
310. Oe M, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition journal* 2016;15: 11.
311. Bao Y, Kong X, Yang L, Liu R, Shi Z, Li W, et al. Complementary and alternative medicine for cancer pain: an overview of systematic reviews. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2014;2014: 170396.
312. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood* 2015;100: 81-9.
313. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *The New England journal of medicine* 2016;375: 619-30.
314. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, Somers SC, Stampfer MJ, Schwartz J, et al. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;169: 836-41.
315. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Venn A, Davey G. Frequent use of paracetamol and risk of allergic disease among women in an Ethiopian population. *PloS one* 2011;6: e22551.
316. Ioannides SJ, Williams M, Jefferies S, Perrin K, Weatherall M, Siebers R, et al. Randomised placebo-controlled study of the effect of paracetamol on asthma severity in adults. *BMJ open* 2014;4: e004324.
317. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27: 1219-30.
318. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug safety* 2012;35: 1127-46.
319. Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Salgueiro Vazquez E. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Fundamental & clinical pharmacology* 2019;33: 134-47.
320. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology* 2017;18: 256.

321. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of internal medicine* 2015;26: 285-91.
322. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Family practice* 2013;30: 247-55.
323. Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Renal failure* 2016;38: 1328-34.
324. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2017;42: 27-38.
325. BCFI-CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;april.
326. BCFI CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;april.
327. BCFI CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* 2019;mei.
328. BCFI CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;juni.
329. BCFI CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;februari.
330. BCFI CBIP. Nieuwigheden 2008, stand van zaken 5 jaar later. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;januari.
331. BCFI CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;januari.
332. BCFI CBIP. De Transparantiefiches: een update. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;juni.
333. BCFI CBIP. Schrappingen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;maart.



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

Drukwerk: RIZIV