



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 5 december 2019

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



Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, T. CHRISTIAENS, Ch. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, L. DE VROEDE, P. DIELEMAN, P. DRIELSMAN, H. DUBOIS, A. DUPONT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, T. POELMAN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHE, P. VAN HOORDE, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: R. FONTAINE

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: A. BAITAR, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Leden CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHE

Bibliografiegroep

BCFI + Leescomité (V. CALLEBAUT (UA), A. CRISMER (ULg), K. VAN BOXEM (ZOL), A. VAN MEERHAEGHE (CHU Charleroi))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX)

Deskundigen (sprekers)

A. CHASPIERRE, G. HANS, J. HANSON, D. LIBBRECHT, B. MORLION, K. VAN BOXEM, M. VAN DE CASTEELE, E. VANDUYNHOVEN, P. VOORDECKER

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

5 december 2019

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

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Virginie Bedoret (huisarts)
Xavier Finné Lenoir (anesthesioloog-algoloog)
Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*
Marleen Moeremans (geriater)
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
Quentin Verwacht (anesthesioloog-algoloog) *Vicevoorzitter*

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Thomas De Grootte
Elise Derroitte

Vertegenwoordigers van de apothekers

Magali Van Steenkiste
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Nadine Chard'homme (verpleegkundige)
Bieke Mertens (verpleegkundige)

Vertegenwoordigers van het publiek

Eddy Claes

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN AFKORTINGEN	1
INLEIDING	3
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen	7
i.4. Definities.....	9
i.5. Overzicht van de specialiteiten	11
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury	12
i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	13
<i>i.7.1. Opmerkingen van het leescomité</i>	13
<i>i.7.2. Soorten chronische pijn</i>	13
<i>i.7.3. Studieduur</i>	14
<i>i.7.4. Populatie</i>	14
<i>i.7.5. Interventies</i>	14
<i>i.7.6. Eindpunten</i>	14
i.7.6.1. Pijn.....	14
i.7.6.2. Functioneren en kwaliteit van leven	15
i.7.6.3. Ongewenste effecten	15
<i>i.7.7. Enkele methodologische kwesties toegelicht</i>	16
i.7.7.1. Meta-analyses	16
i.7.7.2. Statistisch significant versus klinisch relevant	16
i.7.7.3. Primair eindpunt – secundair eindpunt.....	17
i.8. Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn (Van de Castele 2019)...	18
<i>i.8.1. Inleiding</i>	18
<i>i.8.2. Paracetamol</i>	18
i.8.2.1. Omzetten paracetamol.....	18
i.8.2.2. Gebruiksvolume paracetamol	19
i.8.2.3. Magistraal paracetamol.....	20
<i>i.8.3. Niet-steroidale antiflogistica (NSAID)</i>	20
i.8.3.1. Omzetten niet-steroidale antiflogistica	20
i.8.3.2. Gebruiksvolume niet-steroidale antiflogistica	21
i.8.3.3. Magistraal flufenaminezuur	22
<i>i.8.4. Lokaal lidocaïne</i>	22
<i>i.8.5. Andere moleculen</i>	23
<i>i.8.6. Ziekenhuisgebruik van capsaiïcine</i>	23
<i>i.8.7. Besluit</i>	24
BESLUITEN	25
Deel 1. Wat is de definitie van chronische pijn?	26
1.1. <i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	27
1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	27
1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	27
1.2. <i>Wat zegt de deskundige?</i>	27
1.3. <i>Wat besluit de jury?</i>	30
Deel 2. Paracetamol en paracetamol-bevattende associaties	32
<i>Vraag 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?</i>	33
2.1. Wat zegt de literatuur?	33

2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	33
2.1.2.	Wat zeggen de studies?	34
2.1.2.1	Paracetamol voor musculoskeletale pijn	34
2.1.2.1.1.	Paracetamol versus placebo voor osteoartritis.....	34
2.1.2.1.2.	Paracetamol versus NSAID's voor osteoartritis.....	34
2.1.2.1.3.	Paracetamol versus ibuprofen voor osteoartritis.....	35
2.1.2.1.4.	Paracetamol versus placebo voor lagerugpijn	35
2.1.2.1.5.	Paracetamol versus ibuprofen voor lagerugpijn	35
2.1.2.2.	Paracetamol voor neuropathische pijn	36
2.1.2.3.	Paracetamol voor kankerpijn	36
2.2.	Wat zegt de deskundige?	36
2.2.1.	Libbrecht (Libbrecht 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	36
2.2.2.	Hanson (Hanson 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	37
2.3.	Wat besluit de jury?	37
<i>Vraag 2a. Wat is de correcte dosering bij de behandeling van chronische pijn en behoeven sommige pijntypes specifieke toedieningsschema's?</i>		
2a.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	37
2a.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	37
2a.1.2.	Wat zeggen de studies?	38
2a.2.	Wat zegt de deskundige?	38
2a.2.1.	Libbrecht (Libbrecht 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	38
2a.2.2.	Van Boxem (Van Boxem 2019) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>)	38
2a.3.	Wat besluit de jury?.....	39
<i>Vraag 2b. Wat zijn de ongewenste effecten van paracetamol bij chronische pijn, zowel op korte termijn als op lange termijn?.....</i>		
2b.1.	Wat zegt de literatuur?	39
2b.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	39
2b.1.2.	Wat zeggen de studies?	39
2b.1.2.1.	Paracetamol en respiratoire ongewenste effecten	39
2b.1.2.2.	Paracetamol en ongewenste effecten ter hoogte van de lever	40
2b.1.3.	Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	41
2b.1.3.1.	Contra-indicaties.....	41
2b.1.3.2.	Ongewenste effecten.....	41
2b.1.3.3.	Zwangerschap en borstvoeding	41
2b.1.3.4.	Bijzondere voorzorgen	42
2b.2.	Wat zegt de deskundige?	42
2b.2.1.	Libbrecht (Libbrecht 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	42
2b.2.2.	Hanson (Hanson 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	42
2b.2.2.1.	Ongewenste effecten.....	42
2b.2.2.2.	Aspecten betreffende de veiligheid van paracetamol bij de behandeling van chronische pijn ..	43
2b.2.3.	Van Boxem (Van Boxem 2019) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>)	43
2b.3.	Wat besluit de jury?	44
<i>Algemeen besluit van de jury met betrekking tot paracetamolgebruik bij chronische pijn</i>		
Deel 3.	Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur)	45
3.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	46
3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	46
3.1.2.	Wat zeggen de studies?.....	46
3.1.2.1.	Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis.....	46
3.1.2.1.1.	Diclofenac versus placebo voor osteoartritis.....	46
3.1.2.1.2.	Ibuprofen versus placebo voor osteoartritis.....	47
3.1.2.1.3.	Naproxen versus placebo voor osteoartritis.....	48
3.1.2.1.3.	Nabumeton versus placebo voor osteoartritis	49
3.1.2.2.	COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis	49
3.1.2.2.1.	Celecoxib versus placebo	49

3.1.2.2.2. Etoricoxib versus placebo	51
3.1.2.3. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor osteoartritis	51
3.1.2.3.1. Celecoxib versus ibuprofen.....	52
3.1.2.3.2. Celecoxib versus diclofenac	53
3.1.2.3.2. Celecoxib versus naproxen	54
3.1.2.4. Acetylsalicylzuur versus placebo voor chronische lagerugpijn.....	55
3.1.2.5. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn.....	55
3.1.2.6. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn	56
3.1.2.7. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor chronische lagerugpijn.....	56
3.1.2.8. NSAID's voor ischias	56
3.1.2.9. NSAID's voor neuropathische pijn.....	57
3.1.2.10. NSAID's voor kankerpijn	57
3.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	57
3.2. Wat zegt de deskundige?	57
3.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (<i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i>)	57
3.2.1.1. Herinneringen: Modaliteiten inzake het voorschrijven van een pijnstillende behandeling	57
3.2.1.2. NSAID's	58
3.2.1.3. Acetylsalicylzuur	58
3.2.1.4. Besluiten.....	58
3.2.2. Hanson.....	59
3.3. Wat besluit de jury?	60
Deel 4. Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's), ongewenste effecten	62
4.1. Wat zegt de literatuurstudie?	63
4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	63
4.1.2. Wat zeggen de studies?.....	63
4.1.2.1. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis.....	63
4.1.2.1.1. Nabumeton versus placebo voor osteoartritis	63
4.1.2.2. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis	64
4.1.2.2.1. Celecoxib versus placebo	64
4.1.2.3. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor osteoartritis	64
4.1.2.3.1. Celecoxib versus ibuprofen.....	65
4.1.2.3.2. Celecoxib versus diclofenac	65
4.1.2.3.3. Celecoxib versus naproxen	66
4.1.2.4. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn.....	66
4.1.2.5. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn	66
4.1.3. Aanvullende informatie uit observationele studies.....	67
4.1.3.1. NSAID's en gastro-intestinale ongewenste effecten	67
4.1.3.2. NSAID's en ongewenste effecten ter hoogte van de nieren.....	67
4.1.3.3. NSAID's en cardiovasculaire ongewenste effecten	68
4.1.4. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	68
4.1.4.1. Contra-indicaties	68
4.1.4.2. Ongewenste effecten	69
4.1.4.3. Zwangerschap en borstvoeding.....	70
4.1.4.4. Interacties.....	70
4.1.4.5. Bijzondere voorzorgen.....	71
4.2. Wat zegt de deskundige?	72
4.2.1. Libbrecht.....	72
4.2.2. Hanson.....	74
4.2.2.1. Maag-darmstelsel.....	74
4.2.2.2. Cardiovasculair stelsel	74
4.2.2.3. Renale toxiciteit van NSAID's	74
4.2.3. Van Boxem	75
4.2.3.1. Gastro-intestinale effecten.....	75
4.2.3.2. Cardiovasculaire effecten	75
4.2.3.2.1. Atrium fibrillatie.....	75

4.2.3.2.2. Beroerte	75
4.2.3.2.3. Myocardinfarct	75
4.2.3.2.4. Hartfalen	75
4.2.4. Chaspierre	76
4.3. <i>Wat besluit de jury?</i>	77
Deel 5. Adjuvantia	79
5.1. <i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	80
5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	80
5.1.2. Wat zeggen de studies?	80
5.1.2.1. Duloxetine versus placebo voor osteoartritis	80
5.1.2.2. Amitriptyline versus placebo voor musculoskeletale pijn	81
5.1.2.3. Antidepressiva versus placebo voor lagerugpijn	82
5.1.2.4. TCA's versus placebo voor lage rugpijn	82
5.1.2.5. SSRI's versus placebo voor lagerugpijn	83
5.1.2.6. Duloxetine versus placebo voor lagerugpijn	83
5.1.2.7. Pregabaline versus placebo voor lagerugpijn	84
5.1.2.8. Gabapentine versus placebo voor lagerugpijn	84
5.1.2.9. Carbamazepine versus placebo voor lagerugpijn	84
5.1.2.10. Amitriptyline versus placebo voor chronische nekpijn	85
5.1.2.11. Amitriptyline versus placebo voor neuropathische pijn	85
5.1.2.12. Nortriptyline versus placebo voor neuropathische pijn	86
5.1.2.13. Duloxetine versus placebo voor neuropathische pijn	86
5.1.2.14. Venlafaxine versus placebo voor neuropathische pijn	87
5.1.2.15. Directe vergelijkingen van antidepressiva voor neuropathische pijn	88
5.1.2.16. Pregabaline versus placebo voor neuropathische pijn	89
5.1.2.17. Gabapentine versus placebo voor neuropathische pijn	92
5.1.2.18. Carbamazepine versus placebo voor neuropathische pijn	93
5.1.2.19. Directe vergelijkingen van anti-epileptica voor neuropathische pijn	94
5.1.2.20. Adjuvante analgetica voor kankerpijn	94
5.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	95
5.1.3.1. Antidepressiva: TCA's (amitriptyline en nortriptyline) en SNRI's (venlafaxine, duloxetine)	95
5.1.3.1.1. Contra-indicaties TCA's	95
5.1.3.1.2. Contra-indicaties SNRI's	95
5.1.3.1.3. Ongewenste effecten antidepressiva: algemeen	95
5.1.3.1.4. Ongewenste effecten TCA's	96
5.1.3.1.5. Zwangerschap en borstvoeding antidepressiva algemeen	96
5.1.3.1.6. Interacties antidepressiva algemeen	96
5.1.3.1.7. Interacties TCA's	97
5.1.3.1.8. Interacties SNRI's	97
5.1.3.1.9. Bijzondere voorzorgen SNRI's	97
5.1.3.2. Anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine, pregabaline)	97
5.1.3.2.1. Contra-indicaties anti-epileptica	97
5.1.3.2.1.1. Contra-indicaties carbamazepine	97
5.1.3.2.2. Ongewenste effecten anti-epileptica	98
5.1.3.2.2.1. Ongewenste effecten anti-epileptica algemeen	98
5.1.3.2.2.2. Ongewenste effecten carbamazepine	98
5.1.3.2.2.3. Ongewenste effecten gabapentine	98
5.1.3.2.2.4. Ongewenste effecten pregabaline	98
5.1.3.2.3. Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica	98
5.1.3.2.3.1. Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica algemeen	98
5.1.3.2.4. Interacties anti-epileptica	99
5.1.3.2.4.1. Interacties anti-epileptica algemeen	99
5.1.3.2.4.2. Interacties carbamazepine	99
5.1.3.2.4.3. Interacties gabapentine	99
5.1.3.2.4.4. Interacties pregabaline	99

5.1.3.2.5.	Bijzondere voorzorgen anti-epileptica	99
5.1.3.2.5.1.	Bijzondere voorzorgen anti-epileptica algemeen	99
5.1.3.2.5.2.	Bijzondere voorzorgen gabapentine	99
5.1.3.2.5.3.	Bijzondere voorzorgen pregabaline	100
5.1.3.3.	Andere geneesmiddelen: oraal	100
5.1.3.3.1.	Hyaluronzuur	100
5.1.3.3.2.	Curcumine	100
5.1.3.3.3.	Glucosamine	100
5.1.3.3.3.1.	Contra-indicaties	100
5.1.3.3.3.2.	Ongewenste effecten	100
5.1.3.3.3.3.	Interacties	100
5.1.3.3.4.	Chondroïtine	100
5.1.3.3.5.	Traumeel	100
5.1.3.4.	Andere topische geneesmiddelen	101
5.1.3.4.1.	Capsaïcine	101
5.1.3.4.1.1.	Ongewenste effecten	101
5.1.3.4.2.	Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne	101
5.1.3.4.2.1.	Ongewenste effecten	101
5.1.3.4.2.2.	Zwangerschap en borstvoeding	101
5.1.3.4.2.3.	Bijzondere voorzorgen	101
5.1.3.4.3.	DMSO (dimethylsulfoxide)	101
5.1.3.5.	NSAID's voor topisch gebruik	102
5.1.3.5.1.	Contra-indicaties	102
5.1.3.5.2.	Ongewenste effecten	102
5.1.3.5.3.	Bijzondere voorzorgen	102
5.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Voordecker 2019) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	<i>102</i>
5.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	<i>103</i>
Deel 6.	Specifieke patiëntenpopulaties	107
6.1.	<i>Paracetamol</i>	<i>108</i>
6.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	108
6.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	108
6.1.1.1.1.	Zwangerschap	108
6.1.1.1.2.	Adolescenten	108
6.1.1.1.3.	Risico ter hoogte van de nieren	108
6.1.1.1.4.	Risico ter hoogte van de lever	108
6.1.1.1.5.	Cardiovasculair risico	108
6.1.1.1.6.	Gastro-intestinaal risico	108
6.1.1.1.7.	Ouderen	108
6.1.1.2.	Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	109
6.1.2.	Wat zegt de deskundige? (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	109
6.1.2.1.	Inleiding	109
6.1.2.2.	Zwangerschap en borstvoeding	109
6.1.2.3.	Adolescenten	109
6.1.2.4.	Patiënten met nierinsufficiëntie	110
6.1.2.5.	Patiënten met leverinsufficiëntie	110
6.1.2.6.	Patiënten met cardiovasculair risico	110
6.1.2.7.	Patiënten met gastro-intestinaal risico	110
6.1.2.8.	Ouderen	110
6.1.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	<i>111</i>
6.2.	<i>NSAID's</i>	<i>114</i>
6.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	114
6.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	114
6.2.1.1.1.	Zwangerschap	114
6.2.1.1.2.	Adolescenten	114
6.2.1.1.3.	Risico ter hoogte van de nieren	114

6.2.1.1.4. Risico ter hoogte van de lever	114
6.2.1.1.5. Cardiovasculair risico	115
6.2.1.1.6. Gastro-intestinaal risico	115
6.2.1.1.7. Ouderen	115
6.2.1.2. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	116
6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Boxem 2019) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>).....	116
6.2.2.1. Inleiding.....	116
6.2.2.2. Zwangerschap en borstvoeding	116
6.2.2.3. Adolescenten	116
6.2.2.4. Patiënten met nierinsufficiëntie.....	116
6.2.2.5. Patiënten met leverinsufficiëntie	117
6.2.2.6. Patiënten met cardiovasculair risico	117
6.2.2.7. Patiënten met gastro-intestinaal risico	117
6.2.2.8. Ouderen	118
6.2.3. Wat besluit de jury?	118
6.3. Adjuvantia	121
6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	121
6.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	121
6.3.1.1.1. Zwangerschap	121
6.3.1.1.2. Adolescenten	121
6.3.1.1.3. Risico ter hoogte van de nieren	121
6.3.1.1.4. Risico ter hoogte van de lever	121
6.3.1.1.5. Cardiovasculair risico	121
6.3.1.1.6. Gastro-intestinaal risico.....	122
6.3.1.1.7. Ouderen.....	122
6.3.1.2. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	122
6.3.2. Wat zegt de deskundige?	122
6.3.2.1. Van Boxem (Van Boxem 2019) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>)	122
6.3.2.1.1. Zwangerschap en borstvoeding	122
6.3.2.1.2. Adolescenten	122
6.3.2.1.3. Patiënten met nierinsufficiëntie	122
6.3.2.1.4. Patiënten met leverinsufficiëntie.....	122
6.3.2.1.5. Patiënten met cardiovasculair risico.....	123
6.3.2.1.6. Patiënten met gastro-intestinaal risico	123
6.3.2.1.7. Ouderen.....	123
6.3.2.1. Hans	125
6.3.3. Wat besluit de jury?	125
Deel 7. Topische behandelingen.....	128
7.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	129
7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	129
7.1.2. Wat zeggen de studies?.....	130
7.1.2.1. Topisch diclofenac versus topisch placebo voor chronische musculoskeletale pijn	130
7.1.2.2. Topisch ketoprofen versus topisch placebo voor chronische musculoskeletale pijn	131
7.1.2.3. Andere topische NSAID's naast diclofenac/ketoprofen versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn	132
7.1.2.4. Topische NSAID's versus om het even welk oraal NSAID voor chronische musculoskeletale pijn .	132
7.1.2.5. Topische NSAID's versus andere topische NSAID's voor chronische musculoskeletale pijn	133
7.1.2.6. Topische NSAID's versus andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijn	133
7.1.2.7. DMSO (dimethylsulfoxide) versus placebo voor osteoarthritis.....	134
7.1.2.8. Topisch capsaïcine (8%) versus topisch placebo/controle voor neuropathische pijn	134
7.1.2.9. Topisch lidocaïne versus placebo/actieve controle voor neuropathische pijn.....	136
7.1.2.10. Niet-opioïde topische analgetica versus placebo/topische niet-opioïde analgetica voor chronische kankerpijn	137
7.1.2.11. Observationale studies voor zeldzame veiligheidseindpunten	137
7.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	137

7.2. Wat zegt de deskundige? (Hans 2019) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	138
7.2.1. Inleiding	138
7.2.2. Topische toediening van NSAID's	138
7.2.3. Dimethylsulfoxide voor osteoartritis	139
7.2.4. Toediening van capsaïcine (8% pleisters) voor behandeling van neuropathische pijn	140
7.2.5. Topisch lidocaïne versus placebo of actieve controle voor neuropathische pijn	141
7.2.6. Besluit van de deskundige	141
7.3. Wat besluit de jury?.....	142
Deel 8. Voedingssupplementen en medicinale cannabis	145
8.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	146
8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	146
8.1.2. Wat zeggen de studies?.....	146
8.1.2.1. Curcuminoïden versus placebo voor osteoartritis	146
8.1.2.2. Curcuminoïden versus NSAID's voor osteoartritis.....	147
8.1.2.3. Curcuminoïden versus placebo voor pijnlijke diabetische neuropathie.....	147
8.1.2.4. Glucosamine versus placebo voor osteoartritis	148
8.1.2.5. Glucosamine versus NSAID's voor osteoartritis	148
8.1.2.6. Glucosamine versus placebo voor lagerugpijn	149
8.1.2.7. Chondroïtine versus placebo voor osteoartritis	150
8.1.2.8. Chondroïtine versus NSAID's voor osteoartritis	150
8.1.2.9. Glucosamine + chondroïtine versus placebo voor osteoartritis	151
8.1.2.10. Glucosamine + chondroïtine versus NSAID's voor osteoartritis	152
8.1.2.11. Hyaluronzuur voor chronische pijn	153
8.1.2.12. Traumeel voor chronische pijn.....	153
8.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)	153
8.2. Wat zegt de deskundige? (Hans en Vanduynhoven 2019) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	154
8.2.1.1. Inleiding.....	154
8.2.1.2. Bespreking beschikbare wetenschappelijke evidentie (op basis van literatuurstudie)	156
8.2.1.3. Besluit van de deskundige over supplementen.....	158
8.2.2. Medicinale cannabis, in het bijzonder cannabidiol (CBD)	159
8.2.2.1. Inleiding.....	159
8.2.2.2. Cannabinoïden en het endocannabinoïde systeem	159
8.2.2.2.1. Fytocannabinoïden	159
8.2.2.2.2. Endocannabinoïden	159
8.2.2.2.3. Synthetische cannabinoïden	160
8.2.2.2.4. Het endocannabinoïde systeem (ECS)	160
8.2.2.2.5. Cannabinoïde receptoren	160
8.2.2.3. Farmacologie.....	160
8.2.2.4. Klinische praktijk rond het "medicinaal" gebruik	161
8.2.2.4.1. Algemeen.....	161
8.2.2.4.2. Focus op CBD	162
8.2.2.5. Besluit van de deskundige over CBD	162
8.3. Wat besluit de jury?.....	163
Deel 9. Niet-opioïde analgetica op voorschrift, vrije verkoop en magistrale bereidingen	165
9.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	166
9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	166
9.1.2. Wat zeggen de studies?.....	166
9.2. Wat zegt de deskundige? (Chaspierre 2019) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	166
9.2.1. Is er bij de vrij verkrijgbare geneesmiddelen plaats voor paracetamol en NSAID's?	166
9.2.1.1. Situatie in België.....	166
9.2.1.2. Situatie in Europa (gegevens verschaft door de International Pharmaceutical Federation (FIP)) en maatregelen die op Europees niveau werden genomen om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen	168
9.2.1.3. Indicaties die onder zelfmedicatie vallen	169

9.2.1.3.1. Voorbeelden van aanbevelingen voor zelfmedicatie afkomstig van bronnen van ‘evidence based medicine’ (EBM)	170
9.2.1.4. Online aflevering van analgetica	170
9.2.2. Is er ruimte voor magistrale bereidingen?	171
9.2.3. Is het huidige terugbetalingssysteem voor niet-opioïde analgetica geschikt?	171
9.2.4. Welke plaats bekleden vaste combinaties of vrij verkrijgbare analgetica in de behandeling van chronische pijn?	173
9.2.5. Welk farmacologisch advies en farmacologische opvolging moet de apotheker bij de aflevering van het geneesmiddel aan de patiënt geven?	175
9.2.5.1. Wettelijk kader van de officinale praktijk	175
9.2.5.2. Farmaceutische zorg	176
9.2.5.2.1. Aflevering van paracetamol	176
9.2.5.2.2. Aflevering van (niet-voorschriftplichtige) NSAID’s	177
9.2.5.2.3. Aflevering van acetylsalicylzuur	181
9.2.5.2.4. Aflevering van topische NSAID’s	181
9.3. <i>Wat besluit de jury?</i>	182
ALGEMEEN BESLUIT	185
BIBLIOGRAFIE	189

Lijst van afkortingen

ACE	Acetylsalicylzuur
AKI	Acute kidney injury
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASA	Acetylsalicylzuur
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CBD	Cannabidiol
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
COX	Cyclo-oxygenase
CRPS	Complex regionaal pijn syndroom (Complex regional pain syndrome)
CVA	Cerebrovasculair accident
dd	Per dag (de die)
DDD	Defined Daily Dose
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPN	Diabetische polyneuropathie
EBM	Evidence-Based Medicine
ECG	Elektrocardiogram
ECS	Endocannabinoïde systeem
EFIC	European Pain Federation
EMA	Europees Medisch Agentschap
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FBSS	Failed Back Surgery Syndrome
FIP	International Pharmaceutical Federation
g	Gram
GAG	Glycosamineglycanen
GFD	Gedeeld Farmaceutisch Dossier
GI	Gastro-intestinaal
GMD	Globaal medisch dossier
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Menselijk immunodeficiëntie virus (human immunodeficiency virus)
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases
INN	Internationale algemene benaming (International non-proprietary name)
kg	Kilogram
m ²	Vierkante meter
MAF	Maximumfactuur
MAO	Monoamineoxidase
mg	Milligram (10 ⁻³ g)
µg	Microgram (10 ⁻⁶ g)
mL	Milliliter (10 ⁻³ L)
mm	Millimeter (10 ⁻³ m)
MME	Morphine Milligram Equivalents
mmHg	Millimeter kwik
NCA	National competent authority
NNT	Number needed to treat
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OGYEI	National Institute of Pharmacy and Nutrition
OR	Odds Ratio



OTC	Over-the-counter
PGIC	Patient Global Impression of Change (globale indruk van verandering door de patiënt)
PHN	Postherpetische neuralgie
PPI	Protonpompinhibitor
PRP	Platelet rich plasma
QoL	Quality of life
QST	Quantitative Sensory Testing
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SF-36	Short form health survey (36 items)
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmer (Selective serotonin reuptake inhibitors)
TCA	Tricyclisch antidepressivum
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
THC	Tetrahydrocannabinol
TMS	Transcraniale magnetische stimulatie
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
UV	Ultraviolet
VAS	Visual Analogue Scale
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie (WHO - World Health Organization)
WHO	World Health Organization

Inleiding



Op donderdag 5 december 2019 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn.

Deze consensusvergadering is de 41^e in de reeks.

Na de editie van vorig jaar rond de opioïden richten we dit jaar onze aandacht op de resterende farmaca die gebruikt worden in het kader van de behandeling van chronische pijnklachten. Pijn is wereldwijd de belangrijkste reden om advies van een arts in te winnen. Hierbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen acute pijn (duur van minder dan 3 maanden) en chronische pijn (duur langer dan 3 maanden). De gezondheidsenquête 2018 van Sciensano toonde aan dat maar liefst 28,5% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder matige tot zeer hevige lichamelijke pijnklachten vertoont. De gemiddelde pijnscore is tussen 2013 en 2018 gestegen van 23 tot 26,7 (op 50). De pijnscore neemt ook duidelijk toe met de leeftijd: jongeren (16,7) worden het minst gehinderd door pijn maar deze score loopt op tot maar liefst 35,1 bij 75-plussers.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot chronische pijnsyndromen. Chronische pijnklachten vergen een totaal verschillende aanpak dan meer acute pijnklachten. Het onderwerp van deze consensusvergadering heeft specifiek betrekking op de niet-opioïde analgetica (zoals NSAID's of paracetamol, oftewel de zogenaamde trap-1 analgetica), alsook de adjuvantia (niet-analgetica zoals anti-epileptica en antidepressiva die toegepast worden voor specifieke pijnsyndromen). Fenotypering van de aanwezige pijnklachten is derhalve van essentieel belang. Deze consensusvergadering zal starten met een overzicht van de farmacologie van deze niet-opioïde analgetica en niet-analgetica. Vervolgens zal de wetenschappelijke evidentie rond de toepassing van deze farmaca in chronische pijn toegelicht en besproken worden. Bijzondere aandacht zal besteed worden aan de toepassing in risico-populaties zoals jongeren, ouderen en zwangeren. In de afgelopen jaren is een grotere nadruk gelegd op de topische toepassing van analgetica in bepaalde neuropathische pijnsyndromen. De in België beschikbare topische analgetica zullen derhalve ook besproken worden in het kader van deze consensusvergadering. We trachten ook een antwoord te formuleren op de vraag wat de wetenschappelijke evidentie is voor het gebruik van stoffen zoals curcumine, chondroïtine en andere in de behandeling van chronische pijn. Wegens de maatschappelijke relevantie zal de toepassing van medicinale cannabis hierbij ook summier besproken worden. Tenslotte verschaffen we een gedegen wetenschappelijk perspectief op het gebruik van magistrale bereidingen en de over-the-counter (OTC) beschikbaarheid van sommige analgetica. We denken hierbij ook aan de magistrale bereidingen van combinaties van verschillende analgetica.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals neurologen, chirurgen, gastro-enterologen, reumatologen, geriateren, anesthesiologen-algologen en vele anderen. Maar ook vele paramedici zullen zich aangesproken voelen door dit onderwerp. Hierbij wordt een verbetering van de samenwerking tussen de voorschrijvers van farmaca voor analgetische doeleinden en alle andere zorgverleners in de chronische pijnsyndromen nagestreefd.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De **methodologie** gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 5 december 2019. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT's - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de vragen

(ctrl + click op de vraag om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

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 topische toediening van analgetica in de multimodale behandeling van chronische pijnsyndromen?
 - 7a. Is de doeltreffendheid verschillend naargelang het te behandelen pijntype?
 - 7b. Wat is het veiligheidsprofiel van topische behandelingen ten opzichte van systemische behandelingen?

8. Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?

8a. Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

8b. Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

9a. Is er een plaats voor paracetamol en NSAID's in de vrije verkoop?

9b. Is er een plaats voor magistrale bereidingen?

9c. Is het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica adequaat?

9d. Wat is de plaats van vaste of losse associaties van analgetica in de aanpak van chronische pijn?

9e. Welk farmacologisch advies en opvolging moet door de apotheker verstrekt worden aan de patiënten bij aflevering?

i.4. Definities

Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098>)

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

On demand

‘On demand’-behandeling betekent starten van behandeling bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole. (Naar Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury wenst erop te wijzen dat er maar weinig RCT's zijn die chronisch gebruik van analgetica in de vooropgestelde populaties onderzoeken. Ten gevolge daarvan kan het niet anders dan dat er voortgegaan wordt op de opinie van experts. Daardoor zal het niveau van bewijskracht meestal zeer laag zijn.

De jury merkt bovendien op dat dit onderwerp zeer ruim is en dat de evaluatie van een behandeling bij een patiënt met chronische pijn uitermate complex is. Gezien de opmerkingen van het leescomité, waar de jury het mee eens is, en gezien de bereikte consensus vooral gebaseerd is op informatie en advies verstrekt door de deskundigen, lijkt de jury de term 'informatievergadering' misschien gepaster dan de term 'consensusvergadering'.

i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

De literatuurstudie vindt u terug op de RIZIV-website: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#).

i.7.1. 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 biopsychosociale 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.

i.7.2. Soorten chronische pijn

De bibliografiegroep zocht informatie over alle soorten chronische pijn (met uitzondering van enkele geëxcludeerde populaties, zie 'Methodologie'). De meeste studies die aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep 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 de inclusiecriteria, meestal door een te korte studieduur.

i.7.3. 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.

i.7.4. 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 geïnccludeerd en vaak volledig uit de klinische studies uitgesloten. De resultaten van deze trials kunnen bijgevolg niet naar deze populaties geëxtrapoleerd worden.

In het onderdeel 'richtlijnen' rapporteert de bibliografiegroep 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.

i.7.5. 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.

i.7.6. Eindpunten

i.7.6.1. 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, bijv. 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.

i.7.6.2. 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

i.7.6.3. 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, includeerde de bibliografiegroep 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 upgradering of downgradering 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 geïnccludeerd. Het is niet duidelijk of de patiënten met chronische pijn een bijkomend risico lopen op ongewenste effecten.

In het hoofdstuk 12 “Aanvullende veiligheidsinformatie van andere bronnen” rapporteert de bibliografiegroep informatie van BCFI-bronnen en van Martindale (39ste) editie, ter aanvulling van de gerapporteerde informatie in de in zijn overzicht opgenomen observationele studies.

i.7.7. Enkele methodologische kwesties toegelicht

i.7.7.1. Meta-analyses

De bibliografiegroep rapporteerde 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 (bijv. 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.

i.7.7.2. 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 de door de bibliografiegroep geïnccludeerde 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.

i.7.7.3. 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.

i.8. Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn (Van de Castele 2019)

i.8.1. Inleiding

In dit overzicht wordt het gebruik van niet-opioïde analgetica gegeven in België voor de jaren 2017 en 2018. Het gaat zowel om data binnen de Belgische verplichte ziekteverzekering als erbuiten. In het laatste geval komt het RIZIV niet tussen. Het gebruik van acetylsalicylzuur alleen wordt niet besproken om reden van beknoptheid.

De data hebben betrekking op aflevering in de openbare apotheken van België, tenzij anders aangegeven. Het gaat zowel om data uit de RIZIV-databank Farmanet als om data uit de IMS-databank, om het onderscheid te maken wat onder de RIZIV-criteria valt en wat niet. De hier gegeven omzetten van farmaca uit Farmanet zijn de som van de RIZIV-tussenkomen plus de remgelden betaald door de patiënten. De hier gepresenteerde bedragen uit Farmanet sluiten andere betalingen door het RIZIV uit, met name honoraria van apothekers voor INN-voorschriften en hoofdstuk IV-voorschriften. De gepresenteerde bedragen uit Farmanet zijn derhalve uitgedrukt op niveau publieksprijs van het medicament.

Een voorafgaande opmerking is dat de databanken niet aangeven wat de indicatie voor gebruik is. Dit kan bijvoorbeeld voor paracetamol gaan om het analgetisch effect, het antipyretisch effect of beide.

De ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code in de farmacologie volgens de Wereldgezondheidsorganisatie WGO. De DDD of defined daily dose is vastgesteld door de WGO en laat toe volumes op te tellen onafhankelijk van het soort verpakking, grootte van de verpakking, sterkte, samenstelling, prijs en vergoedingsbasis.

i.8.2. Paracetamol

i.8.2.1. Omzetten paracetamol

De jaarlijkse omzetten paracetamol in België bedroegen tussen 137 - 139 miljoen € afgerond. Hiervan liep 115 - 118 miljoen € afgerond buiten de ziekteverzekering en de resterende 22 miljoen € binnen de ziekteverzekering. Tabel 1 geeft verder ook een opsplitsing of de vergoede paracetamol verliep zonder restricties (hoofdstuk I) dan wel via machtigingen voor chronische pijn afgeleverd door de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling (hoofdstuk IV).

Tabel 1. Omzetten paracetamol 2017-2018

Code ATC	Paracetamol in openbare apotheken	Totale omzet	Omzet buiten ziekteverzekering	Omzet binnen ziekteverzekering	Omzet binnen ziekteverzekering zonder restricties	Omzet binnen ziekteverzekering via machtigingen voor chronische pijn
	EURO	A + B + C	A	B + C	B	C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.219.167	3.085.711	133.456	0	133.456
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	15.107.688	733.150	14.374.538	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	101.489.030	93.695.118	7.793.912	5.990.695	1.803.217
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	17.389.399	17.389.399	0	0	0
TOTAAL 2017		137.205.284	114.903.378	22.301.906	20.365.233	1.936.673
2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	8.755.430	8.632.860	122.570	0	122.570
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	14.414.221	212.659	14.201.562	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	97.775.047	89.969.059	7.805.988	6.408.486	1.397.503
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	17.826.802	17.826.802	0	0	0
TOTAAL 2018		138.842.291	116.712.171	22.130.120	20.610.048	1.520.073

i.8.2.2. Gebruiksvolume paracetamol

Het gebruikte volume wordt uitgedrukt in defined daily doses, kortom dagdoses (zie Inleiding). Voor paracetamol oraal, parenteraal en rectaal heeft de WGO de rekeneenheid DDD vastgelegd op 3 gram als dagdosis. Het jaarlijkse aantal dagdoses paracetamol bedroeg in België tussen de 183 miljoen en 188 miljoen afgerond. Hiervan waren 141 à 145 miljoen dagdoses buiten de ziekteverzekering en de resterende 41-43 miljoen dagdoses binnen de ziekteverzekering. Tabel 2 hieronder geeft verder een opsplitsing of de vergoede paracetamol verliep zonder restricties (hoofdstuk I) dan wel via machtigingen voor chronische pijn afgeleverd door de verzekeringsinstelling (hoofdstuk IV).

Tabel 2. Gebruiksvolume paracetamol 2017-2018

Code ATC	Paracetamol in openbare apotheken	Totaal volume	Volume buiten ziekteverzekering	Volume binnen ziekteverzekering	Volume binnen ziekteverzekering zonder restricties	Volume binnen ziekteverzekering via machtigingen voor chronische pijn
	DDD	A + B + C	A	B + C	B	C
2017						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.928.999	3.704.659	224.340	0	224.340
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	18.189.318	710.831	17.478.486	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	144.887.609	121.194.567	23.693.042	5.990.695	2.244.015
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	15.718.891	15.718.891	0	0	0
TOTAAL 2017		182.724.816	141.328.948	41.395.868	20.365.233	2.468.355

2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	11.326.362	11.120.456	205.906	0	205.906
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	17.628.418	16.038	17.612.380	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	143.841.974	118.762.757	25.079.217	6.408.486	1.738.267
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± ASCORBINEZUUR ± AC.SALICYLZUUR	15.050.735	15.050.735	0	0	0
TOTAAL 2018		187.847.488	144.949.986	42.897.502	20.610.048	1.944.173

i.8.2.3. Magistraal paracetamol

Tot nu toe behandelden we in punten 1.1 en 1.2. uitsluitend farmaceutische specialiteiten met paracetamol als het actief principe of één van de actieve principes. Hier volgen enkele gegevens over magistraal bereid paracetamol zoals teruggevonden in de databank Farmanet voor het jaar 2018 (openbare apotheken).

Jaar 2018

Aantal bereidingen magistraal paracetamol: 77.829

Aantal modules: 349.145

Aantal unieke patiënten: 31.973 patiënten

RIZIV-tussenkomst: 1.143.602 €

Remgelden patiënten: 299.334 €.

i.8.3. Niet-steroïdale antiflogistica (NSAID)

De NSAID's die hier besproken worden, zijn enkel deze voor systemisch gebruik. Lokale applicaties van NSAID's werden dus uitgesloten.

i.8.3.1. Omzetten niet-steroïdale antiflogistica

De jaarlijkse omzetten NSAID in België bedroegen in de jaren 2017 en 2018 respectievelijk 102 en 95 miljoen € afgerond. Het grootste deel had betrekking op omzetten binnen de ziekteverzekering, minstens 52 miljoen € afgerond. De meest gebruikte klasse der NSAID's is deze van de propionzuurderivaten; in alfabetische volgorde gaat het om de moleculen dexketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en oxaprozine. De klasse van de COX-2-selectieve NSAID's bevat, in de publieke apotheken, de moleculen celecoxib en etoricoxib; het is de enige klasse NSAID's die vergoedbaar is na machtiging van de verzekeringsinstelling. Tabel 3 geeft een overzicht.

**Tabel 3.** Omzetten niet-steroidale antiflogistica

Code ATC	NSAID in openbare apotheken EURO	Totale omzet A + B	Omzet buiten ziekteverzekering A	Omzet binnen ziekteverzekering B
2017				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN ²	18.680.595	1.031.607	17.648.988
M01AC	OXICAMS ³	9.750.719	205.079	9.545.640
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN ⁴	62.880.293	39.439.574	23.440.719
M01AH	COXIBS ⁵	5.706.452	3.152.925	2.553.527
M01AX	ANDERE NSAID	5.462.003	2.114.113	3.347.890
TOTAAL 2017		102.480.062	45.943.297	56.536.765
2018				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN	17.763.110	962.237	16.800.873
M01AC	OXICAMS	7.768.947	608.508	7.160.439
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN	58.999.845	35.701.442	23.298.403
M01AH	COXIBS	5.198.976	3.312.400	1.886.576
M01AX	ANDERE NSAID	4.971.868	1.745.163	3.226.705
TOTAAL 2018		94.702.746	42.329.749	52.372.997

i.8.3.2. Gebruiksvolume niet-steroidale antiflogistica

Het jaarlijkse gebruiksvolume NSAID's bedroeg in de jaren 2017 en 2018 respectievelijk 202 en 192 miljoen DDD afgerond. Het grootste deel had betrekking op NSAID's binnen de ziekteverzekering, minstens 142 miljoen DDD afgerond. De meest gebruikte klasse der NSAID's is deze van de propionzuurderivaten. Tabel 4 geeft een overzicht.

Tabel 4. Gebruiksvolume NSAID's

Code ATC	NSAID in openbare apotheken DDD	Totaal volume A + B	Volume buiten ziekteverzekering A	Volume binnen ziekteverzekering B
2017				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN	49.034.342	2.809.072	46.225.270
M01AC	OXICAMS	25.268.941	664.463	24.604.478
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN	104.639.387	41.142.176	63.497.211
M01AH	COXIBS	10.351.648	5.275.875	5.075.773
M01AX	ANDERE NSAID	12.320.091	4.378.777	7.941.314
TOTAAL 2017		201.614.409	54.270.363	147.344.046
2018				
M01AB	AZIJNZUUR-DERIVATEN	47.902.938	2.449.160	45.453.779
M01AC	OXICAMS	22.563.889	1.340.558	21.223.331
M01AE	PROPIONZUUR-DERIVATEN	98.969.915	35.968.558	63.001.357
M01AH	COXIBS	11.235.826	6.101.598	5.134.228
M01AX	ANDERE NSAID	11.252.269	3.642.044	7.610.225
TOTAAL 2018		191.924.837	49.501.918	142.422.919

² De azijnzuurderivaten en verwanten zijn aceclofenac, diclofenac, ketorolac en indomethacine.

³ De oxicams zijn meloxicam, piroxicam en tenoxicam.

⁴ De propionzuurderivaten en verwanten zijn dexketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en oxaprozine.

⁵ De coxibs in de openbare apotheken zijn celecoxib en etoricoxib.



i.8.3.3. Magistraal flufenaminezuur

Tot nu toe behandelden we in punten i.8.3.1. en i.8.3.2. uitsluitend farmaceutische specialiteiten met NSAID's als actief bestanddeel. Onder punt i.8.3.3. volgen enkele gegevens over magistraal bereid flufenaminezuur, code ATC M01AG03, zoals teruggevonden in de databank Farmanet voor het jaar 2018 (openbare apotheken). Flufenaminezuur bestaat niet als farmaceutische specialiteit voor oraal gebruik.

Jaar 2018

Aantal bereidingen magistraal flufenaminezuur: 49.017

Aantal modules: 96.222

Aantal unieke patiënten: 26.672 patiënten

RIZIV-tussenkomst: 1.125.247 €

Remgelden patiënten: 77.654 €.

i.8.4. Lokaal lidocaïne

Hieronder volgden de data van farmaceutische specialiteiten op basis van lidocaïne, lokaal anestheticum te appliceren en afgeleverd door de openbare apotheken van het land.

Buiten de ziekteverzekering gaat het om EMLA (firma Aspen), ROPYDAN (firma Eurocept), XYLOCAINE spray (firma Aspen) en XYLOCAINE zalf (firma Aspen). Binnen de ziekteverzekering gaat het om één specialiteit: VERSATIS (firma Grünenthal).

Tabel 5. Omzetten lokaal lidocaïne

Code ATC	Lokaal lidocaïne in openbare apotheken EURO	Totale omzet A + B	Omzet buiten ziekteverzekering A	Omzet binnen ziekteverzekering B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	2.471.957	1.734.488	737.469
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	2.500.012	1.756.400	743.612

Tabel 6. Gebruiksvolume lokaal lidocaïne

Code ATC	Lokaal lidocaïne in openbare apotheken DDD	Totaal volume A + B	Volume buiten ziekteverzekering A	Volume binnen ziekteverzekering B
2017				
N01BB02	LIDOCAÏNE	866.662	654.342	212.320
2018				
M01AB	LIDOCAÏNE	1.076.212	862.112	214.100

i.8.5. Andere moleculen

Hieronder vermelden we moleculen die ook gebruikt kunnen worden voor hun analgetisch effect. Het gaat om enkele anti-epileptica en antidepressiva vergoedbaar met categorie B. De bron is de databank Farmanet van de openbare apotheken.

Tabel 7. Andere moleculen

ATC-code	Vergoed in categorie B openbare apotheken	2017	2018	2017	2018
		RIZIV-uitgaven (in EUR)	RIZIV-uitgaven (in EUR)	Aantal DDD	Aantal DDD
N03AF01	pregabaline	1.126.309	1.117.499	2.179.900	2.175.073
N03AX12	gabapentine	3.285.271	3.198.270	3.258.376	3.245.452
N03AX16	carbamazepine	11.739.323	11.734.473	15.395.967	17.503.333
N06AA09	duloxetine	2.825.769	2.144.963	8.947.760	8.022.961
N06AA10	amitriptyline	398.714	435.370	1.105.587	1.204.493
N06AX21	nortriptyline	12.000.930	10.415.875	28.276.287	29.062.727
TOTAAL		31.376.317	29.046.450	59.163.875	61.214.039

i.8.6. Ziekenhuisgebruik van capsaicine

Deze rubriek bevat de omzetten van de specialiteit QUTENZA (firma Grünenthal) in de Belgische ziekenhuizen. Het actief principe is capsaicine à 179 mg per pleister en is niet vergoed. Hier heeft de WGO geen DDD vastgelegd. Het gebruiksvolume wordt daarom uitgedrukt in aantallen pleisters.

Tabel 8. Omzetten lokaal capsaicine

Code ATC	Lokaal capsaicine in ziekenhuisapotheken EURO		Omzet buiten ziekte-verzekering	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		82.169	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		91.450	

Tabel 9. Gebruiksvolume lokaal capsaicine

Code ATC	Lokaal capsaicine in ziekenhuisapotheken Aantal pleisters		Volume buiten ziekte-verzekering	
2017				
N01BX04	CAPSAÏCINE		289	
2018				
M01AB	CAPSAÏCINE		322	

i.8.7. Besluit

Paracetamol en NSAID nemen een belangrijke plaats in zowel in kosten, meer dan 230 miljoen € samen, als in gebruiksvolume met meer dan 375 miljoen dagdoses per jaar in België. Een belangrijk deel hiervan vindt plaats buiten de ziekteverzekering, al dan niet op medisch voorschrift. Het gebruik van de andere besproken moleculen is beduidend minder.

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 5 december 2019 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.





Deel 1. Wat is de definitie van chronische pijn?





1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over richtlijnen, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

1.2. Wat zegt de deskundige? (Morlion 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

1.2.1. Deze vraag werd uitvoerig toegelicht in het kader van de consensusconferentie over het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn. (RIZIV 2018) Ondanks deze duidelijke toelichting merken pijnspecialisten dagelijks op dat het concept van chronische pijn slechts moeizaam doordringt bij zorgverleners. Dit is nog schrijnender bij het algemene publiek. Daarom is het zinvol dit opnieuw uitvoerig toe te lichten.

Alvorens in te gaan op de definitie van chronische pijn is het belangrijk eerst stil te staan bij de algemene definitie van pijn. Op dit ogenblik is er geen éénduidige consensus over de definitie van pijn, maar in de medische wereld wordt de definitie van de International Association for the Study of Pain (IASP) het meest gebruikt. Volgens de IASP-definitie is pijn "...een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging". (Turk 2001) Uit deze definitie blijkt duidelijk dat pijn meer is dan alleen een zuiver gevoelsmatige ervaring, maar ook altijd een emotionele impact heeft.

De laatste decennia is echter ook duidelijker geworden dat pijn een multidimensionaal biopsychosociaal fenomeen is en dat de huidige definitie onvoldoende rekening houdt met de moderne inzichten. Daarom werd recent aandacht gevraagd om de definitie te herzien en een eerste voorstel geformuleerd dat rekening houdt met de verschillende dimensies van pijn, namelijk "Pain is a distressing experience associated with actual or potential tissue damage, with sensory, emotional, cognitive and social components.". (Williams 2016) De vertaling naar het Nederlands van het woord "distressing" is niet zo éénduidig en zou kunnen variëren van kwellend, treiterend, zorgwekkend, verontrustend. Dus "pijn is een zorgwekkende ervaring, die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging, met sensorische, emotionele, cognitieve en sociale componenten". Deze auteurs stellen dat klinische pijn altijd méér is dan enkel een "onplezierige ervaring".

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd. Zeer recent heeft de "Definition of Pain Taskforce van IASP" een aanpassing van de definitie van pijn voorgesteld en is een brede consultatieronde gestart: "*Pain is an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury.*" (IASP 2019) In het Nederlands: "*Pijn is een aversieve sensorische en emotionele ervaring die typisch veroorzaakt wordt door, of lijkt op actuele of mogelijke weefselschade*". Dit voorstel is echter begin november 2019 nog niet goedgekeurd.



De toelichting van de werkgroep bevat volgende elementen:

- Pijn is altijd een subjectieve ervaring die in meer of mindere mate beïnvloed wordt door biologische, psychologische, en sociale factoren.
- Pijn en nocicepsis zijn verschillende fenomenen: de ervaring van pijn kan niet gereduceerd worden tot activiteit in nociceptieve paden.
- Via hun levenservaringen leren individuen het concept pijn en haar toepassingen.
- De persoonlijke rapportage van een ervaring als pijnlijk moet geaccepteerd en gerespecteerd worden.
- Alhoewel pijn meestal een adaptieve rol heeft, kan het nadelige effecten hebben op functie, sociaal en psychologisch welzijn.
- Verbale beschrijving is slechts één van meerdere gedragingen om pijn uit te drukken; de onmogelijkheid om te communiceren sluit niet uit dat een mens of dier geen pijn ervaart.

1.2.2. Chronische pijn wordt gedefinieerd als “Pijn die langer dan 3 maanden bestaat”. (Turk 2001) Alhoewel de termijn van 3 maanden eerder arbitrair werd vastgelegd, is deze definitie helder en operationeel bruikbaar. Voor klinisch onderzoek is eerder een termijn van 6 tot zelfs 12 maanden gangbaar. Een minder operationele definitie luidt: “Pijn die langer blijft bestaan dan de verwachte hersteltijd”. (Turk 2001) Terwijl acute pijn vaak een omkeerbare oorzaak heeft en zal verdwijnen na genezing of correctie van het onderliggend probleem, is chronische pijn eerder een complexe pathofysiologische toestand en minder een symptoom. Chronische pijn gaat meestal ook gepaard met typische comorbiditeit zoals onder andere slaapstoornissen, vermoeidheid en gemoedsstoornissen. Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (Woolf 2004)

Daarom pleit de Europese Pijnfederatie om chronische pijn als een “disease in its own right” te beschouwen. (EFIC 2018)

Chronische pijn is tot op heden nauwelijks gedocumenteerd in de huidige ziekteclassificaties, zoals de ICD 9 en 10. Daarom werd onder impuls van de wetenschappelijke pijnorganisaties in de ICD-11 versie een nieuwe classificatie van chronische pijnsyndromen voorgesteld. De WGO keurde de ICD-11, inclusief de nieuwe classificatie van chronische pijn, goed op 25 mei 2019.

Inclusie van chronische pijn in de ICD-11 zal in de toekomst tot een betere registratie leiden en waardevolle epidemiologische gegevens leveren. (Treede 2015)

De ICD-11 definieert chronische pijn als “**persisterende of terugkerende pijn die langer dan 3 maanden duurt**” en onderscheidt volgende types chronische pijn: (ICD WHO – Acc. 2019)

- MG30** *Chronische pijn*
- MG30.0** *Chronische primaire pijn*
- MG30.1** *Chronische kanker-gerelateerde pijn*
- MG30.2** *Chronische post-chirurgische en posttraumatische pijn*
- MG30.3** *Chronische secundaire musculoskeletale pijn*
- MG30.4** *Chronische secundaire viscerale pijn*
- MG30.5** *Chronische neuropathische pijn*
- MG30.6** *Chronische secundaire hoofdpijn of orofaciale pijn*
- MG30.Y** *Andere gespecificeerde chronische pijn*
- MG30.Z** *Chronische pijn, niet-gespecificeerd*



De gekozen terminologie is helder en zelfverklarend, met uitzondering van chronisch primaire pijn. Hieronder vallen nociplastische pijnsyndromen zoals fibromyalgie, maar ook de meeste vormen van chronische lage rugpijn. In deze classificatie kunnen ook meerdere types pijn gecodeerd worden en worden kruisreferenties mogelijk.

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd. Chronische pijn is dan aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input.

Pijnsyndromen kunnen op verschillende manieren beschreven en ingedeeld worden: op basis van de tijdsduur (acuut, chronisch), het onderliggende mechanisme (nociceptief, neuropathisch, nociplastisch), de relatie tot orgaansystemen (bijv. musculoskeletaal, visceraal), aandoeningen (bijv. kankerpijn, niet-kankerpijn) of medische behandelingen (bijv. postoperatief, postchemotherapie).

Vanuit mechanistisch standpunt kunnen drie pijntypes onderscheiden worden: nociceptieve, neuropathische en nociplastische pijn. (Woolf 2004)

Nociceptieve pijn (weefselpijn) ontstaat ten gevolge van een rechtstreekse stimulatie van de nociceptoren (pijnreceptoren) door schadelijke prikkels. Dit kunnen mechanische, chemische of thermische stimuli zijn. Indien deze pijn ontstaat ter hoogte van de pijnreceptoren in de huid, de botten, de spieren of het tussenliggend weefsel, spreken we van *somatische pijn*. Ook ter hoogte van de holle organen zoals de maag, het darmstelsel, het hart en de urineleiders bevinden zich pijnreceptoren. Pijn afkomstig uit deze organen wordt *viscerale pijn* genoemd. Vermits de meeste vormen van nociceptieve pijn gepaard gaan met inflammatieprocessen, wordt dit ook vaak inflammatoire pijn genoemd en is nociceptieve pijn voor sommige auteurs uitsluitend de korte waarschuwingpijn waarbij geen inflammatie ontstaat. Samenvattend kunnen we dus stellen dat nociceptieve pijn ontstaat door de prikkeling van het normale waarschuwingssysteem.

Hiertegenover staat de **neuropathische pijn**, beter gekend als zenuwpijn. Deze pijn ontstaat na beschadiging van de zenuwen, het ruggenmerg of de hersenen. We spreken dus niet meer over een normaal waarschuwingproces. Typische voorbeelden van zenuwpijn zijn een brandende pijn na het doormaken van gordelroos, pijnlijk brandende voeten bij diabetici, aanrakingspijn na een ongeval of een operatie, blijvende ischiaspijn na een discushernia, enzovoort. Zenuwpijn evolueert meestal naar een chronisch pijnprobleem en kan in vele gevallen niet genezen worden.

Over het laatste derde mechanistische pijntype, **nociplastische pijn**, bestaat tot op vandaag nog veel discussie. Soms liggen de wetenschappelijke en medische opvattingen zelfs lijnrecht tegenover elkaar. Getuige hiervan zijn de verschillende termen die over de laatste jaren door elkaar gebruikt werden: functionele pijn, dysfunctionele pijn, centraal overgevoeligheidssyndroom. De IASP kwam pas eind 2017 tot een formele beslissing over de terminologie en koos voor de term “nociplastische pijn”. (Kosek 2016) Nociplastische pijn is pijn die ontstaat door veranderingen in nociceptieve processen (pijnzin) terwijl geen bewijs gevonden wordt voor activatie van nociceptoren door schadelijke stimuli of een ziekte of beschadiging van het somatosensorische systeem. Met andere woorden: pijnsyndromen die geen mechanistische kenmerken vertonen van nociceptieve of neuropathische pijn. Het zal nog enkele jaren duren vooraleer deze nieuwe term ingeburgerd zal geraken in de medische wereld.

Patiënten met nociplastische pijn uiten dikwijls pijnklachten over het hele lichaam (chronic widespread pain), terwijl er in de meeste gevallen met de huidige stand van de medische diagnostiek geen organische oorzaak kan aangetoond worden. Nociplastische mechanismen spelen ook een belangrijke rol bij de zeer prevalentie niet-specifieke lage rugpijn. Dit is lage rugpijn die niet veroorzaakt wordt door een onderliggende, specifieke ernstige pathologie.



1.3. Wat besluit de jury?

De jury verwijst hier naar het uitvoerig antwoord van de jury tijdens de [consensusvergadering van 6 december 2018 over “Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn”](#).

De jury beperkt zich dan ook tot het aanhalen van de nieuwe door de deskundige aangehaalde elementen.

Hij treedt de deskundige bij in zijn opmerking dat het concept van chronische pijn slechts moeizaam doordringt bij zorgverleners. En dat dit nog schrijnender is bij het algemene publiek.

Zeer recent is de “Definition of Pain” van the Taskforce van IASP aangepast: *“Pain is an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury.”*(IASP 2019)

In het Nederlands: “Pijn is een aversieve sensorische en emotionele ervaring die typisch veroorzaakt wordt door, of lijkt op actuele of mogelijke weefselschade”.

De jury treedt de deskundige eveneens bij als hij betreurt dat het voorstel tot definitie “pijn is een zorgwekkende ervaring, die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging, met sensorische, emotionele, cognitieve en sociale componenten” niet weerhouden werd omdat de goedgekeurde definitie de cognitieve en sociale aspecten van pijn niet omvat.

De toelichting van de werkgroep bevat volgende elementen:

- Pijn is altijd een subjectieve ervaring die in meer of mindere mate beïnvloed wordt door biologische, psychologische, en sociale factoren.
- Pijn en nocicepsis zijn verschillende fenomenen: de ervaring van pijn kan niet gereduceerd worden tot activiteit in nociceptieve paden.
- Via hun levenservaringen leren individuen het concept pijn en haar toepassingen.
- De persoonlijke rapportage van een ervaring als pijnlijk moet geaccepteerd en gerespecteerd worden.
- Alhoewel pijn meestal een adaptieve rol heeft, kan het nadelige effecten hebben op functie, sociaal en psychologisch welzijn.
- Verbale beschrijving is slechts één van meerdere gedragingen om pijn uit te drukken; de onmogelijkheid om te communiceren sluit niet uit dat een mens of dier geen pijn ervaart.

Terwijl acute pijn vaak een omkeerbare oorzaak heeft en zal verdwijnen na genezing of correctie van het onderliggend probleem, is chronische pijn eerder een complexe pathofysiologische toestand en minder een symptoom. Chronische pijn gaat meestal ook gepaard met typische comorbiditeit zoals onder andere slaapstoornissen, vermoeidheid en gemoedsstoornissen. Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input. (Woolf 2004)

Daarom pleit de Europese Pijnfederatie om chronische pijn als een “disease in its own right” te beschouwen. (EFIC 2018)

De WGO keurde de ICD-11, inclusief de nieuwe classificatie van chronische pijn, goed op 25 mei 2019. Inclusie van chronische pijn in de ICD-11 zal in de toekomst tot een betere registratie leiden en waardevolle epidemiologische gegevens leveren. (Treede 2015)



De ICD-11 definieert chronische pijn als “**persisterende of terugkerende pijn die langer dan 3 maanden duurt**” en onderscheidt volgende types chronische pijn: (ICD WHO – Acc. 2019)

- MG30** *Chronische pijn*
- MG30.0** *Chronische primaire pijn*
- MG30.1** *Chronische kanker-gerelateerde pijn*
- MG30.2** *Chronische post-chirurgische en posttraumatische pijn*
- MG30.3** *Chronische secundaire musculoskeletale pijn*
- MG30.4** *Chronische secundaire viscerale pijn*
- MG30.5** *Chronische neuropathische pijn*
- MG30.6** *Chronische secundaire hoofdpijn of orofaciale pijn*
- MG30.Y** *Andere gespecificeerde chronische pijn*
- MG30.Z** *Chronische pijn, niet-gespecificeerd*

De gekozen terminologie is helder en zelfverklarend, met uitzondering van chronisch primaire pijn. Hieronder vallen nociplastische pijnsyndromen zoals fibromyalgie, maar ook de meeste vormen van chronische lage rugpijn. In deze classificatie kunnen ook meerdere types pijn gecodeerd worden en worden kruisreferenties mogelijk.

Vanuit psychologisch standpunt wordt pijn als een gedragsmatige drijfveer en motivationele toestand beschouwd. Chronische pijn is dan aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input.



Deel 2. Paracetamol en paracetamol-bevattende associaties

Juryvragen:

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?





Vraag 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?

2.1. Wat zegt de literatuur?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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.

De 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.



2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.2.1 Paracetamol voor musculoskeletale pijn

2.1.2.1.1. Paracetamol versus placebo voor osteoarthritis

Een Cochrane Review door Towheed 2006 zocht naar alle trials die paracetamol met placebo vergelijken voor osteoarthritis (om het even welk gewricht). De resultaten zijn te vinden in de aanvullende tabellen (zie literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#) – hoofdstuk 13). Er werden alleen studies over osteoarthritis van knie of heup gevonden.

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

Paracetamol vs placebo for osteoarthritis of the knee or hip
--

Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019, containing:

Altman 2007, Amadio 1983, Case 2003, Golden 2004, Herrero-Beaumont 2007, Miceli-Richard 2004, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Prior 2014, Zoppi 1995
--

Deze Cochrane Review door Leopoldino 2019 includeerde alle studies die paracetamol met placebo vergeleken bij patiënten met osteoarthritis 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.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep 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 osteoarthritis van knie of heup leidde behandeling van paracetamol tot een **grotere gemiddelde afname in pijnscore** vergeleken met behandeling met placebo. (*GRADE B*)

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

Bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup werd **geen verschil in totaal aantal patiënten met ongewenste effecten** waargenomen tussen behandeling met paracetamol en behandeling met placebo. (*GRADE B*)

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

Bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup leidde behandeling met paracetamol tot **meer abnormale levertestresultaten** vergeleken met behandeling met placebo. (*GRADE B*)

2.1.2.1.2. Paracetamol versus NSAID's voor osteoarthritis

NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib and naproxen) versus paracetamol

Bibliography: Cochrane Towheed 2006, containing:
--

Bradley 1991a, Bradley 1991b, Boureau 2004, Case 2003, Geba 2002a, Geba 2002b, Geba 2002 c, Golden 2004, Pincus 2001, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Schnitzer 2005a, Shen 2003, Williams 1993



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 2.400 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 C*)

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 C*)

Bij patiënten met osteoartritis van knie of heup werd **geen verschil in totaal aantal patiënten met ongewenste effecten** waargenomen tussen behandeling met NSAID's en behandeling met paracetamol. (*GRADE C*)

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 C*)

2.1.2.1.3. Paracetamol versus ibuprofen voor osteoartritis

De Cochrane Review door Towheed 2006 vond 3 RCT's die paracetamol met ibuprofen vergeleken voor osteoartritis. De studieduur van deze 3 trials bedroeg minder dan 6 weken en 1 werd enkel als een abstract gepubliceerd.

Eén systematische review en meta-analyse (Da Costa 2016) vond 2 RCT's voor deze vergelijking. Eén RCT voldeed niet aan de inclusiecriteria, de andere voerde geen statistische analyse uit voor deze vergelijking. Meer details zijn in de aanvullende tabellen (zie literatuurstudie: [volledige \(Engelse versie\)](#) te vinden.

2.1.2.1.4. Paracetamol versus placebo voor lagerugpijn

Een Cochrane Review door Saragiotto 2016 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 kond de bibliografiegroep geen studies includeren voor deze vergelijking.

2.1.2.1.5. Paracetamol versus ibuprofen voor lagerugpijn

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



2.1.2.2. Paracetamol voor neuropathische pijn

Een Cochrane Review door Wiffen 2016 vond geen studies die aan de inclusiecriteria voldeden.

2.1.2.3. Paracetamol voor kankerpijn

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

2.2. Wat zegt de deskundige?

2.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Modaliteiten inzake het voorschrijven van een pijnstillende behandeling

Bij chronische pijn zal de medicatie op vaste tijdstippen worden toegediend met inachtneming van de inname-intervallen die gerelateerd zijn aan de halfwaardetijd van de geneesmiddelen (SFETD - Standards, Options et Recommendations 2002) met de bedoeling een 'analgesic corridor' te bereiken die het mogelijk zal maken om de kwaliteit van de pijnstilling te verbeteren, door stabiele plasmaspiegels te behouden.

De analgetische behandeling zal gekozen worden op basis van de intensiteit en de oorzaak van de pijn en zal rekening houden met de leeftijd van de patiënt, zijn metabole capaciteiten, zijn pathologie (contra-indicaties voor het gebruik van bepaalde geneesmiddelen) en gelijktijdige behandelingen.

De patiënt zal op de hoogte worden gebracht van de voorzorgen bij gebruik en van de ongewenste effecten.

Vervolgens zal de pijn opnieuw geëvalueerd worden, niet alleen wat de intensiteit, maar zeker ook de impact op de levenskwaliteit (werk, sociaal leven, gezinsleven en slaap) betreft. De analgetische behandeling zal eventueel worden stopgezet of gewijzigd.

De orale vorm (die door meer dan 80% van de patiënten wordt verkozen) verdient de voorkeur bij patiënten die geen slikstoornissen vertonen (gebruiksgemak, kosten).

Injecteerbare vormen moeten bij chronische pijn worden vermeden.

Reële werkzaamheid

De werkzaamheid van paracetamol werd aangetoond bij heel wat soorten chronische nociceptieve pijn (kankerpijn en niet-kankerpijn). Paracetamol wordt niet aangeraden voor neuropathische pijn of fibromyalgie.

Gezien zijn goede verdraagbaarheid is paracetamol de voorkeursbehandeling voor elke vorm van chronische nociceptieve pijn bij volwassenen.

Geneesmiddelencombinaties in één galenische vorm zijn ideaal om de therapietrouw te verbeteren, maar geven ook aanleiding tot misbruik en ongewenste effecten.

Bepaalde combinaties (cafeïne, paracetamol, acetylsalicylzuur) kunnen echter efficiënt worden aangewend zoals voor migraine-crisissen bij patiënten die geen triptanen mogen gebruiken. (Davoine 2016).



2.2.2. **Hanson** (Hanson 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Ondanks het wijdverbreide gebruik van paracetamol is het werkingsmechanisme ervan nog niet opgehelderd. Men is het er algemeen over eens dat paracetamol geen rechtstreekse COX-remmer is en daarom heeft het geen significant effect op ontsteking (Grosser 2018). De analgetische werking ervan lijkt onrechtstreeks verband te houden met de COX-activiteit in de hersenen. In 2002 hebben een aantal auteurs geopperd dat paracetamol een selectieve en specifieke werking uitoefende op een derde isovorm van COX (nl. COX-3) (Chandrasekharan 2002), die in de hersenen tot expressie werd gebracht. Later werden deze bevindingen echter weerlegd (Kis 2005, Graham 2005). Nog andere theorieën werden voorgesteld, zoals een effect op het endocannabinoidensysteem (Bertolini 2006) of op COX-2 (Graham 2005), zonder dat hierover een brede consensus kon worden gevonden in de wetenschappelijke gemeenschap.

2.3. **Wat besluit de jury?**

De jury beveelt paracetamol aan als eerste stap in de behandeling van chronische nociceptieve en osteoarticulaire pijn (knie of heup) en pijn door maligniteit. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Paracetamol heeft geen plaats in de behandeling van neuropathische pijnen, fibromyalgie of complex regionaal pijnsyndroom. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Vraag 2a. Wat is de correcte dosering bij de behandeling van chronische pijn en behoeven sommige pijntypes specifieke toedieningsschema's?

2a.1. **Wat zegt de literatuurstudie?**

2a.1.1. **Wat zeggen de richtlijnen?**

NHG 2018: 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.

Worel 2017: Er wordt een maximale dagdosis van 3 g vermeld.

DOH_Ireland 2015: voor kankerpijn De toevoeging van paracetamol aan hoge doses van trap 3 opioïden is niet aanbevolen.



2a.1.2. Wat zeggen de studies?

Paracetamol vs placebo for osteoarthritis of the knee or hip

Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019, containing:

Altman 2007, Amadio 1983, Case 2003, Golden 2004, Herrero-Beaumont 2007, Miceli-Richard 2004, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Prior 2014, Zoppi 1995

Deze Cochrane Review door Leopoldino 2019 includeerde alle studies die paracetamol met placebo vergeleken bij patiënten met osteoarthritis van knie of heup. Paracetamol werd in de studies gebruikt in de dosis van 3 of 4 g per dag.

NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib and naproxen) versus paracetamol

Bibliography: Cochrane Towheed 2006, containing:

Bradley 1991a, Bradley 1991b, Boureau 2004, Case 2003, Geba 2002a, Geba 2002b, Geba 2002 c, Golden 2004, Pincus 2001, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Schnitzer 2005a, Shen 2003, Williams 1993

Deze Cochrane Review zocht naar alle studies die paracetamol met NSAID's vergeleken voor osteoarthritis (om het even welk gewricht). Er werden alleen studies over osteoarthritis van knie of heup gevonden. De in deze vergelijking geïnccludeerde NSAID's zijn ibuprofen 2.400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib en naproxen. Paracetamol werd in de studies gewoonlijk gebruikt in de dosis van 4 g per dag.

2a.2. Wat zegt de deskundige?

2a.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Het is uiterst belangrijk de maximale dagelijkse dosis van 3 tot 4 g per dag voor volwassenen na te leven teneinde leveraandoeningen te voorkomen.

Bij langdurig gebruik wordt aangeraden de dosis van 2,5 g niet te overschrijden.

Op die manier kunnen opioïden worden uitgespaard.

Een dosis van 10 g in 1 inname is toxisch.

De galenische vorm (bruistablet, poeder, tablet om in te slikken) moet worden gekozen in functie van de voorkeur van de patiënt, zodat hij de therapie zo strikt mogelijk naleeft.

De snelheid van inwerkingtreding van de verschillende orale vormen is vergelijkbaar. De resorptie via rectale weg is minder voorspelbaar.

De injecteerbare vorm wordt niet aangeraden, tenzij de patiënt niet in staat is om te slikken, zoals bij het levenseinde.

2a.2.2. Van Boxem (Van Boxem 2019) (*volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Tabel 10. Dosering paracetamol bij de behandeling van acute en chronische nociceptieve pijn

Geneesmiddel	Oraal of dermaal	Rectaal
Paracetamol	3-4 per dag 500-1.000 mg (1-2 tablet) Maximum 4 g/dag bij gebruik <1 maand en bij afwezigheid van risicofactoren Bij gebruik >1 maand max 2,5 g/dag Kinderen 4 per dag 15 mg/kg	3-4 per dag 1.000 mg zetpil Kinderen 2-3 per dag 20 mg/kg



2a.3. Wat besluit de jury?

Voor chronische pijn raadt de jury als standaarddosering een dosis van 2,5 - 3 g per dag aan voor een volwassene. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er moet rekening gehouden worden met de halfwaardetijd om ervoor te zorgen dat er noch intoxicatie, noch doorbraakpijn optreedt.

De jury wenst erop te wijzen dat de voorkeur uitgaat naar orale toediening.

Er is geen verschil in effectiviteit naargelang de orale galenische vorm.

Desalniettemin kan men best rekening houden met de voorkeur van de patiënt, met zijn specifieke kenmerken en conditie, bijv.:

- bruistabletten liever niet bij patiënten met gastro-intestinale reflux en formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen, hypertensie en gevorderd nierlijden omwille van de hoge natriumload (tot +/- 500 mg/bruistablet).
- onmogelijkheid tabletten te slikken.

Vraag 2b. Wat zijn de ongewenste effecten van paracetamol bij chronische pijn, zowel op korte termijn als op lange termijn?

2b.1. Wat zegt de literatuur?

2b.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de richtlijnen die aan de vooropgestelde criteria voldeden werden geen gegevens gevonden met betrekking tot deze vraag.

2b.1.2. Wat zeggen de studies?

2b.1.2.1. Paracetamol en respiratoire ongewenste effecten

Paracetamolgebruik en nieuwe diagnose van astma in de kinderjaren

Een systematische review door Cheelo 2015 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 10 cohortstudies gevonden. Vier vonden een statistisch significant verband tussen paracetamolgebruik en verhoogd risico op incident astma jaren later; 6 vonden geen verband.

De studies die corrigeerden voor luchtweginfecties vonden geen significant verband; terwijl de studies die niet corrigeerden voor luchtweginfecties wel een statistisch significant verband vonden.



Door zijn search vond de bibliografiegroep 5 aanvullende cohortstudies. Er werden tegenstrijdige resultaten gevonden.

(GRADE C (LAGE tot ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Paracetamolgebruik voor astma bij kinderen

Een RCT door Sheehan 2016 vond geen statistisch significant verschil in aantal astma-exacerbaties tussen paracetamolgebruik en ibuprofengebruik voor koorts bij kinderen met mild persisterend astma.
(GRADE C)

Paracetamolgebruik en nieuwe diagnose van astma bij volwassenen

Er werden 2 cohortstudies (Barr 2004, Amberbir 2011) 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 C (LAGE tot ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Paracetamolgebruik voor astma bij volwassenen

Eén kleine RCT door Ioannides 2014 bij volwassenen met astma vond geen verschil in bronchiale hyperreactiviteit tussen paracetamol of placebo na 12 weken gebruik.

(GRADE C)

2b.1.2.2. Paracetamol en ongewenste effecten ter hoogte van de lever

Therapeutisch gebruik van paracetamol en acute leverinsufficiëntie bij volwassenen

Een systematische review door Dart 2007 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.



2b.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

2b.1.3.1. Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (BCFI 2019a)

2b.1.3.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van paracetamol zijn zeldzaam en gewoonlijk mild (Brayfield 2017)
- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
 - 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. (BCFI 2017)
 - 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. (BCFI 2015a)
- Zelden: Er werden hematologische reacties en ernstige huidreacties gerapporteerd. (Brayfield 2017).
- Overgevoeligheid werd ook zelden gerapporteerd. (Brayfield 2017)

2b.1.3.3. Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. (BCFI 2019a)



2b.1.3.4. 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 uur worden gerespecteerd. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. (BCFI 2019a)
- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen. (BCFI 2019a)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (BCFI 2019a)
- De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering. (BCFI 2019a)

2b.2. Wat zegt de deskundige?

2b.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Paracetamol heeft vrijwel geen ongewenste effecten als het in de aanbevolen doses wordt gebruikt. Allergieën zijn zeldzaam.

Overdosering kan tot cytolyse in de lever leiden met mogelijk de dood tot gevolg.

De toxiciteit is meer uitgesproken bij patiënten met ethylmisbruik.

De arts moet alert zijn op het risico van overdosering bij gebruik van geneesmiddelencombinaties, wat vooral het geval kan zijn bij inname van vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Bij patiënten met een risico op water/zoutretentie krijgen zoutarme vormen de voorkeur; in geval van gastro-oesofageale reflux de niet-bruisende vormen.

2b.2.2. Hanson (Hanson 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

2b.2.2.1. Ongewenste effecten

Paracetamol is een tamelijk veilige molecule. Toch moeten enkele voorzorgen worden genomen omdat overdosering ervan kan leiden tot fulminerende hepatitis die soms fataal afloopt (Grosser 2018, Bertolini 2006). Bij gebruik van therapeutische doses zal dit ongewenst effect zeer zelden optreden. Het mechanisme van dit verschijnsel wordt goed begrepen en is het gevolg van het metabolisme van paracetamol. Paracetamol wordt immers door cytochroom P450 (CYP3A4 en CYP2E1) omgezet in NAPQI (N-acetylparabenzochinonimine), dat toxisch is voor de lever en onomkeerbare schade kan



veroorzaken. Het referentie-antidotum is N-acetylcysteïne. Het stimuleert de productie van glutathion, dat zorgt voor de eliminatie van NAPQI (Grosser 2018, Bertolini 2006).

2b.2.2.2. Aspecten betreffende de veiligheid van paracetamol bij de behandeling van chronische pijn

Gezien de relatieve toxiciteit van paracetamol moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 4 g (Grosser 2018). Tijdens een chronische behandeling die langer dan een maand duurt, moet deze maximale dosis worden verlaagd tot 2,5 à 3 g/dag (De Jong 2018, Henrard 2017). Bij patiënten die een risico lopen op leverschade kan de dosis eventueel worden aangepast tot 2 g of zelfs 1,5 g/dag als er sprake is van meerdere risicofactoren (De Jong 2018). Bij patiënten met leverinsufficiëntie bedraagt de aanbevolen dosis 2 g/dag (DOH 2015).

Op renaal en cardiovasculair niveau veroorzaakt paracetamol geen speciale problemen. Er bestaan geen absolute contra-indicaties bij zwangere vrouwen. Bij adolescenten en kinderen moet de maximale dosis worden aangepast.

Bij oudere patiënten kan de maximale dosis eventueel worden verlaagd tot 2 g/dag (1,5 g als er sprake is van risicofactoren voor een leveraandoening) (De Jong 2018).

2b.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Alhoewel paracetamol wereldwijd een vaste plaats heeft in pijnbestrijding, zijn de lange termijneffecten weinig bekend. Aangenomen wordt dat het veilig is in gepaste doseringen. (Jozwiak-Bebenista 2014) Er is echter bewijs dat hogere doseringen of verlengd gebruik van paracetamol kan leiden tot leverbeschadiging, cardiovasculaire aandoeningen en zelfs overlijden. (Saragiotto 2016) Dit is deels gebaseerd op een systematische review waar 8 cohortstudies weerhouden werden die de toxiciteit van paracetamol registreerden. Bij het vergelijken van paracetamol versus geen gebruik, in 2 studies die mortaliteit nagaan, kon 1 studie een dosis-respons aantonen en rapporteerde een toename van het relatief risico voor mortaliteit van 0,95 (0,92 tot 0,98) tot 1,63 (1,58 tot 1,68). Van 4 studies die de cardiovasculaire neveneffecten rapporteerden, toonden ze allen een dosis-respons waarbij 1 studie een toename van de *risk ratio* voor alle cardiovasculaire neveneffecten rapporteerde van 1,19 (0,81 tot 1,75) tot 1,68 (1,10 tot 2,57). (Roberts 2016) De auteurs besluiten dat er toch een aanzienlijke toxiciteit is van paracetamol bij het bovenste gedeelte van de therapeutische doseringen. Gezien de onduidelijke doseringen van paracetamol in de weerhouden studies, kon er geen veilige maximale dosering weerhouden worden.

In praktijk is het redelijk bij patiënten zonder co-morbiditeit tijdelijk maximaal 4 g dagelijks te geven (maximaal 1 maand volgens bijsluiter), om dan te verminderen naar maximaal 3 g dagelijks. Het is van belang deze dosis te verlagen als er extra risicofactoren aanwezig zijn. Deze zijn: bestaand leverlijden, hoge leeftijd, gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine, <50 kg lichaamsgewicht, slechte voedingstoestand, >2 alcoholconsumpties per dag, roken en gebruik van meerdere pijnstillers. De maximum dosering is dan beperkt tot 1,5 à 2 g/dag.



2b.3. Wat besluit de jury?

Paracetamol geeft weinig ongewenste effecten en meestal zijn deze mild. (*Expert opinion*)

Wat de langetermijncomplicaties en/of gewenning betreft, bestaat er geen wetenschappelijke evidentie, gezien de farmacodynamiek van paracetamol eigenlijk op een nog onbekend mechanisme berust en gezien het ontbreken van langetermijnstudies.

Patiënten kunnen slaperig worden van paracetamol. (*Expert opinion*)

Een therapeutische kortdurende dosis van paracetamol heeft geen toxische effecten op de lever omdat het lichaam normaal gezien voldoende glutathion bevat. Bij te hoge doseringen van paracetamol (vanaf >6 g acuut of langdurig >4 g/dag) kan er zich een eerder zeldzame maar zeer ernstige complicatie zijnde hepatotoxiciteit voordoen. Bijgevolg vergt overdosering, acuut of chronisch, hospitalisatie omwille van deze hepatotoxiciteit en mogelijke fatale levernecrose.

Gastro-intestinale ongewenste effecten zijn zeer zeldzaam.

Er bestaat geen evidentie dat paracetamolgebruik tijdens zwangerschap of later in het leven aanleiding geeft tot astma.

Bij vermoeden van hoofdpijn ten gevolge van chronisch paracetamolgebruik volgt de jury het advies van de deskundige om de paracetamol af te bouwen.

Hematologische en huidreacties zijn zeldzaam evenals overgevoeligheid.

Algemeen besluit van de jury met betrekking tot paracetamolgebruik bij chronische pijn

De jury stelt voor paracetamol steeds al eerste stap te gebruiken bij chronische pijn.

Het veiligheidsprofiel van paracetamol is goed.

De jury wenst te benadrukken dat deze veiligheid bepaald wordt door inachtnaam van correcte dosering. Deze mag de maximum dosering van 3 g per dag niet overschrijden bij inname langer dan 1 maand. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij bepaalde risicoprofielen moet de dosis extra verminderd worden. Cfr. vraag 6.

De voorkeur gaat uit naar orale toediening. De galenische vorm moet worden aangepast aan de patiëntkenmerken. Cfr. supra.



Deel 3. Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur)

Juryvragen:

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?





3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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. Voor orale NSAID's kies naproxen, ibuprofen, diclofenac volgens de kenmerken van de patiënt. COX-2-selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen omwille van het verhoogde cardiovasculaire risico. 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.

3.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.2.1. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis

3.1.2.1.1. Diclofenac versus placebo voor osteoartritis

diclofenac vs placebo in osteoarthritis

Bibliography:

Systematic review Jevsevar 2018, containing: Gibofsky 2014, Sandelin 1997, Sangdee 2002, Simon 2009, Dickson 2001, McKenna 2001

Systematic review da Costa 2016, containing Bocanegra 1998, Yocum 2000

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, intra-articulaire corticosteroïden, intra-articulaire PRP, intra-articulair 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.

Twee RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (duur). Eén RCT had een onduidelijke "allocation concealment", 2 hadden een onduidelijke randomisatie, 4 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 2 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", 2 hadden een onduidelijke blinding van de beoordelaars en 1 had een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met diclofenac leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Behandeling met diclofenac leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

3.1.2.1.2. Ibuprofen versus placebo voor osteoartritis

ibuprofen vs placebo in osteoarthritis

Bibliography:

Systematic review Jevsevar 2018, containing: Davies 1999, Puopolo 2007

Systematic review da Costa 2016 , containing: Day 2000, Hawkey 2000, Saag 2000, Wiesenhutter 2005

Additional RCT: Gordo 2017

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, intra-articulaire corticosteroïden, intra-articulaire PRP, intra-articulair placebo, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib en oraal placebo.

Er werden 2 RCT's gevonden die ibuprofen met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 12 weken.

Eén RCT voldeed niet aan de inclusiecriteria (duur). De andere RCT had 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 4 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 1 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 4 RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en alle 4 hadden een hoger risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Uiteindelijk heeft de bibliografiegroep door zijn literatuuronderzoek 1 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met ibuprofen leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

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

(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

3.1.2.1.3. Naproxen versus placebo voor osteoarthritis

naproxen vs placebo in osteoarthritis

Bibliography:

Systematic review Jevsevar 2018, containing: Essex 2014, Hochberg 2011 a, Hochberg 2011 b, Schnitzer 2010, Schnitzer 2011, Svensson 2006

Systematic review da Costa 2016, containing Baerwald 2010, Bensen 1999, Essex 2012a (1), Lohmander 2005, Makarowski 2002, Reginster 2007, Schnitzer 2005

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, intra-articulaire corticosteroïden, intra-articulaire PRP, intra-articulair placebo, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib en oraal placebo.

Er werden 2 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 6 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 2 studies niet de statistische significantie bereikte vergeleken met placebo.

De 6 RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en 4 hadden een hoger risico op onvolledige uitkomstgegevens. In 4 studies was het onduidelijk hoe de beoordelaar geblindeerd werd voor de interventie.

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

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

(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met naproxen leidde tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



3.1.2.1.3. Nabumeton versus placebo voor osteoarthritis

Nabumetone vs placebo for osteoarthritis

De bibliografiegroep vond 4 RCT's die nabumeton met placebo vergeleken voor osteoarthritis: Blechman 1987, Weaver 1995, Makarowski 1996, en Kivitz 2004.

Alle studies hadden een duur van 6 weken.

Drie trials onderzochten nabumeton 1000 mg/dag, en 1 studie onderzocht nabumeton in een hogere dosis dan aanbevolen, namelijk 1.500 mg/dag.

De pijn werd op verschillende manieren beoordeeld (beoordeling door de patiënt van de pijnintensiteit ten gevolge van osteoarthritis, 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep 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 1.000 mg/dag en placebo.

Er waren **meer ongewenste effecten** met nabumeton **1.500 mg/dag** dan met placebo.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

3.1.2.2. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoarthritis

3.1.2.2.1. Celecoxib versus placebo

celecoxib vs placebo in osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:

Asmus 2014 study 1, Asmus 2014 study 2, Bensen 1999, Bingham 2006 study 1, Bingham 2006 study 2, Birbara 2006 study 1, Birbara 2006 study 2, Boswell 2008 study a, Boswell 2008 study b, Clegg 2006, Conaghan 2013, DeLemos 2011, Essex 2012b (1), Essex 2014, Fleischmann 2006, Gibofsky 2003, Hochberg 2011 study 307, Hochberg 2011 study 309, Kivitz 2001, Lehmann 2005, McKenna 2001a, McKenna 2001b, Pincus 2004 PACES-a, Pincus 2004 PACES-b, Rother 2007, Schnitzer 2011, Sheldon 2005, Smugar 2006 study 1, Smugar 2006 study 2, Tannenbaum 2004, Williams 2000, Williams 2001

Additional RCTs:

Essex 2016, RCT Gordo 2017, Lee 2017

Deze systematische review en meta-analyse zoekt 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 4 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 3 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

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

(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

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

(GRADE B - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De*



bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

3.1.2.2.2. Etoricoxib versus placebo

etoricoxib vs placebo in osteoarthritis

Bibliography:

Systematic review da Costa 2016, containing Gottesdiener 2002, Leung 2002, Puopolo 2007, Reginster 2007, Wiesenhutter 2005

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

Twee van de 5 RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en 5 hadden een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

De pijn werd in de 5 RCT's beoordeeld en in alle trials leidde behandeling met etoricoxib tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebo.

Fysiek functioneren werd beoordeeld in 4 studies en in al deze trials leidde behandeling met etoricoxib tot **beter fysiek functioneren** vergeleken met placebo.

(GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

3.1.2.3. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis

COX-2-selective NSAID vs nonselective NSAID for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:

Bensen 1999, Dahlberg 2009, Emery 2008, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, McKenna 2001b, Sowers 2005

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 2 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's. *(GRADE B - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

3.1.2.3.1. Celecoxib versus ibuprofen

Celecoxib vs ibuprofen for osteoarthritis
--

Bibliography: RCT Gordo 2017

De bibliografiegroep vond 1 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en ibuprofen. (*GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

3.1.2.3.2. Celecoxib versus diclofenac

Celecoxib 200 mg vs diclofenac 100 mg for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Dahlberg 2009

Celecoxib 200 mg vs diclofenac 150 mg for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Emery 2008, McKenna 2001b

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 3 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg. (*GRADE B - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

3.1.2.3.2. Celecoxib versus naproxen

COX-2-selective NSAID vs naproxen for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Bensen 1999, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005

Additional RCTs: Essex 2016

Deze systematische review en meta-analyse zoekt 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 6 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen celecoxib en naproxen. (GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

3.1.2.4. Acetylsalicylzuur versus placebo voor chronische lagerugpijn

Een systematische review (Enthoven 2016) 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.

3.1.2.5. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

COX2-selective NSAID vs placebo in chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Birbara 2003, Coats 2004
--

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 2 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 de 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met COX-2-selectieve NSAID's leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



3.1.2.6. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

Nonselective NSAID vs placebo in chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Allegrini 2009, Berry 1982, Katz 2011, Kivitz 2013
--

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 4 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met niet-selectieve NSAID's leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

3.1.2.7. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor chronische lagerugpijn

Een systematische review (Enthoven 2016) 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 de inclusiecriteria (duur).

3.1.2.8. NSAID's voor ischias

Een systematische review (Rasmussen-Barr 2016) 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 4 RCT's gevonden die niet-selectieve NSAID's met placebo vergeleken, maar geen enkele voldeed aan de inclusiecriteria (duur).
- Er werden geen RCT's gevonden die COX-2-selectieve NSAID's met niet-selectieve NSAID's vergeleken.

De bibliografiegroep vond geen aanvullende RCT's die NSAID's voor ischias beoordeelden.



3.1.2.9. NSAID's voor neuropathische pijn

Een systematische review (Moore 2015) 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 de inclusiecriteria voldeden.

De bibliografiegroep vond geen aanvullende RCT's die NSAID's voor neuropathische pijn beoordeelden.

3.1.2.10. NSAID's voor kankerpijn

Een systematische review (Derry 2017a) 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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte).

De bibliografiegroep vond geen aanvullende RCT's die NSAID's voor kankerpijn beoordeelden.

3.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Bijzondere voorzorgen

Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risicobatenverhouding positief lijkt.

3.2. Wat zegt de deskundige?

3.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

3.2.1.1. Herinneringen: Modaliteiten inzake het voorschrijven van een pijnstillende behandeling

De orale vorm (die door meer dan 80% van de patiënten wordt verkozen) verdient de voorkeur bij patiënten die geen slikstoornissen vertonen (gebruiksgemak, kosten).

Injecteerbare vormen moeten bij chronische pijn worden vermeden.



3.2.1.2. NSAID's

NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) hebben een analgetisch en ontstekingsremmend effect. Ze zijn werkzaam in geval van nociceptieve pijn (artrosepijn, ontstekingen of kanker).

Ze zijn niet te gebruiken in geval van neuropathische pijn of fibromyalgie.

Er bestaan verschillende klassen en voor elke klasse is een plafonddosis vastgelegd, die niet mag worden overschreden omdat het risico bestaat dat de ongewenste effecten dan toenemen.

Molecules uit verschillende klassen mogen niet worden gecombineerd (vraag de patiënt wat hij als zelfmedicatie gebruikt).

Coxibs hebben eveneens een anti-hyperalgetisch effect.

Pas als de pijnstilling met paracetamol ontoereikend is mogen NSAID's worden gebruikt omdat ze tal van ongewenste effecten hebben.

Als men enkel rekening houdt met het analgetische effect, zal de laagst mogelijke dosis (interindividuele dosis) gedurende de kortst mogelijke periode worden voorgeschreven.

3.2.1.3. Acetylsalicylzuur

Langdurig gebruik van acetylsalicylzuur wordt niet aangeraden vanwege het ontstekings- en aggregatieremmende effect.

Het ontstekingsremmende effect treedt op bij een dosis van 3 g per 24 uur.

De werkzaamheid ervan werd besproken bij de behandeling van migraine-crisissen (tegen een duidelijk lagere prijs dan triptanen) en van pijn ten gevolge van osteoïde osteomen.

3.2.1.4. Besluiten

De incidentie van chronische pijn in onze populatie is hoog (25 tot 30%).

Door de vergrijzing van de bevolking zal de incidentie van chronische pijn nog toenemen.

De cruciale vraag stelt zich hoe wij chronische pijn zo goed mogelijk kunnen behandelen zonder het budget van de sociale zekerheid te belasten.

De artsenopleiding zou in die zin moeten worden aangepast.

Het huidige farmacologische therapeutische arsenaal blijft beperkt in functie van de complexiteit van de pijn (sommige patiënten vertonen meerdere pijnandoeningen) en de verschillende fysiopathologie ervan; de analgetica waarover wij vandaag de dag beschikken zijn slechts werkzaam op een gering aantal nociceptoren die bij de pijn-genese betrokken zijn.

Bij sommige patiënten kan correcte pijnverlichting enkel met geneesmiddelencombinaties worden verkregen, maar met een hoger risico op ongewenste effecten.



Patiënten hebben ook soms meerdere niet-pijnlijke aandoeningen waarvoor ze geneesmiddelen krijgen die met de analgetica kunnen interageren.

Klinische studies voeren weinig of zelfs geen onderzoek uit naar de ideale combinaties. Gewoonlijk hebben ze enkel betrekking op korte periodes die niet altijd voldoende zijn om ernstige ongewenste effecten te observeren.

De in deze studies opgenomen patiënten zijn vaak minder ziek dan de meeste patiënten die wij dagelijks ontmoeten.

Iedereen heeft rechten en plichten. De arts heeft een inspannings-, maar geen resultaatsverplichting. De patiënt heeft het recht op pijnverlichting, maar hij moet ook zelf voor zijn verzorging instaan.

NSAID's kunnen de pijn bij sommige patiënten verlichten.

Bij elk voorschrift moeten de baten en risico's in aanmerking worden genomen en aan de patiënt worden uitgelegd.

Gebruik van vrij verkrijgbare geneesmiddelen kan leiden tot overdosering en gevaarlijke combinaties zoals gelijktijdige inname van meerdere NSAID's. In de reclame worden de risico's geminimaliseerd.

Het zou interessant zijn als de behandelend arts op de hoogte kan worden gebracht van deze praktijken (samenwerking artsen/apothekers).

De aanpak van chronische pijn zou systematisch het aspect 'therapeutische educatie' moeten omvatten, waarbij de voorkeur uitgaat naar niet-medicamenteuze middelen (lichaamsbeweging, ontspanning, ...).

Om efficiënter te zijn, zou deze therapeutische educatie zo vroeg mogelijk moeten starten. Een pilletje of combinaties van geneesmiddelen kunnen immers niet alle problemen oplossen.

In afwachting van deze ideale situatie zal het elektronisch voorschrift ons misschien helpen om de 'grootverbruikers' onder de patiënten te identificeren, bij wie educatie een prioriteit zal moeten vormen.

Bij sommige patiënten zou een therapeutische de-escalatie moeten plaatsvinden, maar dit vergt tijd en psychologische ondersteuning, die niet door de sociale zekerheid worden terugbetaald.

Ten slotte mogen we niet vergeten dat geneeskunde een kunst is en dat elke patiënt uniek is.

3.2.2. Hanson (Hanson 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Veiligheidsaspecten van NSAID's bij de behandeling van chronische pijn

In het kader van de behandeling van chronische pijn met NSAID's moet men eerst de baten/risico-verhouding en de werkelijke verbetering van de levenskwaliteit ten opzichte van de ongewenste effecten in overweging nemen. Daarom wordt aangeraden om de laagst mogelijke dosis NSAID gedurende de kortst mogelijke periode te gebruiken (Kearney 2006, Cheng 2002, De Jong 2018).



3.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Vraag 3b. Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's en acetylsalicylzuur): Wat is het belang van een correcte dosering voor het klinisch effect en het veiligheidsprofiel?

NSAID's en acetylsalicylzuur hebben meestal een dosis-effect curve, waardoor hogere doseringen een hogere klinische effectiviteit vertonen. Dit is mooi geïllustreerd door de Oxford Analgesic League Table. Hierbij wordt bekeken per dosering van een product wat de meerwaarde is tegenover placebo. Deze "Number Needed to Treat" (NNT) weerspiegelt dan het aantal patiënten dat behandeld moet worden om bij 1 patiënt een 50% pijnreductie te geven gedurende 4 tot 6 uren. Hoe hoger het getal, hoe meer patiënten behandeld moeten worden om uiteindelijk slechts 1 bevredigend resultaat te krijgen. Hoe hoger het getal, hoe inefficiënter dus het product.

Zo neemt het klinisch effect toe (daalt de NNT) van ibuprofen bij het verhogen van de dosering. Omgekeerd is het ook zo dat neveneffecten meer optreden bij hogere doseringen. Een dosering tot 1.200 mg ibuprofen per dag heeft het laagste risico voor gastro-intestinale complicaties in vergelijking met andere traditionele NSAID's diclofenac en naproxen. Door het verhogen verdwijnt echter dit relatief voordeel, waardoor in praktijk een balans moet gezocht worden tussen klinische effectiviteit en neveneffecten.

In het algemeen geldt daarom om de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden.

3.3. Wat besluit de jury?

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?

Het gebruik van NSAID's wordt aanbevolen in bepaalde types van chronische pijn wanneer paracetamol als monotherapie ondoeltreffend is. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er is geen significant verschil in effect tussen de verschillende NSAID's, zowel selectieve als niet-selectieve.

De keuze van NSAID moet gemaakt worden naargelang de kenmerken van de patiënt (zie ook vraag 4). (*Sterke aanbeveling*)

Wanneer een bepaald NSAID inefficiënt is, kan men een NSAID uit een andere klasse proberen. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Moleculen uit verschillende klassen mogen echter niet worden gecombineerd: vraag de patiënt wat hij als zelfmedicatie gebruikt.

NSAID's worden aanbevolen voor de behandeling van **osteoartritis en chronische lage rugpijn**. (*GRADE C*) Ze kunnen eveneens voorgeschreven worden bij **kankeroverlevende patiënten**. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

In geval van **kankerpijn** kunnen zij zowel alleen als in combinatie met opioïden overwogen worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

NSAID's zijn niet doeltreffend en dus niet aangewezen bij **neuropathische pijn**. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



Coxibs zouden kunnen dienen om hyperalgesie (ontwenning van geneesmiddelen, ontstekingscrisis) onder controle te houden. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Het gebruik van acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen voor de behandeling van chronische pijn. *(Sterke aanbeveling)* De werkzaamheid ervan werd besproken bij de behandeling van migrainecrisis en van pijn ten gevolge van osteoïde osteomen. *(Expert opinion)*

Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?

De galenische vorm zal een invloed hebben op de snelheid van het effect, maar niet op de grootte van dit effect.

De orale vorm verdient de voorkeur bij patiënten die geen slikstoornissen vertonen (gebruiksgemak, kosten).

De keuze van de galenische vorm hangt af van de voorkeur van de patiënt om de therapietrouw te optimaliseren.

Injecteerbare vormen moeten bij chronische pijn worden vermeden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Wat is het belang van een correcte dosering voor het klinisch effect en het veiligheidsprofiel?

NSAID's en acetylsalicylzuur hebben meestal een dosis-effect curve, waardoor hogere doseringen een hogere klinische effectiviteit vertonen. Bovendien is het ook zo dat ongewenste effecten meer optreden bij hogere doseringen. In praktijk moet een balans gezocht worden tussen klinische effectiviteit en ongewenste effecten.

De laagste doeltreffende dosis van NSAID's zou gedurende de kortst mogelijke termijn gebruikt moeten worden om de symptomen onder controle te houden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Eén van de modaliteiten van toediening zou een week behandeling met een NSAID per maand kunnen zijn. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Bij elk voorschrift moeten de baten en risico's in aanmerking worden genomen en aan de patiënt worden uitgelegd. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



Deel 4. Ontstekingsremmers (selectieve en niet-selectieve NSAID's), ongewenste effecten

Juryvragen:

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?





4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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).

NHG 2018-richtlijn:

- 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.

DOH_Ireland 2015-richtlijn:

- 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 (>1.200 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 (<1.200 mg per dag) vertoont het laagste gastro-intestinale risico vergeleken met andere traditionele NSAID's zoals diclofenac en naproxen.

4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.2.1. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoartritis

4.1.2.1.1. Nabumeton versus placebo voor osteoartritis

Er was **geen statistisch significant verschil** in (alle) ongewenste effecten tussen nabumeton 1.000 mg/dag en placebo.

Er waren **meer ongewenste effecten** met nabumeton **1.500 mg/dag** dan met placebo.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



4.1.2.2. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor osteoarthritis

4.1.2.2.1. Celecoxib versus placebo

celecoxib vs placebo in osteoarthritis
<p>Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:</p> <p>Asmus 2014 study 1, Asmus 2014 study 2, Bensen 1999, Bingham 2006 study 1, Bingham 2006 study 2, Birbara 2006 study 1, Birbara 2006 study 2, Boswell 2008 study a, Boswell 2008 study b, Clegg 2006, Conaghan 2013, DeLemos 2011, Essex 2012b (1), Essex 2014, Fleischmann 2006, Gibofsky 2003, Hochberg 2011 study 307, Hochberg 2011 study 309, Kivitz 2001, Lehmann 2005, McKenna 2001a, McKenna 2001b, Pincus 2004 PACES-a, Pincus 2004 PACES-b, Rother 2007, Schnitzer 2011, Sheldon 2005, Smugar 2006 study 1, Smugar 2006 study 2, Tannenbaum 2004, Williams 2000, Williams 2001</p> <p>Additional RCTs: Essex 2016, RCT Gordo 2017, Lee 2017</p>

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal uitgevallen patiënten omwille van **ongewenste effecten** tussen celecoxib en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

4.1.2.3. COX-2-selectieve NSAID's versus niet-selectieve NSAID's voor osteoarthritis

COX-2-selective NSAID vs nonselective NSAID for osteoarthritis
<p>Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:</p> <p>Bensen 1999, Dahlberg 2009, Emery 2008, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, McKenna 2001b, Sowers 2005</p>

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal uitgevallen patiënten omwille van **ongewenste effecten** tussen celecoxib en niet-selectieve NSAID's. (*GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

4.1.2.3.1. Celecoxib versus ibuprofen

Celecoxib vs ibuprofen for osteoarthritis
--

Bibliography: RCT Gordo 2017

Er was **geen statistisch significant verschil** in **hoge gastro-intestinale ongewenste effecten** tussen celecoxib en ibuprofen. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

4.1.2.3.2. Celecoxib versus diclofenac

Celecoxib 200 mg vs diclofenac 100 mg for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Dahlberg 2009

celecoxib 200 mg vs diclofenac 150 mg for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Emery 2008, McKenna 2001b

Er was **geen statistisch significant verschil** in het aantal **uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en diclofenac 100 mg. (GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

4.1.2.3.3. Celecoxib versus naproxen

COX-2-selective NSAID vs naproxen for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Bensen 1999, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005

Additional RCTs: Essex 2016

Er was **geen statistisch significant verschil in het aantal uitgevallen patiënten omwille van ongewenste effecten** tussen celecoxib en naproxen. (GRADE C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

4.1.2.4. COX-2-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

COX2-selective NSAID vs placebo in chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Birbara 2003, Coats 2004

Er was **geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten met ongewenste effecten** tussen COX-2-selectieve NSAID's en placebo. (GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

4.1.2.5. Niet-selectieve NSAID's versus placebo voor chronische lagerugpijn

Nonselective NSAID vs placebo in chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Allegrini 2009, Berry 1982, Katz 2011, Kivitz 2013

Er was **geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten met ongewenste effecten** tussen niet-selectieve NSAID's en placebo. (GRADE C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



4.1.3. Aanvullende informatie uit observationele studies

4.1.3.1. NSAID's en gastro-intestinale ongewenste effecten

Gebruik van NSAID's en het risico op hoge gastro-intestinale complicaties

Een systematische review Castellsague 2012 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)**

Een systematische review Arias 2019 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.

4.1.3.2. NSAID's en ongewenste effecten ter hoogte van de nieren

NSAID-gebruik en acute nierschade (AKI, acute kidney injury)

Een systematische review Zhang 2017 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. De bibliografiegroep rapporteert geen details van deze studies aangezien ze niet voldeden aan de 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 (Ungrprasert 2015) zocht naar observationele studies die het risico op acute nierschade vergeleken bij NSAID-gebruikers versus niet-gebruikers.

Er werden 1 retrospectieve cohortstudie en 4 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) 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) 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.

4.1.3.3. NSAID's en cardiovasculaire ongewenste effecten

Een systematische review door Gunter 2017 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, cardiovasculair overlijden of een compositie van de 3 cardiovasculaire eindpunten met NSAID's (celecoxib, diclofenac, naproxen) vergeleken met placebo.
- Er waren statistisch significant **minder beroertes** met **celecoxib** vergeleken met niet-selectieve NSAID's (ibuprofen, naproxen of diclofenac).

4.1.4. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

4.1.4.1. Contra-indicaties

- Actief gastroduodenaal ulcus. (BCFI 2019a)
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID. (BCFI 2019a)
- Leverinsufficiëntie. (BCFI 2019a)
- Ernstig hartfalen. (BCFI 2019a)
- Bij bepaalde specialiteiten wordt in de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) 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. (BCFI 2019a)
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie. (BCFI 2019a)

4.1.4.2. Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last is het meest frequente ongewenste effect (GI last, nausea, diarree; gewoonlijk mild en omkeerbaar) (Brayfield 2017). Echter, bij sommige patiënten ontstaan letsels van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie. (BCFI 2019a)
 - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige GI ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen. (BCFI 2019a)
 - GI letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal. (BCFI 2019a)
 - 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. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten. (BCFI 2019a)
 - 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. (BCFI 2019a)
 - Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de behandelingsduur. (BCFI 2019a)
- Vochtretentie met verergeren van hartfalen: alle NSAID's verhogen het risico van acuut hartfalen. (BCFI 2019a)
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, in geval van voorgeschiedenis van hartfalen, hoge dosis en lange halfwaardetijd (Brayfield 2017).
- Bloeddrukverhoging. (Brayfield 2017)

Een meta-analyse toont een gemiddelde bloeddrukverhoging van 5 mmHg. Het effect is het grootst bij patiënten die een antihypertensieve behandeling volgen (Brayfield 2017).
- Acute en chronische nierinsufficiëntie. (BCFI 2019a)
 - 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 (Brayfield 2017).
- Bloedingen, hematologische afwijkingen. (Brayfield 2017)
- Overgevoeligheid (bijv. 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. (BCFI 2019a)



- Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik. (BCFI 2019a, Brayfield 2017)
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indoolderivaten. Gehoorverlies en tinnitus worden ook in verband gebracht met NSAID-gebruik (Brayfield 2017).
- Hepatotoxiciteit: reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit. (BCFI 2019a)
- Verslechteren en uitlokken van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met piroxicam). (BCFI 2019a)
- Verhoogde incidentie van ernstige huidcomplicaties (abces, necrose) bij patiënten met varicella of zona behandeld met een NSAID. (BCFI 2019a)
- Mogelijke verhoging van het risico van complicaties bij pneumonie. (BCFI 2019a)
- Fotodermatosen zijn beschreven bij systemisch gebruik (waarschijnlijk vooral piroxicam) en lokaal gebruik (waarschijnlijk vooral ketoprofen gel). (BCFI 2019b)
- NSAID's (onder andere ibuprofen) werden ook in verband gebracht met hyponatriëmie. De incidentie is vermoedelijk laag. (BCFI 2016)
- Optische neuropathie werd beschreven met NSAID's. (BCFI 2015b)
- 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. (BCFI 2014)

4.1.4.3. Zwangerschap en borstvoeding

NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap. (BCFI 2019a)

- Eerste trimester: risico van spontane abortus en vermoeden van teratogeniteit. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

4.1.4.4. Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik. (BCFI 2019a)
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook laaggedoseerd, verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's volledig. (BCFI 2019a)
- 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 (SNRI's). (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine. (BCFI 2019a)
- 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 bijv. bij reumatoïde artritis) is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine. (BCFI 2019a)
- Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva. (BCFI 2019a)



- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon. (BCFI 2019a)
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9. (BCFI 2019a)
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6. (BCFI 2019a)

4.1.4.5. 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 (bijv. paracetamol bij artrose of bij koorts). (BCFI 2019a)
- 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 (bijv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd. (BCFI 2019a)
- 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 corticosteroïden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren. (BCFI 2019a)
- Bij kinderen met dehydratie (bijv. 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. (BCFI 2019a)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet. (BCFI 2019a)
- 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 (Brayfield 2017).



4.2. Wat zegt de deskundige?

4.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

De ongewenste effecten van NSAID's zijn al heel lang bekend. Om ongewenste effecten te beperken, moet de laagst mogelijke effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke periode worden gebruikt.

Ze kunnen alleen of in combinatie met paracetamol worden gebruikt.

Men moet waakzaam zijn bij patiënten die na inname van acetylsalicylzuur astma hebben gekregen en alert zijn op kruisallergieën tussen NSAID's. Bij gebruik van topische NSAID's mag men zich niet blootstellen aan de zon. Er treedt resorptie via de huid op waardoor slecht gecontroleerde hypertensie kan verergeren.

In de klinische praktijk moet men alert blijven voor geneesmiddeleninteracties.

Sommige interacties worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11. Geneesmiddeleninteracties (Collège National de Pharmacologie Médicale 2017)

Geneesmiddeleninteracties tussen aspirine en NSAID's	Mechanisme en gevolgen van de interactie
orale anticoagulantia voor hoge doses salicylaten: gecontra-indiceerde combinatie	toename van het bloedingsrisico (remming van de trombocytenfunctie, agressie van het maag- en duodenumslimvlies, verdringing van het anticoagulans van zijn bindingsplaatsen op de plasma-eiwitten)
methotrexaat (doses van 15 mg/week of hoger) : gecontra-indiceerde combinatie	toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat
methotrexaat (doses lager dan 15 mg/week): combinatie waarbij voorzorgen bij gebruik vereist zijn	toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat. Het hemogram moet wekelijks worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van behandeling met de combinatie of als de niertoestand gewijzigd is.
orale anticoagulantia voor lage doses aspirine: afgeraden combinatie	toename van het bloedingsrisico (remming van de trombocytenfunctie, agressie van het maag- en duodenumslimvlies)
andere NSAID's: afgeraden combinatie	toename van het risico op bloedingen en ulcera in het spijsverteringsstelsel
probenecide: afgeraden combinatie met aspirine	afname van het uricosurische effect door competitie van de eliminatie van urinezuur ter hoogte van de niertubuli
heparines: afgeraden combinatie	aspirine in hoge doses verhoogt het bloedingsrisico door remming van de trombocytenfunctie en agressie van het maag- en duodenumslimvlies



glucocorticoïden: combinatie waarbij voorzorgen bij gebruik vereist zijn	toename van de eliminatie van aspirine door de corticoïden. Vanwege deze interactie moeten de doses aspirine worden aangepast tijdens gebruik van deze combinatie en na stopzetting van de behandeling met glucocorticoïden
diuretica, ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten: combinatie waarbij voorzorgen bij gebruik vereist zijn	acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten door afname van de glomerulaire filtratie. Vanwege deze interactie zijn goede hydratatie van de patiënt en controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling vereist.
insulines: combinatie waarbij voorzorgen bij gebruik vereist zijn	toename van het hypoglykemiërende effect door hoge doses aspirine. Het is belangrijk om de patiënt te informeren en de zelfcontrole van de bloedglucosespiegel op te drijven
spiraaltje: voor aspirine in hoge doses: combinatie waarmee rekening moet worden gehouden	afname van de werkzaamheid van het spiraaltje
heparines en hoge doses aspirine: combinatie waarmee rekening moet worden gehouden	verhoogt het bloedingsrisico door remming van de trombocytenfunctie en agressie van het maag- en duodenumslimvlies
topische gastro-intestinale middelen: combinatie waarmee rekening moet worden gehouden	verhoging van de renale excretie van aspirine door het alkaliseren van de urine

Besluiten

Bij elk voorschrift moeten de baten en risico's in aanmerking worden genomen en aan de patiënt worden uitgelegd.

Gebruik van vrij verkrijgbare geneesmiddelen kan leiden tot overdosering en gevaarlijke combinaties zoals gelijktijdige inname van meerdere NSAID's. In de reclame worden de risico's geminimaliseerd.

Het zou interessant zijn als de behandeld arts op de hoogte kan worden gebracht van deze praktijken (samenwerking artsen/apothekers).

De aanpak van chronische pijn zou systematisch het aspect 'therapeutische educatie' moeten omvatten, waarbij de voorkeur uitgaat naar niet-medicamenteuze middelen (lichaamsbeweging, ontspanning, ...).

Om efficiënter te zijn, zou deze therapeutische educatie zo vroeg mogelijk moeten starten. Een pilletje of combinaties van geneesmiddelen kunnen immers niet alle problemen oplossen.

In afwachting van deze ideale situatie zal het elektronisch voorschrift ons misschien helpen om de 'grootverbruikers' onder de patiënten te identificeren, bij wie educatie een prioriteit zal moeten vormen.

Bij sommige patiënten zou een therapeutische de-escalatie moeten plaatsvinden, maar dit vergt tijd en psychologische ondersteuning, die niet door de sociale zekerheid worden terugbetaald.

Ten slotte mogen we niet vergeten dat geneeskunde een kunst is en dat elke patiënt uniek is.



4.2.2. Hanson (Hanson 2019) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

NSAID's zijn geneesmiddelen die als redelijk veilig worden beschouwd. Toch hebben ze ongewenste effecten, waarmee rekening moet worden gehouden tijdens het gebruik.

De ongewenste effecten van NSAID's zijn meestal het gevolg van de COX-remming. Prostaglandines zijn immers niet enkel betrokken bij ontstekingsprocessen en pijnperceptie, maar ook bij tal van fysiologische en homeostatische processen. De belangrijkste ongewenste effecten van de klasse van NSAID's worden hieronder opgesomd.

4.2.1.1. Maag-darmstelsel

De meeste ongewenste effecten van NSAID's hebben betrekking op het maag-darmstelsel (40% van de patiënten) (Grosser 2018). Deze omvatten dyspepsie, buikpijn, anorexia, misselijkheid en diarree. Maag- of darmlaesies (subepitheliale bloedingen, erosies, ulcera) kunnen na chronisch gebruik optreden bij 30 tot 50% van de patiënten. Meer ernstige complicaties zoals bloedingen, perforaties of obstructies kunnen bij 1 tot 2% van de regelmatige gebruikers optreden (Grosser 2018). COX-1 is betrokken bij de fysiologische bescherming van het maagslijmvlies. Dit is een van de redenen waarom COX-2-selectieve NSAID's werden ontwikkeld. Ze zouden beter worden verdragen, maar leveren geen verbetering op inzake werkzaamheid (Grosser 2018).

4.2.1.2. Cardiovasculair stelsel

Alle NSAID's verhogen, in verschillende mate, het risico op cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, trombose, CVA) (Kearney 2006). Dit effect is het gevolg van een verstoring van de homeostase van de trombocyten. De activering van de trombocyten wordt geregeld door bepaalde prostanoïden. Prostacycline remt immers de activering van de trombocyten en wordt constitutief geproduceerd door COX-2 in het vaatendotheel (Cheng 2002). Tromboxaan is een krachtige activator van de trombocytenaggregatie en wordt rechtstreeks in geactiveerde trombocyten geproduceerd onder invloed van COX-1. Het is de verstoring van het thromboxaan/prostacycline-evenwicht die het optreden van vasculaire accidenten verklaart bij patiënten die met NSAID's, meer bepaald selectieve COX-2 NSAID's, worden behandeld (Cheng 2002). Door de inname van lage doses acetylsalicylzuur kan het trombo-embolische risico worden verlaagd via onomkeerbare remming van COX-1 in de trombocyten, dat niet hernieuwd kan worden omdat trombocyten geen nieuwe eiwitten kunnen aanmaken aangezien ze geen kern hebben (Grosser 2018). Bij chronisch gebruik leidt naproxen tot een lagere incidentie van cardiovasculaire accidenten (Kearney 2006).

4.2.1.3. Renale toxiciteit van NSAID's

Prostaglandines zijn uitermate belangrijk voor de renale fysiologie. Remming van COX kan dus bepaalde renale functies verstoren. 5% van de met NSAID's behandelde patiënten kan hypertensie ontwikkelen (Grosser 2018). Aangezien COX-2 constitutief wordt geproduceerd op renaal niveau, gaat gebruik van COX-2-selectieve NSAID's gepaard met een verhoogd risico op hypertensie, wat bijdraagt tot hun negatief profiel wat het optreden van cardiovasculaire accidenten betreft (Grosser 2018). Bovendien kunnen NSAID's nefropathie door analgetica veroorzaken, die gekenmerkt wordt door progressieve nierinsufficiëntie (Grosser 2018).



4.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende selectieve en niet- selectieve NSAID's bij de behandeling van chronische pijn?

4.2.3.1. Gastro-intestinale effecten

De selectieve COX-2 enzyme inhibitoren (coxib) veroorzaken minder gastro-intestinale *neveneffecten* bij langdurig gebruik dan alle traditionele niet selectieve NSAID's. (Zhu 2018) In een meta-analyse werden de coxibs vergeleken met diclofenac, ibuprofen en naproxen. Een vergelijkbare incidentie van gastro-intestinale *complicaties* (perforatie, obstructie, bloeding) werd genoteerd. (Bhala 2013)

4.2.3.2. Cardiovasculaire effecten

4.2.3.2.1. Atrium fibrillatie

Een meta-analyse (Liu 2014) toonde aan dat het gebruik van NSAID's in het algemeen gepaard gaat met een toename van het risico voor atrium fibrillatie van 12%. Dit risico was voornamelijk aanwezig bij nieuwe NSAID's gebruikers. Wat zou te wijten zijn aan het toegenomen risico voor hartfalen en nieraandoeningen.

4.2.3.2.2. Beroerte

Een grote populatie gebaseerde studie vond een groter risico voor beroerte tussen niet gebruikers van NSAID's en gebruikers van niet selectieve NSAID's en de COX-2 selectieve NSAID's. Het risico op beroerte was dus niet beperkt tot de gebruikers van COX-2 selectieve NSAID's. (Haag 2008)

4.2.3.2.3. Myocardinfarct

Een systematische review, gevolgd door een bayesian data meta-analyse van de individuele patiëntengegevens, werd uitgevoerd bij een oudere populatie of in de algemene bevolking met een acuut myocardinfarct als specifieke uitkomst parameter. Deze studie toonde aan dat het gebruik van elk NSAID (inclusief naproxen) gedurende 1 week, 1 maand of langer dan een maand gepaard gaat met een verhoogd risico voor myocardinfarct. Het risico neemt toe met het gebruik van hogere doseringen, maar lijkt niet toe te nemen bij gebruik van langer dan 1 maand ten opzichte van kortere periodes. (Bally 2017)

4.2.3.2.4. Hartfalen

De analyse van de gezondheid databases van 4 Europese landen bekeek de incidentie van hospitalisatie voor hartfalen bij patiënten ouder dan 18 jaar die NSAID's namen en vergeleken deze cijfers met de gegevens van matched controlepersonen. Hierbij werd specifiek het risico van 23 traditionele NSAID's en 4 selectieve COX-2 inhibitoren geëvalueerd.

Het gebruik van NSAID's in de twee weken voorafgaand aan de hospitalisatie was gepaard met een 19% toename van het risico op hospitalisatie voor hartfalen, vergeleken met vroeger gebruik van NSAID's (>183 dagen geleden). Er werd een verhoogd risico voor hartfalen genoteerd met diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, naproxen, nimesulide, piroxicam en twee COX-2 inhibitoren etoricoxib and rofecoxib. Het effect is dosis afhankelijk. Bij het gebruik van normale dosissen celecoxib was het risico voor hospitalisatie wegens hartfalen niet verhoogd. (Arfe 2016)



4.2.4. Chaspierre (Chaspierre 2019) (*vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure*)

Situatie in Europa (gegevens verschaft door de International Pharmaceutical Federation (FIP)) en maatregelen die op Europees niveau werden genomen om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen

Wanneer men nadenkt over de vrije aflevering van analgetica (paracetamol en NSAID's) in België, is men verplicht een blik te werpen op de toegankelijkheid van deze geneesmiddelen in andere Europese landen. Men merkt dat er de afgelopen jaren een wind van liberalisme heeft gewaaid om in bepaalde landen ook buiten de apotheek toegang tot deze geneesmiddelen te verlenen. De situatie is erg heterogeen. Sinds enkele jaren ziet men echter dat de meeste landen een stap hebben terugzet om de veiligheid van de bevolking te waarborgen, waardoor bepaalde verpakkingen of dosissen nu weer uitsluitend in de apotheek of op medisch voorschrift verkrijgbaar zijn. Er zijn ook nog maatregelen op komst, meer bepaald in Frankrijk.

- In de volgende landen kunnen slechts sommige verpakkingen buiten de apotheek worden verkocht in functie van de vorm, de dosis en het type patiënt (volwassene/kind): Zweden (enkel de andere vormen dan de tabletten), Ierland (in functie van de vorm en dosis), Denemarken (kleine verpakkingen en personen ouder dan 18 jaar), Verenigd Koninkrijk (grootte van de verpakking), Hongarije (in functie van de vorm en dosis), Nederland (beperking betreffende de grootte van de verpakking).
 - Uit een Nederlandse transversale studie is echter gebleken dat heel wat personen vrij verkrijgbare NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen) gebruiken. Daarnaast wordt deze zelfmedicatie vaak gebruikt door personen met een verhoogd risico op ernstige complicaties. Bijna 1 op 3 personen gebruikt 1 of meerdere, vrij verkrijgbare NSAID's en bijna 1 op 10 gebruikers neemt meer dan de aanbevolen maximale dagelijkse dosis in. Omgerekend naar de totale Nederlandse bevolking, gaat het dus om circa 333.000 personen (Koffeman 2014).
 - Het Verenigd Koninkrijk heeft een gids gepubliceerd met daarin een reeks raadgevingen die bij aflevering – ook via internet – moeten worden opgevolgd.
- In de volgende landen worden paracetamol en NSAID's zonder beperkingen ook buiten de apotheek verkocht: Macedonië, Portugal.
- In de volgende landen zijn ze uitsluitend in de apotheek te verkrijgen: Malta (geen zelfbediening), Spanje (geen zelfbediening), Duitsland (geen zelfbediening), Cyprus, Estland (zelfbediening), Bulgarije (zelfbediening), Frankrijk (zelfbediening).
- In Slovenië (geen zelfbediening): in apotheken of in winkels die gespecialiseerd zijn in geneesmiddelen.
- Ierland, Slovenië en Duitsland kunnen bepaalde vormen/doses enkel op voorschrift worden afgeleverd.
- In Finland zijn alle geneesmiddelen, waaronder paracetamol en NSAID's, enkel in de apotheek verkrijgbaar. De apotheker heeft de verplichting het correcte en veilige gebruik van de geneesmiddelen te waarborgen. Deze verplichting geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Naproxen is vrij verkrijgbaar en er bestaat een specifiek adviesstelsel voor dit geneesmiddel.



- In Portugal vindt men deze geneesmiddelen buiten de apotheek, maar er bestaat een lijst van vrij verkrijgbare geneesmiddelen die enkel in de apotheek kunnen worden afgeleverd, waaronder paracetamol (monotherapie en combinaties) en NSAID's.

4.3. Wat besluit de jury?

Wat is het profiel van de ongewenste effecten van de verschillende selectieve en niet-selectieve NSAID's bij de behandeling van chronische pijn?

NSAID's worden als relatief veilige geneesmiddelen beschouwd als ze gedurende korte tijd worden gebruikt. Toch hebben ze ongewenste effecten, waarmee rekening moet worden gehouden tijdens het gebruik.

Alle NSAID's worden geassocieerd met een risico van gastro-intestinale, cardiovasculaire en renale ongewenste effecten. De selectie van een NSAID moet steunen op de kenmerken van de patiënt. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Maag-darmstelsel

Maag- of darmlaesies kunnen na chronisch gebruik van NSAID's optreden bij 30 tot 50% van de patiënten. Meer ernstige complicaties zoals bloedingen, perforaties of obstructies kunnen bij 1 tot 2% van de regelmatige gebruikers optreden. COX-2 selectieve NSAID's zouden in theorie beter worden verdragen, maar leveren geen verbetering op inzake werkzaamheid. *(GRADE C)* Ibuprofen in een dosis <1.200 mg per dag vertoont het laagste gastro-intestinale risico vergeleken met andere traditionele NSAID's zoals diclofenac en naproxen. *(GRADE C)*

Cardiovasculair stelsel

Alle NSAID's verhogen, in verschillende mate, het risico op cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, trombose, CVA). Het hoogste risico wordt vooral tijdens de eerste maand van de behandeling waargenomen. Dit risico treedt voornamelijk op met COX-2-selectieve inhibitoren, diclofenac in hoge dosis en ibuprofen in een dosis >1.200 mg per dag. Bij chronisch gebruik is er voor naproxen een lagere incidentie van cardiovasculaire accidenten. *(GRADE C)*

Renale toxiciteit van NSAID's

5% van de met NSAID's behandelde patiënten kan hypertensie ontwikkelen. Dit risico is verhoogd voor COX-2 selectieve NSAID's. Bovendien kunnen NSAID's nefropathie door analgetica veroorzaken, die gekenmerkt wordt door progressieve nierinsufficiëntie.

Acute nierinsufficiëntie kan optreden 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.

Acute nierinsufficiëntie kan optreden vanaf het begin van de behandeling.

Fotosensibiliteit

Alle NSAID's in alle galenische vormen kunnen fotosensibiliteit veroorzaken.

(Kruis)allergie

Men moet waakzaam zijn bij patiënten die na inname van acetylsalicylzuur astma hebben gekregen en alert zijn op kruisallergieën tussen NSAID's.

(Expert opinion)



Wat is het belang van de gebruikte galenische vorm?

De galenische vorm heeft geen invloed op het profiel van de ongewenste effecten. Ook topische toepassing kan systemische ongewenste effecten veroorzaken.

Wat is het risico van een chronisch off-label gebruik?

De jury begrijpt dat deze vraag over chronisch **OTC**-gebruik gaat.

Heel wat personen gebruiken vrij verkrijgbare NSAID's en deze zelfmedicatie wordt vaak gebruikt door personen met een verhoogd risico op ernstige complicaties. Bovendien neemt bijna 1 op 10 gebruikers meer dan de aanbevolen maximale dagelijkse dosis in. (*GRADE C*)

De jury is van mening dat de vrije aflevering van NSAID gepaard moet gaan met een deskundige begeleiding door de apotheker. (*Sterke aanbeveling*) Zie hierover ook vraag 9.

Het risico dat OTC-gebruik van NSAID's inhoudt, is overconsumptie en het feit dat er hiervan geen spoor terug te vinden is in het patiëntendossier van artsen. Het gebruik van een geneesmiddel houdt risico's in in verband met de aard, gebruiksduur en dosering van dit middel.

De jury adviseert artsen steeds bij de patiënt navraag te doen naar alle OTC-gebruik. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury is voorstander van integratie van alle beschikbare medicatiegegevens, met inbegrip van OTC-producten, én in het farmaceutisch dossier, én in het medisch patiëntendossier (GMD, SUMEHR, ...). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



Deel 5. Adjuvantia

Juryvragen:

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?





5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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 gewisseld worden. Nortriptyline wordt in deze richtlijn niet langer aanbevolen.

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

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

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

5.1.2. Wat zeggen de studies?

5.1.2.1. Duloxetine versus placebo voor osteoarthritis

Duloxetine versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Osani 2019, containing: Chappel 2009, Chappel 2011, Frakes 2011, Uchio 2018 Wang 2017

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

Er werden 5 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

5.1.2.2. Amitriptyline versus placebo voor musculoskeletale pijn

Amitriptyline versus placebo in musculoskeletal disorders

Bibliography: van den Driest 2017, containing: Goldman 2010

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 1 voor persisterende pijn in de armen door repetitief gebruik. Slechts 1 studie (die amitriptyline met placebo vergeleek voor persisterende pijn in de armen) voldeed aan de inclusiecriteria. De bibliografiegroep rapporteerde alleen deze studie.

Ze had een onduidelijk risico op selectieve rapportering.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen amitriptyline en placebo. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Behandeling met amitriptyline leidde tot **meer verbetering in functioneren** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.3. Antidepressiva versus placebo voor lagerugpijn

Antidepressants versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999a, Atkinson 1999b, Atkinson 2007a, Atkinson 2007b, Atkinson 2007c, Dickens 2000, Goodkin 1990, Jenkins 1976, Katz 2005

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

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

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen antidepressiva en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.4. TCA's versus placebo voor lage rugpijn

Tricyclic antidepressants versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999a, Atkinson 2007a, Atkinson 2007b, Jenkins 1976

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 4 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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte).

Dit kon tot bias leiden en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen tricyclische antidepressiva en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



5.1.2.5. SSRI's versus placebo voor lagerugpijn

SSRI versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999b, Atkinson 2007c, Dickens 2000

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 3 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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte). De overblijvende studie had een onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen SSRI's en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.6. Duloxetine versus placebo voor lagerugpijn

Duloxetine versus placebo for low back pain

Bibliography: SR Chou 2016, containing: Skljarevksi 2009, Skljarevksi 2010a, Skljarevksi 2010b
Additional RCT: Konno 2016

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

Er werden 3 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.

De bibliografiegroep vond 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Behandeling met duloxetine leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.7. Pregabaline versus placebo voor lagerugpijn

De systematische review Shanthanna 2017 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 de inclusiecriteria voldeden.

5.1.2.8. Gabapentine versus placebo voor lagerugpijn

Gabapentin versus placebo low back pain
--

Bibliography: Shanthanna 2017, containing: Atkinson 2016, McCleane 2000, McCleane 2001
--

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 3 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 de inclusiecriteria.

Er was **geen statistisch significant verschil in pijnverlichting** tussen gabapentine en placebo. (*GRADE B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.9. Carbamazepine versus placebo voor lagerugpijn

De systematische review Chou 2016 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.



5.1.2.10. Amitriptyline versus placebo voor chronische nekpijn

Amitriptyline versus placebo in chronic neck pain

Bibliography: RCT Maarrawi 2018

Er werd 1 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met amitriptyline leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.11. Amitriptyline versus placebo voor neuropathische pijn

Amitriptyline versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Moore 2015, containing: Anon. 2000, Cardenas 2002, Kautio 2008, Leijon 1989, Max 1988, Rintala 2007, Shlay 1998, Vrethem 1997

Additional RCT: Dinat 2015

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 7 RCT's gevonden die amitriptyline met placebo vergeleken. De studieduur varieerde van 4 tot 9 weken. Vier waren cross-over studies. Vijf van de 7 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte of duur. De bibliografiegroep rapporteerde geen meta-analyses over de werkzaamheid van amitriptyline voor postherpetische neuralgie, gemengde neuropathische pijn, kankergerelateerde neuropathische pijn of pijn na een beroerte omwille van onvoldoende steekproefgrootte van de gepoolde groepen. De bibliografiegroep rapporteerde geen meta-analyses over de werkzaamheid van amitriptyline voor HIV-gerelateerde neuropathie omwille van onvoldoende follow-upduur.

De overblijvende 2 RCT's hadden een onduidelijke "allocation concealment" en een onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens. Eén RCT rapporteerde geen randomisatiemethode.

De bibliografiegroep vond een bijkomende RCT die amitriptyline met placebo vergeleek voor pijnlijke HIV-gerelateerde sensorische neuropathie. Alleen de per protocol populatie werd onderzocht voor het primaire eindpunt.

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij patiënten met **pijnlijke diabetische neuropathie** was er **geen statistisch significant verschil** in pijn tussen amitriptyline en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.12. Nortriptyline versus placebo voor neuropathische pijn

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

GRADE: onvoldoende evidentie

5.1.2.13. Duloxetine versus placebo voor neuropathische pijn

Duloxetine versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Lunn 2014, containing: Arnold 2004, Arnold 2005, Arnold 2010, Arnold 2012, Brecht 2007, Chappell 2008, Gao 2010, Gaynor 2011a, Gaynor 2011b, Goldstein 2005, Raskin 2005, Rowbotham 2012, Russel 2008, Tesfaye 2013, Vranken 2011, Wernicke 2006, Yasuda 2011

Additional RCT: Gao 2015

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 6 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. De bibliografiegroep rapporteerde geen werkzaamheidsresultaten van deze studies.

De bibliografiegroep vond 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer deelnemers met minstens 50% pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (GRADE B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Behandeling met duloxetine leidde tot **meer ongewenste effecten** vergeleken met placebobehandeling. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

5.1.2.14. Venlafaxine versus placebo voor neuropathische pijn

Venlafaxine versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Gallagher 2015, containing RCT Rowbotham 2004
--

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. 4 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte en/of duur). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. Slechts 1 RCT (Rowbotham 2004), die 2 doses van venlafaxine met placebo vergeleek bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie, voldeed aan de 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **vermindering van pijnintensiteit** of **pijnverlichting** tussen venlafaxine XR 75 mg en placebo. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

5.1.2.15. Directe vergelijkingen van antidepressiva voor neuropathische pijn

Duloxetine versus amitriptyline in neuropathic pain
--

Bibliography: Cochrane Lunn 2014, containing Kaur 2011
--

Cochrane Lunn 2014 zocht naar gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde trials over duloxetine voor de behandeling van pijnlijke perifere neuropathie of chronische pijn bij volwassenen.

Er werd 1 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **aantal patiënten met >30% pijnverlichting** tussen duloxetine en amitriptyline. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De



bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Andere directe vergelijkingen van amitriptyline, nortriptyline, duloxetine en venlafaxine

Cochrane Lunn 2014 zocht naar RCT's die duloxetine beoordeelden voor pijnlijke perifere neuropathie of chronische pijn en vond 1 RCT die duloxetine met amitriptyline vergeleek: Kaur 2011, die eerder gerapporteerd werd.

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

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

De systematische review Moore 2015 vond geen RCT's die amitriptyline met venlafaxine vergeleken.

Cochrane Gallagher 2015 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 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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte en duur).

GRADE: onvoldoende evidentie

5.1.2.16. Pregabaline versus placebo voor neuropathische pijn

Bibliography: Cochrane Derry 2019, containing:

Anon. 1008-030, Anon. 1008-040, Anon. A0081071, Anon. A0081244, Anon. A0081279, Anon. A9011015, Arezzo 2008, Cardenas 2013, Dworkin 2003, Freynhagen 2005, Guan 2011, Holbech 2015, Huffman 2015, Kim 2011, Lesser 2004, Liu 2017, Moon 2010, Mu 2018, Anon. NCT00785577, Ogawa 2010, Raskin 2016, Rauck 2013, Richter 2005, Rosenstock 2004, Sabatowski 2004, Satoh 2011, Siddal 2006, Simpson 2010, Smith 2014, Stacey 2008, Tölle 2008, van Seventer 2006, van Seventer 2010, Vinik 2014, Ziegler 2015

Pregabaline 150 mg versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Derry 2019

Pregabaline 300 mg versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Derry 2019

Pregabaline 600 mg versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Derry 2019

Pregabaline 150- 600 mg/day versus placebo in post-traumatic neuropathic pain

Additional RCT: Markman 2018

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 systematische review 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.

De bibliografiegroep vond 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Postherpetische neuralgie

Pregabaline 150 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 30% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling. *(GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité** Pregabaline 600 mg leidde tot **meer patiënten met minstens 50% vermindering in pijnintensiteit** vergeleken met placebobehandeling. (GRADE B – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

5.1.2.17. Gabapentine versus placebo voor neuropathische pijn

Gabapentin versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Wiffen 2017, containing: Backonja 1998, Backonja 2011, CTR 945-1008, CTR 945-224, Gong 2008, Irving 2009, Perez 2000, Rauck 2013a, Rice 2001, Sandercock 2012, Sang 2013, Serpell 2002, Wallace 2010, Zhang 2013

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 de 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 de 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

De Cochrane Review rapporteerde niet welke studies in hun gepoolde veiligheidsanalyses geïnccludeerd waren zodat de bibliografiegroep de kwaliteit van de evidentie niet kon beoordelen. Daarom rapporteerde de bibliografiegroep 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.18. Carbamazepine versus placebo voor neuropathische pijn

Carbamazepine versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Wiffen 2014, containing: Campbell 1966, Killian 1968, Lechin 1989, Leijon 1989, Nicol 1969, Rull 1969, Wilton 1974

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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte, duur, geen blinding).

Deze methodologische problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.



Behandeling met carbamazepine leidde tot **meer frequente pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

5.1.2.19. Directe vergelijkingen van anti-epileptica voor neuropathische pijn

Directe vergelijkingen van pregabaline, gabapentine en carbamazepine

Cochrane Derry 2019 zocht naar dubbelblinde RCT's die pregabaline en placebo of een andere actieve behandeling vergeleken. Er werd 1 RCT gevonden die pregabaline met gabapentine vergeleek. Ze voldeed niet aan de inclusiecriteria (duur). Er werden geen RCT's gevonden die pregabaline met carbamazepine vergeleken.

Cochrane Wiffen 2017 zocht naar RCT's die gabapentine en placebo of een andere actieve behandeling vergeleken. Er werd 1 RCT gevonden die gabapentine met pregabaline vergeleek. Ze voldeed niet aan de inclusiecriteria (duur).

Cochrane Wiffen 2014 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 de inclusiecriteria voldeden.

GRADE: onvoldoende evidentie

5.1.2.20. Adjuvante analgetica voor kankerpijn

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

Er werden 2 RCT's gevonden die amitriptyline met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan de inclusiecriteria (duur).

Er werd 1 RCT gevonden die duloxetine met placebo vergeleek. Ze voldeed niet aan de inclusiecriteria (duur).

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

Er werden 2 RCT's gevonden die gabapentine met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan de inclusiecriteria (duur).

Er werden 2 RCT's gevonden die pregabaline met placebo vergeleken. Ze voldeden niet aan de inclusiecriteria (duur).

Er werd 1 RCT gevonden die gabapentine met pregabaline vergeleek. Ze voldeed niet aan de inclusiecriteria (duur).

GRADE: onvoldoende evidentie



5.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

5.1.3.1. Antidepressiva: TCA's (amitriptyline en nortriptyline) en SNRI's (venlafaxine, duloxetine)

5.1.3.1.1. Contra-indicaties TCA's

- Associatie met MAO-inhibitoren. (BCFI 2019a)
- Recent myocardinfarct. (BCFI 2019a)
- Hartaritmieën (vooral AV-blok). (BCFI 2019a)
- Ongewenste effecten van de anticholinergica voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline). (BCFI 2019a)
- Leverinsufficiëntie. (BCFI 2019a)

5.1.3.1.2. Contra-indicaties SNRI's

- Associatie met MAO-inhibitoren. (BCFI 2019a)
- Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie; ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie. (BCFI 2019a)
- Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. Verhoogd risico van ventriculaire aritmie (Brayfield 2017)

5.1.3.1.3. Ongewenste effecten antidepressiva: algemeen

- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme). (BCFI 2019a)
- Beven en overmatig zweten. (BCFI 2019a)
TCA's en venlafaxine kunnen fysiologische tremor verergeren. (BCFI 2018a)
- Onttrekkingsverschijnselen met bijv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale 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. (BCFI 2019a)
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's, SSRI's en bupropion. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers. (BCFI 2019a)



- 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 (BCFI 2019a)

5.1.3.1.4. Ongewenste effecten TCA's

- Gewichtstoename. (BCFI 2019a)
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bijv. torsades de pointes), met mogelijk fatale afloop. (BCFI 2019a)
- Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline). (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Neurologische symptomen zoals perifere neuropathie, tremor, ataxie, zelden extrapiramidale verschijnselen. Verwardheid, hallucinaties, vooral bij ouderen. (Brayfield 2017)
- Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva. (BCFI 2019a)
- Zelden overgevoeligheidsreacties, fotosensibilisatie, bloedafwijkingen. (Brayfield 2017)
- Endocriene effecten, seksuele disfunctie (Brayfield 2017)

5.1.3.1.5. Zwangerschap en borstvoeding antidepressiva algemeen

- Antidepressiva dienen zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap. (BCFI 2019a)
- Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden. (BCFI 2019a)
- Problemen bij het pasgeboren kind bij gebruik kort voor de bevalling (BCFI 2019a):
 - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bijv. 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.

5.1.3.1.6. Interacties antidepressiva algemeen

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking: amitriptyline, venlafaxine, duloxetine (BCFI 2019a)
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, NSAID's, carbamazepine. (BCFI 2019a)



- 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. (BCFI 2019a)

5.1.3.1.7. Interacties TCA's

- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten. (BCFI 2019a)
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bijv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerg effect. (BCFI 2019a)
- Amitriptyline en nortriptyline zijn substraten van CYP2D6. (BCFI 2019a)

5.1.3.1.8. Interacties SNRI's

- Verhoogd risico van bloeding bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur. (BCFI 2019a)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica. (BCFI 2019a)
- Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6, en inhibitor van CYP2D6. (BCFI 2019a)
- Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6. (BCFI 2019a)

5.1.3.1.9. Bijzondere voorzorgen SNRI's

- Controleer de bloeddruk tijdens de behandeling (Brayfield 2017)
- Venlafaxine: Voorzichtigheid is geboden in geval van matige tot ernstige lever- of nierinsufficiëntie (Brayfield 2017)
- Voorzichtigheid is geboden in geval van een voorgeschiedenis van convulsies, bloeding, manie (Brayfield 2017)
- Follow-up van patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of risico van nauwehoekglaucoom (Brayfield 2017)

5.1.3.2. Anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine, pregabaline)

5.1.3.2.1. Contra-indicaties anti-epileptica

5.1.3.2.1.1. Contra-indicaties carbamazepine

- Atrioventriculair blok. (BCFI 2019a)
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor. (BCFI 2019a)



5.1.3.2.2. Ongewenste effecten anti-epileptica

5.1.3.2.2.1. Ongewenste effecten anti-epileptica algemeen

- Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge. (BCFI 2019a)
- Hematologische stoornissen, elektrolytenstoornissen, leverfunctiestoornissen, osteo-articulaire afwijkingen en, vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen: frequent. (BCFI 2019a)
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van zelfmoordgedachten.
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica. (BCFI 2019a)
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom, pigmentafzetting in de retina) met sommige anti-epileptica. (BCFI 2019a)
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met meerdere anti-epileptica. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.2.2. Ongewenste effecten carbamazepine

- Frequent: duizeligheid, slaperigheid, ataxie, gastro-intestinale klachten, milde huidreacties. (BCFI 2019a, Brayfield 2017)
- Verergering, soms tot myoclonische of niet-convulsieve status epilepticus, bij sommige veralgemeende epilepsieën zoals epilepsie met absences. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie. (BCFI 2019a)
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemie. (BCFI 2019a)
- Hyponatriëmie, frequenter bij ouderen. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.2.3. Ongewenste effecten gabapentine

- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor en visusstoornissen. (BCFI 2019a)
- Zelden: pancreatitis, erythema multiforme, glykemieschommelingen (Brayfield 2017)

5.1.3.2.2.4. Ongewenste effecten pregabaline

- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen en hartritmestoornissen. (BCFI 2019a)
- Ook seksuele stoornissen (Brayfield 2017)
- Minder frequent: syncope en congestief hartfalen (Brayfield 2017)
- Zelden omkeerbaar nierfalen, rhabdomyolyse (Brayfield 2017)

5.1.3.2.3. Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica

5.1.3.2.3.1. Zwangerschap en borstvoeding anti-epileptica algemeen

- Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit. (BCFI 2019a)



- 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. (BCFI 2019a)
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 4 mg foliumzuur per dag te geven. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.4. Interacties anti-epileptica

5.1.3.2.4.1. Interacties anti-epileptica algemeen

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.4.2. 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. (BCFI 2019a)
- Verlaging van de plasmaconcentratie van carbamazepine bij chronisch overmatig alcoholgebruik. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.4.3. Interacties gabapentine

- Gabapentine versterkt het euforisch effect van opioïden. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.4.4. Interacties pregabaline

- Pregabaline versterkt het euforisch effect van opioïden. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.5. Bijzondere voorzorgen anti-epileptica

5.1.3.2.5.1. 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. (BCFI 2019a)

5.1.3.2.5.2. Bijzondere voorzorgen gabapentine

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen. (BCFI 2019a)
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik. (BCFI 2019a)



5.1.3.2.5.3. Bijzondere voorzorgen pregabaline

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen. (BCFI 2019a)
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik. (BCFI 2019a)

5.1.3.3. Andere geneesmiddelen: oraal

5.1.3.3.1. Hyaluronzuur

Geen gegevens in onze bronnen over orale preparaten.

5.1.3.3.2. Curcumine

Geen gegevens in Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia Pharmacotherapeutica Curcuma oliehar: schildklierdisfunctie bij varkens (Brayfield 2017)

5.1.3.3.3. Glucosamine

De meeste glucosaminepreparaten (vaak in combinatie met chondroïtine) zijn niet geregistreerd als geneesmiddel maar als voedingssupplement. (BCFI 2019a)

5.1.3.3.3.1. Contra-indicaties

- Allergie voor schaaldieren. (BCFI 2019a)

5.1.3.3.3.2. Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hoofdpijn, vermoeidheid. (BCFI 2019a)
- Allergische reacties zoals rash, angio-oedeem en urticaria: zelden. (BCFI 2019a)
- Bezorgdheid over verstoring van glucosemetabolisme bij diabetespatiënten kon niet bevestigd worden in gerandomiseerde trials. Glykemiemonitoring aanbevolen tot meer details bekend zijn. (Brayfield 2017)

5.1.3.3.3.3. Interacties

Bijzondere aandacht is aangewezen voor mogelijke interacties, vooral met vitamine K-antagonisten (met risico van bloeding). (BCFI 2019a)

5.1.3.3.4. Chondroïtine

Geen gegevens in onze bronnen.

5.1.3.3.5. Traumeel

Geen gegevens in onze bronnen over orale preparaten.



5.1.3.4. Andere topische geneesmiddelen

5.1.3.4.1. Capsaïcine

5.1.3.4.1.1. Ongewenste effecten

- Mogelijke ongewenste effecten zijn roodheid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats. (BCFI 2019a)
 - Dit gevoel verdwijnt gewoonlijk na een paar dagen. (Brayfield 2017)
 - Topisch capsaïcine gaf bij meer dan de helft van de patiënten een brandende pijn ter hoogte van de applicatieplaats. (BCFI 2015c)
- Er bestaat een risico van neurologische stoornissen op lange termijn (BCFI 2018b)
- Hoesten, niezen of andere tekenen van irritatie wanneer damp of gedroogd residu van topische preparaten wordt geïnhaleerd. (Brayfield 2017)

5.1.3.4.2. Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne

5.1.3.4.2.1. 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. (BCFI 2019a)
- (Pseudo)allergische reacties op bewaarmiddelen zoals parabenen en bisulfieten. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Risico van cornealetsels bij contact met de ogen. (BCFI 2019a)
- Prilocaïne: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij aanbrengen van grote hoeveelheden. (BCFI 2019a)

5.1.3.4.2.2. Zwangerschap en borstvoeding

- Lokale anesthetica gaan doorheen de placentabarrière, met mogelijkheid van ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene. (BCFI 2019a)
- Lidocaïne werd het best bestudeerd en lijkt veilig; voor de andere lokale anesthetica bestaan zeer weinig gegevens. (BCFI 2019a)

5.1.3.4.2.3. Bijzondere voorzorgen

- Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden. (BCFI 2019a)
- 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 (BCFI 2019a)

5.1.3.4.3. DMSO (dimethylsulfoxide)

Geen gegevens in onze bronnen.



5.1.3.5. NSAID's voor topisch gebruik

5.1.3.5.1. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid (lokaal of systemisch) t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

5.1.3.5.2. Ongewenste effecten

- Huidirritatie. (BCFI 2019a)
- Allergische reacties. (BCFI 2019a)
- Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen [zie Folia juli 2011]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit. Ook foto-allergie buiten het applicatiegebied is mogelijk. (BCFI 2019a)
- Bij lokale toepassing zijn de systemische ongewenste effecten van NSAID's zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (zie 7.1.2.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten. (BCFI 2019a)
- Nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis zijn opgetreden na het gebruik van piroxicam gel (Brayfield 2017)

5.1.3.5.3. 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. (BCFI 2019a)

5.2. Wat zegt de deskundige? (Voordecker 2019)

(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Vraag 5. Welke plaats bekleden adjuvantia in de multimodale behandeling van chronische pijn?

Volgens de deskundige is het van belang om erop te wijzen dat men niet de chronische pijn op multimodale wijze behandelt, maar een patiënt met chronische pijn, d.w.z. pijn die in termen van duur al minstens 3 maanden duurt. Wat de aanbevelingen in termen van statistische evaluatie ook zijn, de adjuvante behandeling moet in een context van 'evidence based medicine' (EBM) passen, rekening houdend met de bekwaamheden van de arts en de overtuigingen, verwachtingen en vragen van de goed geïnformeerde patiënt in termen van behandeling. In dat verband kunnen anti-epileptica en antidepressiva – op dezelfde wijze als niet-medicamenteuze behandelingstechnieken – deel uitmaken van het globale therapeutische project. Deze technieken, waartoe de zogenaamde psychologische technieken zoals hypnose behoren, worden ook regelmatig geëvalueerd in termen van werkzaamheid. Ze richten zich op de psychosociale context van de patiënt met pijn, een context die nauwkeurig geëvalueerd moet worden alvorens een behandeling kan worden ingesteld. Men mag evenmin uit het oog verliezen dat het gebruik van farmacologische adjuvante behandelingen de indruk kan wekken dat men zich op de 'biocontext' van de patiënt focust. Deze behandelingen richten zich niet noodzakelijk rechtstreeks op het pijnproces en de pijnintensiteit, maar vaak ook op diverse comorbiditeiten: denk maar aan pregabaline en het effect ervan op de slaap. Slaap en pijn beïnvloeden elkaar wederzijds:



een heilzaam effect op de slaap zal onrechtstreeks op het pijnproces inwerken. Men kan hetzelfde resultaat bereiken door posthypnotische suggesties die bovendien makkelijk in een leersessie van zelfhypnose worden ingelast.

Vraag 5a. Zijn de doeltreffendheid en ongewenste effecten afhankelijk van het te behandelen pijntype?

Adjuvante behandelingen zoals anti-epileptica en antidepressiva worden gewoonlijk aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij de behandeling van patiënten met chronische neuropathische pijn. De kracht van de aanbevelingen hieromtrent werd uitgebreid besproken (cf. de huidige en de in 2015 door Finnerup gepubliceerde studie (Finnerup 2015)). De huidige tendens inzake neuropathische pijn bestaat erin verschillende fenotypes te identificeren wat de uiting van klachten betreft. Dankzij geschikte vragenlijsten en een nauwgezet lichamelijk onderzoek (en quantitative sensory testing (QST)) kunnen bepaalde groepen van patiënten worden geïdentificeerd die uit een bepaalde molecule meer voordeel zouden kunnen halen dan uit een andere. Dit werd al aangetoond in een recente studie (een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep) die het gebruik van oxcarbazepine bestudeerde bij patiënten met chronische neuropathische pijn (Demant 2014). De onderliggende gedachte hiervan is mechanismen trachten bloot te leggen die bijdragen tot het optreden van een neuropathische component en de patiënten voor wie een bepaalde molecule efficiënter zou zijn dan een andere, beter te kunnen identificeren.

Geneesmiddelentolerantie is een individueel verschijnsel waarbij soms genetische factoren een rol spelen. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen, vooral als combinatie (metabolisme en cytochroom P450, transport via P-glycoproteïne), moet ook rekening worden gehouden met geneesmiddeleninteracties.

Slechts weinig studies hebben systematisch de verdraagbaarheid van een bepaald molecule in functie van de pathologie (hier: het type pijn) bestudeerd. Onlangs heeft een team (Caruso 2019) een dergelijke analyse op zich genomen: Kunnen antidepressiva de depressiesymptomen en levenskwaliteit van patiënten met neuropathische pijn verbeteren? Gezien de wederzijdse interacties tussen depressie en chronische (hier: neuropathische) pijn is het natuurlijk verleidelijk om “twee vliegen in één klap te willen slaan” en de pijnklacht en stemmingsstoornis met eenzelfde molecule te behandelen. Op basis van hun waarnemingen wordt gesteld dat “antidepressiva, ondanks hun mogelijke voordelen bij patiënten met neuropathische pijn, met grote voorzichtigheid zouden moeten worden voorgeschreven omdat ze mogelijk slecht worden verdragen” (ten opzichte van placebo) “in een zo kwetsbare populatie”.

5.3. Wat besluit de jury?

Tegenwoordig zijn er geen onderbouwde gegevens voorhanden die de werkzaamheid van adjuvantia voor de behandeling van chronische pijn bevestigen. De huidige studies vertonen methodologische problemen (onduidelijkheden bij het randomiseren, het geblindeerd toewijzen en het rapporteren van de gegevens, en een te kleine steekproefomvang).

Volgens het literatuuroverzicht, met zijn inclusie- en exclusiecriteria, worden adjuvantia in een multimodale aanpak van chronische pijn nochtans voorgeschreven voor bepaalde aandoeningen. Het niveau van bewijskracht is echter laag tot zeer laag. Ze worden weergegeven in tabel 12.

**Tabel 12.** Literatuuroverzicht: voorgeschreven adjuvantia per type chronische pijn

Lumbago en/of radriculaire pijn	Duloxetine
Chronische nekpijn	Amitriptyline
Diabetische neuropathische pijn	Duloxetine 20 mg, 60 mg, 120 mg
	Venlafaxine 150 mg, 225 mg
	Pregabaline 150 mg, 300 mg, 600 mg
	Gabapentine
Postherpetische neuralgie	Pregabaline 150 mg, 300 mg en 600 mg
	Gabapentine
Centrale neuropathische pijn	Pregabaline 600 mg
Gemengde neuropathie	Pregabaline 600 mg
Perifere neuropathische pijn	Carbamazepine

Onderstaande BCFI-tabel resumeert de keuzevolgorde bij de behandeling van neuropathische pijn in de verschillende richtlijnen.

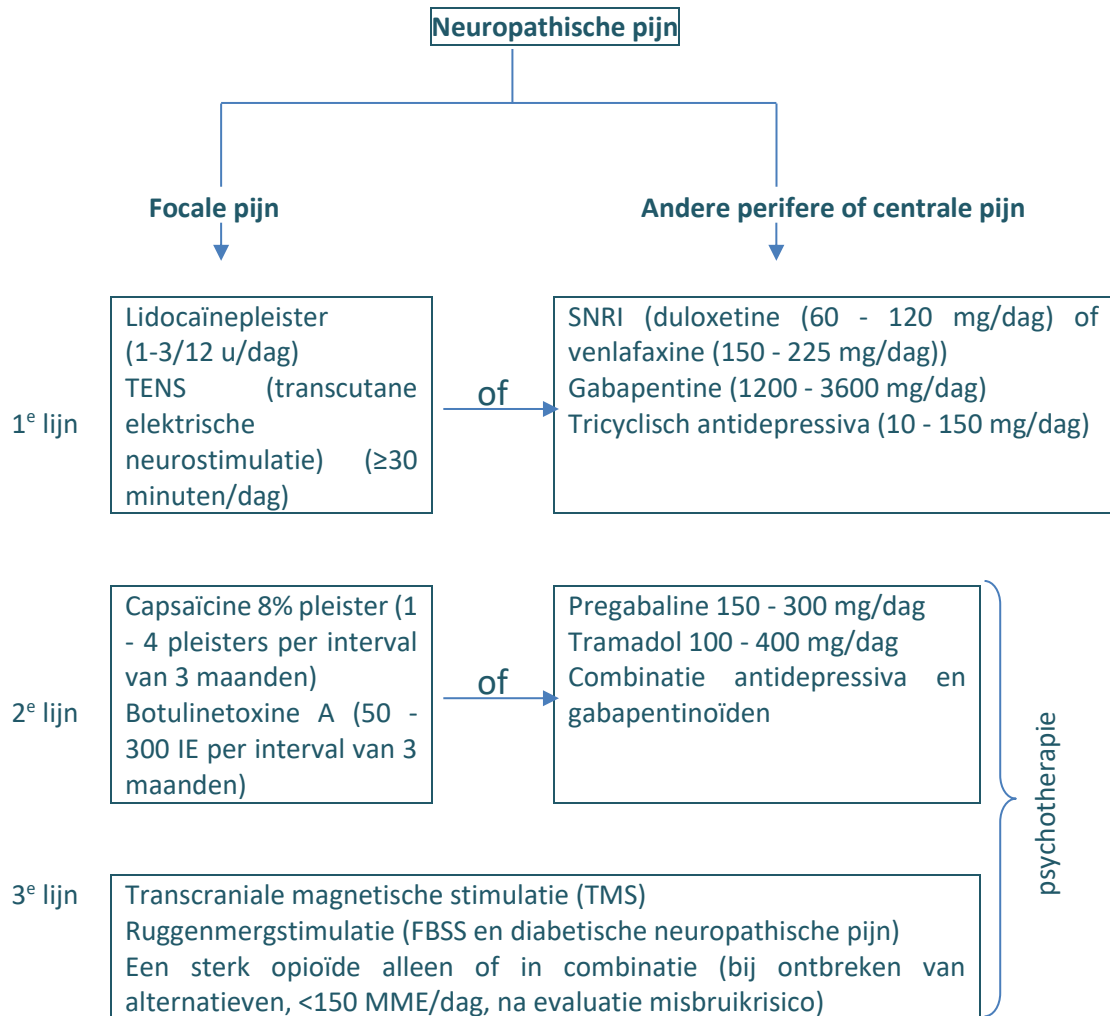
Tabel 13. Richtlijnen: neuropathische pijn (presentatie Goesaert (BCFI))

	NHG 2018	Worel 2017	NICE 2017	ASCO 2016	DOH Ireland 2015
1^e keuze	TCA: Amitriptyline Nortriptyline (ouderen) Carbamazepine (trigeminusneuralgie)	Amitriptyline	Amitriptyline Of duloxetine Of gabapentine Of pregabaline Carbamazepine (trigeminusneuralgie)	Geen voorkeur	Geen voorkeur
2^e keuze	Gabapentine	Gabapentine			
3^e keuze	Pregabaline Duloxetine	Pregabaline Duloxetine			
	Overweeg combinatie				



Voor de behandeling van neuropathische pijn verwijst de deskundige naar het volgende voorstel van de SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur)

Tabel 14. Neuropathische pijn: Aanbeveling van de SFETD 2019



De adjuvante behandeling moet in een context van 'evidence based medicine' (EBM) passen, rekening houdend met de bekwaamheden van de arts en de verwachtingen en vragen van de patiënt. Analgetische adjuvantia werken vooral in op de diverse comorbiditeiten (zoals slaap, stemming en functionele status) en eigenlijk niet rechtstreeks op de pijn zelf.

Anti-epileptica en antidepressiva worden voorgeschreven voor chronische neuropathische pijn. Ze worden geëvalueerd door een multidisciplinair team volgens een biopsychosociale aanpak.



De onderstaande adjuvantia verminderen dus onrechtstreeks de intensiteit van de pijn en verbeteren het functioneren en/of de levenskwaliteit. Voor de andere molecules ontbreken studies.

Tabel 15. Effecten adjuvantia per chronische pijnandoening (EBM-gegevens)

Chronische pijnandoening-en	Molecules	Vermindering van de pijn	Verbetering van het functioneren	Levenskwaliteit	Niveau van bewijskracht
Osteoartritis	Duloxetine/placebo	Niet geïndiceerd	Ja	Ja	5 RCT Laag tot zeer laag
Musculoskeletale pijn Lendepijn, reumatoïde polyartritis Armpijn	Amitriptyline/ placebo	Neen	Ja		7 RCT laag
Radiculaire of niet-radiculaire lendenpijn	Duloxetine	Ja	Ja	Ja	3 RCT laag

Er moeten subgroepen van patiënten worden samengesteld op basis van hun klinische eigenschappen (QST (Quantitative Sensory Testing), nauwkeurig klinisch onderzoek) om zo de patiënten te kunnen identificeren die een betere therapeutische respons kunnen krijgen.

Geneesmiddelentolerantie is een individueel verschijnsel. De voorschrijvende arts zal rekening houden met geneesmiddeleninteracties (metabolisme, cytochroom P450, transport via P-glycoproteïne). Het is van belang om de kennis van de zorgverleners in dit domein te vergroten.

Een recente studie (Caroso et al 2019) toont dat antidepressiva werkzaam zijn op chronische pijn en de stemming, en spoort voorschrijvende artsen aan om voorzorgen te nemen voor deze kwetsbare populatie (risico op problemen van tolerantie).



Deel 6. Specifieke patiëntenpopulaties

Juryvragen:

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,...)?





6.1. Paracetamol

6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

6.1.1.1.1. Zwangerschap

De geselecteerde richtlijnen vermelden geen specifieke aanbevelingen.

6.1.1.1.2. Adolescenten

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

6.1.1.1.3. Risico ter hoogte van de nieren

2 richtlijnen vermelden dat er geen dosisaanpassing nodig is in geval van chronische nierziekte. (NHG 2018, DOH_Ireland 2015).

6.1.1.1.4. Risico ter hoogte van de lever

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 uur 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.

6.1.1.1.5. Cardiovasculair risico

Er worden geen specifieke aanbevelingen verstrekt.

6.1.1.1.6. Gastro-intestinaal risico

Er worden geen specifieke aanbevelingen verstrekt.

6.1.1.1.7. Ouderen

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).



6.1.1.2. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Zie [hoofdstuk 2b.1.3.](#)

6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

6.1.2.1. Inleiding

Het chronisch gebruik van analgetica is niet zonder risico indien er sprake is van een comorbiditeit zoals nier- of leverlijden, hartfalen of in speciale patiëntengroepen zoals zwangeren en ouderen. In dit hoofdstuk gaan we dieper in op de consequenties die dit mogelijks heeft voor de dagelijkse praktijk. De meerderheid van de informatie werd overgenomen van het literatuuroverzicht aangeleverd door het RIZIV; Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. (Literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#))

6.1.2.2. Zwangerschap en borstvoeding

Prospectieve cohortstudies hebben geen toename aangetoond in de prevalentie van foetale anomalieën bij vrouwen die paracetamol namen in therapeutische doseringen tijdens de zwangerschap. In dierexperimenteel onderzoek werd wel een toxisch effect beschreven op embryo's, bij doseringen die meer dan het dubbele van de maximum doseringen waren. (Jozwiak-Bebenista 2014) Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Geen ongewenste effecten zijn gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol mag daarom tijdens zwangerschap en borstvoeding gebruikt worden, geen dosisaanpassing is noodzakelijk.

6.1.2.3. Adolescenten

De aanbevolen dosering paracetamol voor kinderen staan in onderstaande tabellen. (Tabel 16 en 17) In jonge kinderen is het glucuronideringsproces nog niet matuur, waardoor lagere doseringen worden aanbevolen. (Jozwiak-Bebenista 2014) Voor kinderen tot 10 kg wordt hierom een halve dosering aanbevolen (maximum 30 mg/kg/dag in 4 giften van 7,5 mg/kg).

Tabel 16. Dosering paracetamol bij kinderen/adolescenten

Gewicht (en leeftijd)	Oraal (tablet, oplostablet, kauwtablet, drank 24 mg/mL)	Rectaal (zetpil)
Gewicht	60 mg/kg/dag in 4 giften: 4 per dag 15 mg/kg	60 mg/kg/dag in 3 giften: 2-3 per dag 20 mg/kg
43-70 kg (12 tot 18 jaar)	4 per dag 650-1.000 mg	2-3 per dag 1 zetpil 1.000 mg
	Incidenteel max 90 mg/kg/dag in 4 giften: per dag 22,5 mg/kg gedurende maximum 3 dagen	Incidenteel max 90 mg/kg/dag in 3 giften: 3 per dag 30 mg/kg gedurende maximum 3 dagen



Tabel 17. Dosering paracetamol bij de behandeling van acute en chronische nociceptieve pijn

Geneesmiddel	Oraal of dermaal	Rectaal
Paracetamol	3-4 per dag 500-1.000 mg (1-2 tablet) Maximum 4 g/dag bij gebruik <1 maand en bij afwezigheid van risicofactoren Bij gebruik >1 maand maximum 2,5 g/dag Kinderen 4 per dag 15 mg/kg	3-4 per dag 1.000 mg zetpil Kinderen 2-3 per dag 20 mg/kg

6.1.2.4. Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig, de dosering van 3 g per dag mag wel niet overschreden worden.

6.1.2.5. Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij overdosering ontstaat een tekort aan glutathion, waardoor paracetamol niet verder kan gemetaboliseerd worden en levernecrose kan ontstaan. Dit kan acuut ontstaan bij inname van meer dan 6 g éénmalig, maar het kan ook zelden voorkomen bij chronisch gebruik van 3 tot 4 g/dag. (Jozwiak-Bebenista 2014)

De maximum dosering bij leverinsufficiëntie is daarom 2 g/dag, of 1,5 g/dag indien er nog bijkomende risicofactoren aanwezig zijn. Risicofactoren voor leverschade zijn: bestaand leverlijden, hoge leeftijd, gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine, <50 kg lichaamsgewicht, slechte voedingstoestand, >2 alcoholconsumpties per dag, roken en gebruik van meerdere pijnstillers.

6.1.2.6. Patiënten met cardiovasculair risico

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voorhanden voor het gebruik van paracetamol bij patiënten met een cardiovasculair risico.

6.1.2.7. Patiënten met gastro-intestinaal risico

Er zijn geen specifieke aanbevelingen geformuleerd voor paracetamol.

6.1.2.8. Ouderen

De NHG 2018-richtlijn raadt paracetamol aan als eerste keuze behandeling van chronische pijn, zeker bij ouderen die een verhoogd risico hebben voor ongewenste effecten van andere analgetica zoals NSAID's. De aanbevolen dosis voor ouderen is 2 g (1,5 g indien er meerdere risicofactoren zijn of in geval van leverbeschadiging).



6.1.3. Wat besluit de jury?

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?

1) Zwangerschap

Paracetamol is veilig tijdens de zwangerschap en borstvoeding. De jury wenst te benadrukken dat steeds de laagste dosering gedurende de kortst mogelijke periode gebruikt moet worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

2) Adolescenten/kinderen⁶

Paracetamol heeft ook voor kinderen een maximale dosering: voor een kind onder de 10 kg waarbij het glucuronidasesysteem nog niet optimaal werkt (wegens onvoldoende maturiteit) is de maximale dosis 30 mg/kg/dag, boven de 10 kg 60 mg/kg/dag.

Orale toediening wordt verkozen boven per-anales omdat de biologische beschikbaarheid van suppo's onbetrouwbaar is en er per os nauwkeuriger gedoseerd kan worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

3) Risico ter hoogte van de nieren

In geval van ernstige nierinsufficiëntie eGFR <10 wordt het toedieningsinterval verlengd naar 8 u.

In alle andere gevallen moet er geen aanpassing gebeuren, de maximale dosering van 2,5 - 3 g per dag voor chronische behandeling van pijn moet steeds gerespecteerd worden.

Er moet opgelet worden met bruistabletten met een hoog natriumgehalte bij patiënten op zoutarm dieet (tot +/- 500 mg natrium/bruistablet). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

4) Risico ter hoogte van de lever

Bij patiënten met leverlijden wordt de dosis gereduceerd tot 1,5 à 2 g/dag, zeker in geval van bijkomende risicofactoren:

- laag gewicht <50 kg
- slechte voedingstoestand
- ethyl >2 eenheden per dag
- roken
- gebruik van meerdere pijnstillers die gemetaboliseerd worden via de lever
- hoge leeftijd >75 jaar
- gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine.

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

5) Cardiovasculair risico

Paracetamol als molecule heeft geen cardiovasculaire ongewenste effecten.

Cave natrium overload door sommige bruistabletten.

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

6) Gastro-intestinaal risico

Geen specifieke contra-indicaties. Bruistabletten worden ook best vermeden bij patiënten met reflux/oesofagitis. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

⁶ De jury stelt vast dat er geen specifieke richtlijnen bestaan voor adolescenten maar wel voor kinderen



7) Ouderen

Bij ouderen moet rekening gehouden worden met de voedingstoestand en met concomitante pathologie. Bij voorkeur wordt de laagste dosis gebruikt, die klinisch effect heeft. Bij chronisch gebruik wordt de dosis van 2 g per dag niet overschreden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

8) Psychiatrische comorbiditeit

Gezien het ontbreken van gegevens in de literatuurstudie en in de commentaren van de deskundigen, kan de jury hierover geen uitspraak doen.

Bestaan er specifieke contra-indicaties?

Paracetamolgebruik bij terminale nierinsufficiëntie (eGFR <10 mL/minuut/1,73 m²) of dialyse vergt dosisspreiding.

Acute leverinsufficiëntie is een contra-indicatie, chronisch leverlijden vergt dosisvermindering.

Het bestaan van 1 of meerdere risicofactoren om een acute of chronische leverintoxicatie uit te lokken bij de patiënt moet steeds nagegaan worden. Die risicofactoren zijn de volgende:

- bestaand leverlijden
- laag gewicht <50 kg
- slechte voedingstoestand
- ethyl >2 eenheden per dag
- hoge leeftijd >75 jaar
- roken
- gebruik van meerdere pijnstillers die gemetaboliseerd worden via de lever
- gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine.

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Moeten er bepaalde beschermingsmaatregelen in acht worden genomen (moment van inname, gebruik van PPI's, ...)?

Er moeten geen bijkomende maatregelen met betrekking tot de inname van paracetamol worden genomen, behalve een intervaltoename bij chronische nierinsufficiëntie (eGFR <10).

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Wat besluit de jury met betrekking tot paracetamol voor vraag 6?

Paracetamol is over het algemeen een veilig product.

Zwangeren en kinderen mogen het innemen, aan te respecteren maximumdosissen.

Er zijn geen gekende cardiovasculaire en nefrologische ongewenste effecten eigen aan de molecule paracetamol.

Er is geen absolute contra-indicatie voor het gebruik van paracetamol. De jury wenst ten eerste te benadrukken dat het bestaan van één of meerdere risicofactoren om een acute of chronische leverintoxicatie uit te lokken bij de patiënt steeds nagegaan moet worden.



Ze worden hier nog eens opgesomd:

- bestaand leverlijden: overweging moet gemaakt worden of er een beter alternatief is?
- hoge leeftijd >75 jaar: maximum dosage voor chronisch gebruik 2 g per dag
- laag gewicht <50 kg
- slechte voedingstoestand
- ethyl >2 eenheden per dag
- roken

Bovendien moet er steeds stilgestaan worden bij de noodzaak aan dosisaanpassing of -spreiding

- Bij gebruik van meerdere pijnstillers die gemetaboliseerd worden via de lever
- Bij gebruik van carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, isoniazide, rifampicine.

en moeten mogelijke interacties in acht genomen worden.

Men moet toch ook altijd beducht zijn voor onvrijwillige overdosering door combinatie met over the counter (OTC) gekochte paracetamol.

(Expert opinion, sterke aanbeveling)



6.2. NSAID's

6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

6.2.1.1.1. Zwangerschap

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.

6.2.1.1.2. Adolescenten

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.

6.2.1.1.3. Risico ter hoogte van de nieren

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

- verminderde nierfunctie (eGFR <60 mL/minuut/1,73 m²)
 - concomitante geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen (bijv. diuretica of RAS-inhibitoren)
 - concomitante geneesmiddelen die het risico op nefrotoxiciteit verhogen (ciclosporine en tacrolimus)
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut/1,73 m²) 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.

2 richtlijnen vermelden monitoring van de nierfunctie bij gebruik van NSAID's (NHG 2018, DOH_Ireland 2015).

6.2.1.1.4. Risico ter hoogte van de lever

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.



6.2.1.1.5. Cardiovasculair risico

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" van de literatuurstudie ([samenvatting](#)).

6.2.1.1.6. Gastro-intestinaal risico

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 (bijv. 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" van de literatuurstudie ([samenvatting](#)).

6.2.1.1.7. Ouderen

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.



6.2.1.2. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Zie [hoofdstuk 4.1.4.](#)

6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

6.2.2.1. Inleiding

Het chronisch gebruik van analgetica is niet zonder risico indien er sprake is van een comorbiditeit zoals nier- of leverlijden, hartfalen of in speciale patiëntengroepen zoals zwangeren en ouderen. In dit hoofdstuk gaat de deskundige dieper in op de consequenties die dit mogelijk heeft voor de dagelijkse praktijk. De meerderheid van de informatie werd overgenomen van het literatuuroverzicht aangeleverd door het RIZIV; Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. (Literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#))

6.2.2.2. Zwangerschap en borstvoeding

NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap. Bij herhaald gebruik kunnen ze een vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene en pulmonale hypertensie. NSAID's komen in lage concentratie voor in de moedermelk. Ibuprofen en diclofenac kunnen volgens de NHG-richtlijnen tijdens de borstvoeding wel worden gebruikt.

6.2.2.3. Adolescenten

Als paracetamol onvoldoende resultaat geeft, kan een NSAID toegevoegd worden. De NHG beveelt dan ibuprofen aan. Geef geen ibuprofen bij waterpokken of gordelroos, omdat dit ernstige huidcomplicaties kan geven.

De aanbevolen perorale dosering is:

- ≥ 6 kg : 3-4 per dag 7 à 10 mg/kg (bron: BCFI)
- 12-18 jaar (43-70 kg) : 2-3 per dag 400 mg
- Volwassenen : 3-4 per dag 400-600 mg

6.2.2.4. Patiënten met nierinsufficiëntie

NSAID's kunnen nierfalen uitlokken of doen toenemen. De NHG-richtlijnen raden het gebruik van NSAID's af bij:

- eGFR < 60 mL/minuut/1,73 m²
- Gelijktijdig gebruik van medicatie die de nierfunctie doen verminderen (bijv.: diuretica of ACE-inhibitoren)
- Gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie (cyclosporine en tacrolimus)

Een absolute contra-indicatie is een eGRF < 30 mL/minuut/1,73 m².



De doseringen moeten steeds zo laag mogelijk gehouden worden en voor een korte tijdsperiode gebruikt worden met het monitoren van de nierfunctie indien nodig.

6.2.2.5. Patiënten met leverinsufficiëntie

Hepatotoxiciteit is een gekend fenomeen bij NSAID's, waardoor deze beter vermeden worden.

6.2.2.6. Patiënten met cardiovasculair risico

NSAID's moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij alle patiënten (WOREL 2017 en DOH_Ireland 2015). De NHG-richtlijn raadt aan om NSAID's met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (hypertensie, hartfalen, arteriosclerose). Het risico voor trombo-embolie, ook op korte termijn neemt op een dosisafhankelijke manier toe. Het gebruik van NSAID's is niet aangeraden bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen.

Een meta-analyse van gerandomiseerde studies toonde aan dat COX-2 selectieve inhibitoren een verhoogd risico vertonen voor trombotische cardiovasculaire reacties, in het bijzonder hartinfarct en beroerte. De commissie voor humane geneesmiddelen adviseerde dat bij langdurig gebruik van eender welk NSAID aan hoge doseringen er een licht verhoogd risico voor trombo-embolische events bestaat. Het grootste risico bestaat echter bij het gebruik van COX-2 selectieve inhibitoren, hoge doseringen diclofenac en ibuprofen (>1.200 mg per dag). Naproxen heeft het laagste cardiovasculaire risico. Een bijkomende meta-analyse werd uitgevoerd bij een oudere populatie of in de algemene bevolking met een acuut myocardinfarct als specifieke uitkomst parameter. Deze studie toonde aan dat het gebruik van elk NSAID (inclusief naproxen) gepaard gaat met een verhoogd risico voor myocardinfarct. (Bally 2017) Er werd tevens een verhoogd risico voor hospitalisatie door hartfalen genoteerd met NSAID's (inclusief naproxen), enkel bij normale doseringen celecoxib werd dit niet vastgesteld. (Arfe 2016)

NSAID's in het algemeen worden daarom afgeraden bij patiënten met hypertensie, hartfalen of atherosclerotisch hart- en vaatlijden.

6.2.2.7. Patiënten met gastro-intestinaal risico

Gastro-intestinale complicaties zijn gekende ongewenste effecten van NSAID's. Het risico voor gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's, wordt verhoogd door een aantal factoren zoals leeftijd (>65 jaar), geschiedenis van peptisch ulcus en gelijktijdig gebruik van middelen die het risico voor gastro-intestinale bloedingen en ulceratie kunnen verhogen. De COX-2 selectieve inhibitoren hebben een lager risico voor gastro-intestinale ongewenste effecten, dit voordeel wordt verminderd door de gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur.

De NHG-richtlijn raadt aan om NSAID's te vermijden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico. NSAID's zijn niet aangewezen bij patiënten die anticoagulantia nemen. De combinatie ibuprofen en acetylsalicylzuur is niet aanbevolen. De COX-2 selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen. Bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico is het aangewezen om een PPI te combineren met een klassiek NSAID. Vermijd de combinatie van NSAID's met producten die tegenaangewezen zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus (bijv. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, glucocorticosteroiden, spironolactone). Wanneer het gebruik van NSAID's noodzakelijk is kies dan voor diclofenac of ibuprofen (beiden in combinatie met een PPI).



De DOH_Ireland 2015 richtlijnen beveelt aan om dubbele dosissen H2-antagonisten of PPI te gebruiken tezamen met NSAID's bij patiënten met een hoog risico voor gastro-intestinale complicaties. Afhankelijk van het cardiovasculair risicoprofiel kan bij deze patiënten een COX-2 inhibitor overwogen worden.

Lage dosissen ibuprofen (<1.200 mg/dag) heeft het laagste risico voor gastro-intestinale complicaties in vergelijking met andere traditionele NSAID's diclofenac en naproxen.

Voor de behandeling van gelokaliseerde chronische pijn zoals bij osteoartritis kan een topische behandeling met NSAID's overwogen worden. (Derry 2017) Een topische behandeling met NSAID's toont evenveel gastro-intestinale ongewenste effecten als placebo. (Honvo 2019)

6.2.2.8. Ouderen

Een retrospectieve cohortstudie bij patiënten ouder dan 65 jaar met een voorgeschiedenis van hypertensie, hartfalen of chronisch nierlijden, toonde aan dat NSAID's bij ongeveer 10 % van deze patiënten werd voorgeschreven. De vergelijking met matched pairs toonde aan dat de complicatie ratio (cardiaal, renaal en overlijden) niet verschilde tussen patiënten die NSAID's voorgeschreven kregen en deze die geen NSAID's kregen. Hierbij dient opgemerkt dat de veiligheid van NSAID's op korte termijn geëvalueerd werd. Het is trouwens algemeen aangeraden om, zeker bij risicopatiënten, de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden. (Bouck 2018)

De NHG 2018-richtlijn raadt geen NSAID's aan bij kwetsbare ouderen. Omwille van het veiliger toxiciteitsprofiel van topische NSAID's, kunnen deze gebruikt worden bij ouderen met een verminderde leverfunctie of hartfalen.

6.2.3. Wat besluit de jury?

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?

1) Zwangerschap (en borstvoeding)

NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Wanneer acuut nodig, mogen ze enkel sporadisch en alleen in het eerste trimester op medisch advies gebruikt worden. De voorkeur gaat dan uit naar ibuprofen en diclofenac. Er zijn geen contra-indicaties tijdens de borstvoeding.

2) Adolescenten/kinderen⁷

Als paracetamol onvoldoende resultaat geeft, is een lagere dosis ibuprofen aanbevolen bij kinderen, met inbegrip van jongeren tussen 12 en 18 jaar. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Ibuprofen is tegenaangewezen bij (waterpokken en) gordelroos, omdat dit ernstige huidcomplicaties kan geven. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

3) Risico ter hoogte van de nieren

NSAID's moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een (hoog risico op ontwikkeling van) verminderde nierfunctie of patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotoxische geneesmiddelen nemen.

⁷ De jury stelt vast dat er geen specifieke richtlijnen bestaan voor adolescenten maar wel voor kinderen



Dosisaanpassing en monitoring van de nierfunctie is geboden bij eGFR <60 mL/minuut. Bij een eGFR <30 mL/minuut zijn NSAID's absoluut gecontra-indiceerd. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

4) Risico ter hoogte van de lever

NSAID's zijn te vermijden bij patiënten met verminderde leverfunctie omwille van hepatotoxiciteit. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

5) Cardiovasculair risico

NSAID's moeten vermeden worden bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico (hypertensie, hartfalen, atherosclerose). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Indien een behandeling met NSAID's nodig blijkt, moeten ze beperkt worden in dosis en duur.

De jury wenst te benadrukken dat NSAID's gecontra-indiceerd zijn bij patiënten die anticoagulantia of antiaggregantia nemen.

6) Gastro-intestinaal risico

NSAID's moeten vermeden worden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico. COX-2-selectieve NSAID's zijn niet aanbevolen.

NSAID's moeten ook vermeden worden in combinatie met geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus (bijv. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, glucocorticoïden, SSRI's, spironolacton). Indien NSAID's nodig zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus, wordt best gekozen voor diclofenac of ibuprofen (beide in combinatie met een PPI). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

7) Ouderen

NSAID's moeten bij ouderen beperkt worden in dosis en duur, zeker in geval van kwetsbaarheid (frailty), comorbiditeit en comedatie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

8) Psychiatrische comorbiditeit

Gezien het ontbreken van gegevens in de literatuurstudie en in de commentaren van de deskundigen, kan de jury hierover geen uitspraak doen.

Bestaan er specifieke contra-indicaties?

Absolute contra-indicaties:

- Zwangerschap na 1^e trimester.
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut/1,73 m²).
- Waterpokken of gordelroos

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Relatieve contra-indicaties:

- Ouderen
- Verminderde nierfunctie (eGFR <60 mL/minuut)
- Verminderde leverfunctie
- Verhoogd cardiovasculair risico
- Patiënten die anticoagulantia of antiaggregantia nemen
- Verhoogd gastro-intestinaal risico
- Combinatie met geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus (bijv. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, glucocorticoïden, SSRI's, spironolacton).



Moeten bepaalde beschermingsmaatregelen in acht worden genomen (moment van inname, gebruik van PPI's, ...)?

De toevoeging van PPI's aan traditionele NSAID's is aanbevolen bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico voor de duur van de behandeling met het NSAID. De jury wil benadrukken dat de PPI enkel de kans op gastro-intestinale complicaties verkleinen, niet uitsluiten.

De jury wil tevens verwijzen naar de [consensusvergadering van 31 mei 2018 over “Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren \(PPI's\) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie \(gastro-duodenaal ulcus uitgesloten\)”](#) (vraag 7 - p. 18-19).



6.3. Adjuvantia

6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

6.3.1.1.1. Zwangerschap

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 (BCFI, Martindale 39^{ste} editie)”.

6.3.1.1.2. Adolescenten

Geen aanbevelingen.

6.3.1.1.3. Risico ter hoogte van de nieren

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.

6.3.1.1.4. Risico ter hoogte van de lever

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

6.3.1.1.5. Cardiovasculair risico

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 (bijv. 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.



6.3.1.1.6. Gastro-intestinaal risico

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

6.3.1.1.1.7. Ouderen

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.

6.3.1.2. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Zie [hoofdstuk 5.1.3.](#) :

- [Antidepressiva: TCA's \(amitriptyline en nortriptyline\) en SNRI's \(venlafaxine, duloxetine\)](#)
- [Anti-epileptica \(carbamazepine, gabapentine, pregabaline\)](#)
- [Andere geneesmiddelen: oraal](#)
- [Andere topische geneesmiddelen](#)
- [NSAID's voor topisch gebruik](#)

6.3.2. Wat zegt de deskundige?

6.3.2.1. Van Boxem (Van Boxem 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

6.3.2.1.1. Zwangerschap en borstvoeding

Geen specifieke aanbevelingen kunnen teruggevonden worden, maar anti-epileptica zijn bekend omwille van hun teratogeniciteit.

6.3.2.1.2. Adolescenten

Geen aanbevelingen werden teruggevonden.

6.3.2.1.3. Patiënten met nierinsufficiëntie

De NHG-richtlijn stelt een dosisaanpassing voor bij patiënten met nierinsufficiëntie voor carbamazepine, gabapentine en pregabaline. Voorzichtigheid is geboden met TCA (tricyclische antidepressiva)

6.3.2.1.4. Patiënten met leverinsufficiëntie

TCA: te vermijden bij verminderde leverfunctie.



6.3.2.1.5. Patiënten met cardiovasculair risico

NHG-richtlijnen geven aan dat tricyclische antidepressiva gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een recent hartinfarct en aritmieën. Deze middelen zijn te vermijden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (bijv. hartfalen). Deze richtlijn raadt aan om een ECG te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico voor cardiovasculaire ongewenste effecten alvorens de behandeling met deze middelen te starten.

De WOREL 2017-richtlijn vermeldt ook significante aritmieën en cardiale geleidingsstoornissen als ongewenste effect van amitriptyline.

Bij patiënten waar TCA niet aangewezen zijn wegens cardiovasculaire risico's kan gabapentine/pregabaline overwogen worden.

6.3.2.1.6. Patiënten met gastro-intestinaal risico

De WOREL 2017-richtlijn raadt voorzichtigheid aan bij het gebruik van amitriptyline bij patiënten met chronische constipatie.

6.3.2.1.7. Ouderen

De NHG 2018-richtlijn beveelt nortriptyline aan voor de behandeling van neuropathische pijn bij ouderen dit omwille van minder centrale anticholinergische ongewenste effecten in vergelijking met amitriptyline. De dosis van de adjuvante geneesmiddelen zou aangepast moeten worden bij ouderen. (Zie tabel 18)

Tabel 18. Dosering van adjuvantia

Geneesmiddel	Startdosering	Onderhoudsdosering	Maximale dagdosering
Trigeminusneuralgie			
<i>Carbamazepine</i> (geregistreerd bij trigeminusneuralgie)	Volwassenen tot 60-70 jaar: 2 dd 100-200 mg; verhoog zn. wekelijks met 100 mg per gift. ouder dan 60-70 jaar: 2 dd 100 mg	3-4 dd 200 mg Houd de (onderhouds)dosering zo laag mogelijk. bij verminderde nierfunctie: eGFR < 30 mL/minuut/1,73 m ² wees extra alert op optreden van bijwerkingen. Doseer eventueel op geleide van spiegel.	1.200 mg
Overige neuropathische pijn (m.u.v. hiv-neuropathie)			
<i>Amitriptyline*</i> (off-label)	Start vóór de nacht met 10-25 mg. verhoog zo nodig met 25 mg elke 1 tot 2 weken.		125 mg



<i>Nortriptyline</i> *, † (off-label)	Start met 10-25 mg. verhoog zo nodig met 25 mg elke 1 tot 2 weken.		100 mg
<i>Gabapentine</i> (geregistreerd bij perifere neuropathische pijn zoals diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie)	900 mg of 1.200 mg per dag, opbouwend in 3 dagen. Dag 1 : 1 dd 300 mg; Dag 2 : 2 dd 300 mg; Dag 3 : 3 dd 300 mg. Zo nodig om de 2-3 dagen in stappen van 300 mg verhogen tot max. 3 dd 1.200 mg per dag. De opbouw van een dagdosis van 1.800 mg kost minimaal 1 week, een dagdosis van 2.400 mg minimaal 2 weken en de maximale dagdosis van 3.600 mg minimaal 3 weken.	900-3.600 mg per dag in 3 giften. Bij verminderde nierfunctie: 50-80 mL/minuut/1,73 m ² : 600-2.400 mg/dag 30-50 mL/minuut/1,73 m ² : 300-1.200 mg/dag 10-30 mL/minuut/1,73 m ² : 150-600 mg/dag (dosering van 150 mg kan als 300 mg elke 2 dagen worden ingenomen).	3.600 mg
<i>Pregabalin</i> (geregistreerd bij perifere en centrale neuropathische pijn)	150 mg per dag in 2-3 giften, op geleide van individuele reactie en het kunnen verdragen, na 3-7 dagen verhogen tot 300 mg per dag. Na een extra week kan indien nodig worden verhoogd tot 600 mg per dag.	150-300 mg per dag in 2-3 giften. Bij verminderde nierfunctie: 30-50 mL/minuut/1,73 m ² : 50 % van de normale dosering; 10-30 mL/minuut/1,73 m ² : 25 % van de normale dosering.	600 mg
<i>Duloxetine</i> (alleen geregistreerd bij diabetische perifere neuropathie)	60 mg 1x/dag, max. 120 mg/dag in gelijk verdeelde giften	60 mg 1x/dag, max. 120 mg/dag in gelijk verdeelde giften	120 mg

*start bij ouderen en bij ervaren bijwerkingen met een lage dosering en verhoog de dosering langzaam.

† in verband met mogelijke slapeeloosheid liever niet vóór de nacht laten innemen.



6.3.2.1. Hans (Hans 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Het gebruik van glucosamine wordt sterk afgeraden:

- Voor mensen met een allergie voor schaaldieren vermits de glucosamine kan bereid zijn uit schaaldieren. Er zijn ook vegetarische glucosaminetabletten op de markt die uit een schimmel worden bereid.
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Voor kinderen beneden 18 jaar.
- Voor diabetici: glucosamine zou een invloed kunnen hebben op het bloedsuikergehalte en vermindert mogelijk de werking van insuline.
- Voor mensen met bloedstollingsproblemen of die een anti-bloedstollingsmiddel nemen.
- Bij een verminderde nierfunctie en een kaliumbeperkt dieet.
- Wanneer u antibiotica moet nemen: glucosamine kan de werking van enkele antibiotica, zoals penicilline, negatief beïnvloeden.

6.3.3. Wat besluit de jury?

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?

1) Zwangerschap

Antidepressiva moeten zoveel mogelijk worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Een teratogeen effect kan namelijk voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden.

Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit.

Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

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.

Men moet bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 4 mg foliumzuur per dag geven.

Binnen lokale anesthetica werd lidocaïne het beste bestudeerd en dit lijkt veilig.

Voor de andere lokale anesthetica bestaan er zeer weinig gegevens.

Lokale anesthetica kunnen via algemene opname doorheen de placentabarrière, met mogelijkheid van ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene.

Het gebruik van glucosamine wordt sterk afgeraden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



2) Adolescenten/kinderen⁸

Voor adolescenten werden geen specifieke aanbevelingen teruggevonden in de literatuur noch bij de deskundige.

De enige aanbeveling die werd teruggevonden is dat het gebruik van glucosamine sterk wordt afgeraden voor kinderen onder de 18 jaar. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

3) Risico ter hoogte van de nieren

De NHG-richtlijn stelt een dosisaanpassing voor bij patiënten met nierinsufficiëntie voor carbamazepine, gabapentine en pregabaline. Voorzichtigheid is geboden met TCA (tricyclische antidepressiva). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij lokale toepassing zijn de systemische ongewenste effecten van NSAID's zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
Nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis zijn opgetreden na het gebruik van piroxicam gel.

Het gebruik van glucosamine wordt sterk afgeraden bij een verminderde nierfunctie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

4) Risico ter hoogte van de lever

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moeten TCA's worden vermeden. Tevens zijn duloxetine en venlafaxine gecontra-indiceerd. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

5) Cardiovasculair risico

De NHG-richtlijnen geven aan dat tricyclische antidepressiva gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met een recent hartinfarct en aritmieën. Deze middelen zijn te vermijden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (bijv. hartfalen). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Deze richtlijn raadt aan om een ECG te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico voor cardiovasculaire ongewenste effecten alvorens de behandeling met deze middelen te starten. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Ook de WOREL 2017-richtlijn vermeldt significante aritmieën en cardiale geleidingsstoornissen als ongewenst effect van amitriptyline.

Bij patiënten waar TCA's niet aangewezen zijn wegens cardiovasculaire risico's kan gabapentine/pregabaline overwogen worden. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Duloxetine en venlafaxine zijn tegenaangewezen bij niet-gecontroleerde hypertensie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Het gebruik van glucosamine wordt sterk afgeraden bij mensen met bloedstollingsproblemen of die een anti-bloedstollingsmiddel nemen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

6) Gastro-intestinaal risico

De WOREL 2017-richtlijn raadt voorzichtigheid aan bij het gebruik van amitriptyline bij patiënten met chronische constipatie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

⁸ De jury stelt vast dat er geen specifieke richtlijnen bestaan voor adolescenten maar wel voor kinderen



7) Ouderen

De NHG 2018-richtlijn beveelt nortriptyline aan voor de behandeling van neuropathische pijn bij ouderen omwille van minder centrale anticholinergische ongewenste effecten in vergelijking met amitriptyline. De dosis van de adjuvante geneesmiddelen moet aangepast worden bij ouderen: “start low, go slow”. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

8) Psychiatrische comorbiditeit

Zowel in de literatuurstudie als in de commentaren van de deskundigen ontbreken gegevens over dit item. Desondanks adviseert de jury, op basis van interacties tussen de verschillende antidepressiva, deze niet toe te voegen bij patiënten met een psychiatrische stoornis die hiervoor medicamenteus behandeld worden. Dit geldt ook voor carbamazepine. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bestaan er specifieke contra-indicaties?

1) Antidepressiva TCA's

- Associatie met MAO-inhibitoren.
- Recent myocardinfarct.
- Hartaritmieën (vooral atrioventriculair blok).
- Ongewenste effecten van de anticholinergica voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline).
- Leverinsufficiëntie.

2) Antidepressiva SNRI's

- Associatie met MAO-inhibitoren.
- Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie; ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie.
- Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. Verhoogd risico van ventriculaire aritmie.

3) Anti-epileptica Carbamazepine

- Atrioventriculair blok.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.

4) Glucosamine

- Allergie voor schaaldieren.

5) NSAID's voor topisch gebruik

- Overgevoeligheid (lokaal of systemisch) t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur.
- 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.

Moeten bepaalde beschermingsmaatregelen in acht worden genomen (moment van inname, gebruik van PPI's, ...)?

Er werden geen specifieke beschermingsmaatregelen teruggevonden in verband met de adjuvantia.



Deel 7. Topische behandelingen

Juryvragen:

7. Wat is de plaats van topische toediening van analgetica in de multimodale behandeling van chronische pijnsyndromen?

7a. Is de doeltreffendheid verschillend naargelang het te behandelen pijntype?

7b. Wat is het veiligheidsprofiel van topische behandelingen ten opzichte van systemische behandelingen?





7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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-kankerge relateerde 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.

7.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.2.1. Topisch diclofenac versus topisch placebo voor musculoskeletale pijn

Topical diclofenac versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain
Bibliography: Derry 2016, including 102-93-1, Altman 2009, Baer 2005, Baraf 2011, Bookman 2004, Bruhlmann 2003, Dreiser 1993, Galeazzi 1993, Grace 1999, Niethard 2005, Roth 1995, Roth 2004, Simon 2009

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 4 studies geïncludeerd 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 1 studie over osteoarthritis van de hand (Altman 2009). Twee studies gebruikten een gelformulering (Altman 2009, Baraf 2011) en 2 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). De bibliografiegroep verwijst 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 B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Deze Cochrane Review includeerde studies die niet voldeden aan de inclusiecriteria voor studieduur (≥ 6 weken) (sommige van deze studies voldeden ook niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte). De bibliografiegroep besliste om voor alle veiligheidseindpunten de gepoolde resultaten van de Cochrane analyse te includeren, inclusief de studies met een duur ≤ 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

7.1.2.2. Topisch ketoprofen versus topisch placebo voor chronische musculoskeletale pijn

Topical ketoprofen versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain
Bibliography: Derry 2016; including Conaghan 2013, Kneer 2013, Rother 2007, Rother 2013

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 4 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. De bibliografiegroep verwijst 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 B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Dezelfde 4 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

7.1.2.3. Andere topische NSAID's naast diclofenac/ketoprofen versus placebo voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 vond voor het eindpunt klinisch succes 1 studie met ibuprofen (Gui 1982), 2 studies met piroxicam (Rose 1991, van Haselen 2000) en sommige bijkomende studies met andere topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Geen van deze studies voldeed aan de inclusiecriteria voor studieduur.

Derry 2016 vond voor lokale ongewenste effecten 2 studies met ibuprofen (Gui 1982, Varadi 2013), 2 studies met piroxicam (Rose 1991, van Haselen 2000), en sommige studies met andere topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Geen van deze studies voldeed aan de inclusiecriteria voor studieduur.

GRADE: Onvoldoende evidentie

7.1.2.4. Topische NSAID's versus om het even welk oraal NSAID voor chronische musculoskeletale pijn

Topical NSAID versus any oral NSAID for chronic musculoskeletal pain
--

Bibliography: Derry 2016, including Dickson 1991, Rother 2007, Sandelin 1997, Simon 2009, Tugwell 2004, Zacher 2001



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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

7.1.2.5. Topische NSAID's versus andere topische NSAID's voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 vond 1 studie die topische NSAID's vergeleek met andere topische NSAID's. Deze studie vergeleek topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn en voldeed niet aan het inclusiecriteria voor studieduur.

GRADE: Onvoldoende evidentie

7.1.2.6. Topische NSAID's versus andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijn

De Cochrane systematische review en meta-analyse door Derry 2016 vond 3 studies die topische NSAID's met verschillende topische behandelingen vergeleken (McCleane 2000, van Haselen 2000, Widrig 2007). Er waren onvoldoende gegevens voor meta-analyse voor om het even welke van deze vergelijkingen. Geen van deze studies voldeed aan het inclusiecriteria voor studieduur.

GRADE: Onvoldoende evidentie



7.1.2.7. DMSO (dimethylsulfoxide) versus placebo voor osteoarthritis

De systematische review van Brien 2008 vond 4 studies die DMSO met placebo vergeleken (Vuopala 1969, Eberhardt 1995, Bookman 2004, Koenen 1996). Geen van deze studies voldeed aan het inclusie criterium voor studieduur.

De Cochrane Review van Derry 2016 (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 4 studies afzonderlijke analyses van placebo met of zonder DMSO uitvoerden (102-93-1, 108-97, Bookman 2004, Simon 2009). Alle 4 studies werden voor osteoarthritis uitgevoerd. Eén studie Bookman 2004, die niet voldeed aan het inclusie criterium voor studieduur, was ook in de Review van Brian 2008 geïncludeerd. Van 2 studies (102-93-1, 108-97) 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 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

7.1.2.8. Topisch capsaïcine (8%) versus topisch placebo/controle voor neuropathische pijn

Topisch capsaïcine versus placebo/controle voor postherpetische neuralgie

Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in postherpetic neuralgia
Bibliography: Derry 2017b including Backonja 2008, Irving 2011, Webster 2010a, Webster 2010b

Topisch capsaïcine versus placebo/controle voor HIV-neuropathie

Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in HIV neuropathy
Bibliography: Derry 2017b including Clifford 2012, Simpson 2008

Topisch capsaïcine versus placebo/controle voor perifere diabetische neuropathie

Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in peripheral diabetic neuropathy
Bibliography: Derry 2017b including STEP 2014

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

Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in neuropathic pain
Bibliography: Derry 2017b including Backonja 2008, Bischoff 2014, Clifford 2012, Irving 2011, Simpson 2008, STEP 2014, Webster 2010a, Webster 2010b

Deze Cochrane Review door Derry 2017b 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 aandoeningen 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 capsaïcine 8% vergeleken met topisch placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 C - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft 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 B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Er waren **significant meer** patiënten met capsaiïne 8% die een **huidirritatiescore >2 na 2 uur vertoonden** vergeleken met topisch placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Er waren **significant meer** patiënten met capsaiïne 8% die een **huidirritatiescore >0 na 2 uur vertoonden** vergeleken met topisch placebo. (GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Er waren **significant meer** patiënten met capsaiïne 8% die **medicatie voor behandelingsgerelateerd ongemak gebruikten op de dagen 0 tot 5**, vergeleken met topisch placebo. (GRADE A - De bibliografiegroep heeft hoog vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

7.1.2.9. Topisch lidocaïne versus placebo/actieve controle voor neuropathische pijn

Topical lidocaine versus placebo/active control for neuropathic pain

Bibliography: Palladini 2019

Een Cochrane Review van Derry 2014 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 de inclusiecriteria voor steekproefgrootte en/of studieduur. De bibliografiegroep vond 1 bijkomende studie (Palladini 2019) na de publicatie van Derry 2014.

Deze RCT van Palladini 2019 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 B - De bibliografiegroep heeft 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](#).

7.1.2.10. Niet-opioïde topische analgetica versus placebo/topische niet-opioïde analgetica voor chronische kankerpijn

De meta-analyse van Huang 2019 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

7.1.2.11. Observationele studies voor zeldzame veiligheidseindpunten

Topische NSAID's versus orale NSAID's

De bibliografiegroep vond geen systematische reviews of observationele studies over topische NSAID's versus orale NSAID's die zochten naar veiligheidseindpunten of deze beoordeelden.

7.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Zie [hoofdstuk 5.1.3.](#):

- [Andere topische geneesmiddelen](#)
 - [Capsaïcine](#)
 - [Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne](#)
 - [DMSO \(dimethylsulfoxide\)](#)
- [NSAID's voor topisch gebruik](#)



7.2. Wat zegt de deskundige? (Hans 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

7.2.1. Inleiding

In de afgelopen jaren is er steeds meer aandacht besteed aan de topische (topicale) applicatie van analgetica. Dergelijke toediening dient goed onderscheiden te worden van een transdermale toediening van geneesmiddelen. In dit laatste geval zal het klinisch effect het gevolg zijn van een systemische absorptie van het betrokken analgeticum. In geval van topische toediening is de systemische absorptie echter minimaal en situeert het aangrijpingspunt zich in de huid (nociceptoren). Het voordeel van topische toediening van analgetica situeert zich dan ook voornamelijk in een gunstiger neveneffectenprofiel in vergelijking met systemische toediening.

7.2.2. Topische toediening van NSAID's

7.2.2.1. Diclofenac

Een Cochrane systematische review en meta-analyse vergeleek topisch diclofenac met topisch placebo voor de **behandeling van musculoskeletale pijnklachten** (matige tot ernstige intensiteit). Vier studies werden geïncludeerd met een studieduur tussen 6 tot 12 weken met als eindpunt klinisch succes (analgesie).

- Alle studies handelden over osteoartritis. Er is geen evidentie voor andere chronische pijnlijke aandoeningen (of andere pijntypes behalve somatische pijn).
- 3 studies voor osteoartritis van de knie en 1 van de hand
- Verschillende formuleringen werden toegepast, o.a. gel en oplossing
- Topisch placebo bestond uit excipiëns zonder actief bestanddeel of excipiëns op basis van DMSO (i.p.v. NSAID)
- De resultaten duiden op een statistisch significant effect van topisch diclofenac in vergelijking met topisch placebo voor klinisch succes bij patiënten met osteoartritis (matige kwaliteit van evidentie).
- Maar deze Cochrane analyse toonde ook het optreden van significant meer lokale ongewenste effecten met topisch diclofenac vergeleken met topisch placebo (matige kwaliteit van evidentie).
- Een 7-tal studies onderzocht ook het eindpunt systemische ongewenste effecten. De studies toonden aan dat de globale (systemische) ongewenste effecten door topische NSAID's uitgebreid zijn, gaande van hoofdpijn, diarree, tot slaperigheid en dyspepsie. Intensiteit is meestal als mild omschreven. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen topisch Diclofenac en topisch placebo.

7.2.2.2. Ketoprofen

Cochrane systematische review en meta-analyse waarin topisch ketoprofen vergeleken wordt met topisch placebo voor de behandeling van musculoskeletale pijnklachten van minstens matige intensiteit (somatische pijn). Vier studies met eindpunt klinisch succes (omschreven als 50% pijnverlichting).

- Gebruik van dezelfde gelformulering in alle studies.
- Topisch placebo was het excipiëns zonder ketoprofen (behalve 1 studie waarin een excipiëns op basis van DMSO werd gebruikt)
- Zeer hoog percentage van klinisch succes bij gebruik van topisch placebo (biolubricatie-effect)
- Statistisch significant effect voor klinisch succes met topisch ketoprofen in vergelijking met topisch placebo bij patiënten met osteoartritis (matige kwaliteit)



- Geen significant verschil voor lokale ongewenste effecten in vergelijking met placebo (matige kwaliteit van evidentie)
- Geen significant verschil in incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie), noch voor uitval omwille van ongewenste effecten of uitval wegens gebrek aan werkzaamheid.

7.2.2.3. Voor wat betreft de vergelijking tussen topische NSAID's versus andere topische NSAID's of andere topische behandelingen voor chronische musculoskeletale pijnklachten kunnen we stellen dat er hieromtrent onvoldoende evidentie bestaat.

De Cochrane analyse van Derry (2016) vond 1 studie met ibuprofen, 2 studies met piroxicam en sommige andere studies met overige topische NSAID's die niet in België beschikbaar zijn. Maar géén enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria voor studieduur. Er is derhalve sprake van onvoldoende wetenschappelijke evidentie.

7.2.2.4. Topische NSAID's vergeleken met om het even welk oraal NSAID

Vergelijking voor de indicatie van musculoskeletale pijnklachten.

- In totaal werden 5 studies gevonden voor het eindpunt klinisch succes.
- Alle studies hebben betrekking op patiënten met osteoartritis.
- Alle studies gebruikten de double dummy methode voor blinding
- Meerdere topische NSAID's werden vergeleken met meerdere orale NSAID's.
- Resultaat van de pooling toont dat er géén verschil in klinisch succes is tussen topische NSAID's versus orale NSAID's (lage kwaliteit van evidentie)
- Er werden wel significant meer lokale ongewenste effecten gezien met topische NSAID's in vergelijking met orale NSAID's (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Minder gastro-intestinale ongewenste effecten met topische NSAID's in vergelijking met orale NSAID's (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Geen significant verschil in uitval omwille van ongewenst effecten versus orale NSAID's (lage kwaliteit van evidentie)

7.2.3. Dimethylsulfoxide voor osteoartritis

In het kader van de behandeling van CRPS wordt vaak gebruik gemaakt van DMSO (dimethylsulfoxide). De systematische review van Brien (2008) vond 4 studies die DMSO met placebo vergeleken maar dan in het kader van osteoartritis klachten. Maar geen enkele van deze studies voldoet aan het inclusie criterium van studieduur. Simon publiceerde in 2009 een studie met een duur van 12 weken waarin DMSO met placebo werd vergeleken. Maar de studie includeerde geen statistische tests voor werkzaamheid en veiligheid. In het onderdeel resultaten vermelden de auteurs echter geen significant voordeel van werkzaamheid van het DMSO excipiens ten opzichte van placebo voor de primaire of secundaire variabelen, behalve voor de algemene gezondheidsbeoordeling door de patiënt.

Er bestaat derhalve onvoldoende efficiëntie om het gebruik van DMSO-oplossingen voor te stellen aan patiënten in het kader van behandeling van osteoartritis (GRADE C).



7.2.4. Toediening van capsaïcine (8% pleisters) voor behandeling van neuropathische pijn

Hierbij worden studies gevonden van toepassing van 8% capsaïcine in de behandeling van postherpetische neuralgie, HIV-gerelateerde neuropathie en perifere diabetische neuropathie.

De Cochrane review door Derry (2017) analyseerde de studies voor postherpetische neuralgie, HIV-neuropathie en perifere neuropathie afzonderlijk. In totaal werden 8 studies geïncludeerd in dit overzicht, allemaal 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 de onderliggende neuropathische pijn zonder verandering in dosis of frequentie. Met uitzondering van 2 studies gebruikten alle overige studies een lage dosis (0,04%) capsaïcine in de controlepleister om eenzelfde mate van huidirritatie te veroorzaken zonder werkzame analgesie.

- Capsaïcine 8% verminderde de pijn met meer dan 50% in week 8 en 12 bij patiënten met postherpetische neuralgie (PHN) in vergelijking met placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - o Meer patiënten met Patient Global Impression of Change (PGIC) veel of erg veel verbeterd in week 8 en week 12 bij capsaïcine in vergelijking met topisch placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
- Capsaïcine 8% verminderde de pijn met meer dan 30% in week 12 vergeleken met topisch placebo bij patiënten met HIV-neuropathie (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - o Er waren meer patiënten met PGIC veel of erg veel verbeterd in week 12 bij patiënten met capsaïcine 8% vergeleken met topisch placebo (lage kwaliteit van evidentie)
- Geen statistisch significant verschil voor minstens 30% of 50% pijnverlichting bij patiënten met perifere diabetische neuropathie (lage kwaliteit van evidentie)
 - o Er waren meer patiënten met PGIC veel of erg veel verbeterd in week 8 bij patiënten met capsaïcine 8% in vergelijking met topisch placebo (zeer lage kwaliteit van evidentie)
 - o Géén verschil voor PGIC in week 12 tussen capsaïcine 8% en placebo (lage kwaliteit van evidentie)
- Er was geen significant verschil tussen capsaïcine 8% en topisch placebo voor uitval wegens gebrek aan werkzaamheid (lage kwaliteit van evidentie)
- Er was geen significant verschil tussen capsaïcine 8% en placebo voor ernstige ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie)
- Er waren significant meer patiënten met capsaïcine 8% die minstens 90% van de geplande applicatietijd niet voltooiden, in vergelijking met placebo en ook significant meer patiënten die met capsaïcine 8% een huidirritatiescore >2 na 0 uur of na 2 uur vertoonden in vergelijking met topisch placebo (matige kwaliteit van evidentie)
- Er waren significant meer patiënten met capsaïcine 8% die medicatie voor behandelingsgerelateerd ongemak gebruikten op de dagen 0 tot 5, vergeleken met placebo (hoge kwaliteit van evidentie)

Een netwerk meta-analyse uitgevoerd in patiënten met diabetische polyneuropathie (DPN) toonde aan dat de capsaïcine 8% pleister maar even effectief was als orale centraal werkende agentia (pijnstilling) maar een superioriteit vertoonde inzake systemische ongewenste effecten. (van Nooten 2017)



Zeer recentelijk verscheen een eerste, weliswaar kleine, studie waarin de werkzaamheid van capsaïcine 8% onderzocht werd in patiënten met chemotherapie geïnduceerde neuropathie. (Anand 2019) Patiënten rapporteerde een significante vermindering van de spontane pijn en de uitgelokte pijnklachten (aanraking en koude). Ook duidelijke afname van neuropathische problematiek met een significante verbetering van de PGIC. Interessant aan deze studie was het feit dat biopsies na de toepassing van capsaïcine 8% een significante toename van het aantal intra-epidermale en sub-epidermale zenuwvezels aantoonde in vergelijking met de denervatie die geobserveerd werd voor de aanvang van deze behandeling. Een andere publicatie situeerde deze behandeling met capsaïcine 8% pleisters als 2^e of 3^e lijnsbehandeling voor chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie. (Fradkin 2019)

7.2.5. Topisch lidocaïne versus placebo of actieve controle voor neuropathische pijn

Een Cochrane Review van Derry (2014) zocht naar studies die om het even welke formulering van topisch lidocaïne voor chronische neuropathische pijn, vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling, onderzochten. In totaal werden 12 studies gevonden maar géén enkele voldeed aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte en/of studieduur.

De bibliografiegroep vond wel 1 bijkomende studie in 2019 (Palladini). Deze RCT vergeleek topisch lidocaïne met topisch placebo bij patiënten met matige tot ernstige chronische postoperatieve neuropathische pijn.

- Er was géén statistisch significant verschil voor het primaire eindpunt “verandering ten opzichte van de aanvankelijke gemiddelde pijnintensiteit over 24 u in week 12” (matige kwaliteit van evidentie).
- De auteurs voeren wel 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.

Het is vermeldenswaardig dat een review uit 2019 (Xi-Ding Yang) de toepassing van topische lidocaïne onderzocht in diabetische polyneuropathie. (Yang 2019) De auteurs includeerden 5 studies. In slechts 1 studie werd topische lidocaïne toegepast als mono-therapeuticum voor de behandeling van DPN. In deze review vertoonde topische lidocaïne een analgetisch effect (vergelijkbaar met systemische behandeling zoals pregabaline) maar minder geneesmiddel-gerelateerde neveneffecten en veel minder drop-outs omwille van ongewenste effecten. Het effect lijkt ook na 2 tot 3 weken aanwezig te zijn.

In het kader van de toepassing van dergelijke topische analgetische behandelingen is het ook van belang om gelokaliseerde neuropathische aandoeningen goed te definiëren en in kaart te brengen. Wellicht ligt daar, o.a. voor topische lidocaïne, een mogelijks toepassingsgebied met voordelen ten opzichte van systemische behandelingen. (Baron 2016)

7.2.6. Besluit van de deskundige

Om te antwoorden op de door de jury gestelde vragen kunnen volgende conclusies geformuleerd worden:

- Topische toediening van NSAID's werd enkel onderzocht voor osteoartritis (niet voor andere pijnsyndromen of pijntypes)
 - o Betere pijnstilling ten opzichte van placebo maar geen significant verschil in vergelijking met orale NSAID's



- Meer lokale ongewenste effecten maar minder systemische ongewenste effecten
- Gegevens voornamelijk beschikbaar voor diclofenac en ketoprofen

- Topische toediening van DMSO enkel onderzocht in geval van osteoartritis. Dit is in contrast met richtlijnen waar het gebruik voornamelijk gesitueerd wordt in het geval van CRPS (complex regional pain syndrome).

- Topische toediening van capsaïcine en lidocaïne enkel onderzocht in neuropathische pijnsyndromen (DPN, PHN, HIV-gerelateerde neuropathie, ...)
 - Voor capsaïcine een pijnstillend effect in verschillende types van neuropathische pijnsyndromen, maar voor diabetische polyneuropathie heerst nog wat twijfel gezien resultaten van vroegere studies
 - Minder neveneffecten in vergelijking met systemische behandeling
 - Predictieve factoren: recente literatuur geeft wat indicaties hieromtrent (cf. recent voorgestelde vergoedingsmodaliteiten)
 - Voor lidocaïne minder wetenschappelijke evidentie omwille van methodologische beperkingen van de uitgevoerde studies en mechanisch beschermend effect van de pleister zelf (o.a. bescherming tegen allodynie)

Tijdens de mondelinge presentatie voegde de deskundige volgende opmerking toe:

Bij topische toediening van NSAID's stelde men een systemische opname vast. Hierdoor valt het voordeel van de mindere ongewenste effecten van de topische toediening weg. De deskundige geeft aan dat hierdoor orale toediening van NSAID's te verkiezen is boven de topische toepassing.

7.3. Wat besluit de jury?

Wat is de plaats van topische toediening van analgetica in de multimodale behandeling van chronische pijnsyndromen?

In eerste instantie vindt de jury het belangrijk op het verschil tussen een topische en een transdermale toepassing te wijzen. Een topische behandeling blijft lokaal en werkt ter plaatse. Er is nauwelijks systemische opname waardoor de systemische ongewenste effecten beperkt blijven.

Met topische analgetica kan een pijnstillend effect bekomen worden, en zij krijgen dan ook een plaats binnen de behandelmodaliteiten door hun beperkte ongewenste effecten.

(Sterke aanbeveling)

Is de doeltreffendheid verschillend naargelang het te behandelen pijntype?

De jury stelt vast dat de bestaande studies, met een lage tot matige kwaliteit van evidentie, een doeltreffendheid aantonen voor bepaalde pijntypes:

- Topische toediening van NSAID's werd enkel onderzocht voor osteoartritis (niet voor andere pijnsyndromen of pijntypes). Er is geen significant verschil in pijnstillend effect in vergelijking met orale NSAID's. *(GRADE C)*
- Topische toediening van DMSO werd enkel onderzocht in geval van osteoartritis. Dit is in contrast met richtlijnen waar het gebruik voornamelijk gesitueerd wordt in het geval van CRPS (complex regional pain syndrome). *(Expert opinion)*

De studies tonen onvoldoende evidentie om het gebruik van DMSO toe te passen bij osteoartritis. De jury sluit zich hierbij aan. *(Expert opinion)*



- Topische toediening van capsaiïne en lidocaïne werd enkel onderzocht in neuropathische pijnsyndromen
 - Voor capsaiïne is een pijnstillend effect in verschillende types van neuropathische pijnsyndromen aangetoond, maar voor diabetische polyneuropathie heerst nog wat twijfel gezien resultaten van vroegere studies
 - Voor lidocaïne is er minder wetenschappelijke evidentie omwille van methodologische beperkingen van de uitgevoerde studies en mechanisch beschermend effect van de pleister zelf (o.a. bescherming tegen allodynie)
 - De deskundige toont geen superioriteit van lidocaïne ten opzichte van capsaiïne aan. Nochtans stelt hij het gebruik van lidocaïne als eerstelijnsbehandeling voor omdat het gebruiksvriendelijk en minder duur is. Als lidocaïne faalt, stelt de deskundige voor om over te schakelen op capsaiïne. De hoge dosering capsaiïne is gereserveerd voor een erkend pijncentrum volgens specifieke modaliteiten. De maximaal te behandelen oppervlakte mag niet meer dan 4 pleisters bedragen. De jury sluit zich hierbij aan. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Ten slotte benadrukt de deskundige de werkzaamheid van de topische behandelingen via het placebo-effect van de applicatie op de pijn en ook het heilzame effect van de koude van de pleister op de huid bij sommige patiënten.

Wat is het veiligheidsprofiel van topische behandelingen ten opzichte van systemische behandelingen?

In het algemeen worden er enerzijds meer lokale ongewenste effecten vastgesteld door de topische behandelingen. Anderzijds worden door de beperkte opname minder systemische ongewenste effecten gezien.

- Capsaiïne: Mogelijke ongewenste effecten zijn roodheid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats. Dit gevoel verdwijnt gewoonlijk na een paar dagen. Er bestaat een risico van neurologische stoornissen op lange termijn. Hoesten, niezen of andere tekenen van irritatie wanneer damp of gedroogd residu van topische preparaten wordt geïnhaleerd. De deskundige beklemtoont de te nemen voorzorgen bij het aanbrengen van capsaiïne: bescherming van de ogen en slijmvliezen en gecontra-indiceerd op gekwetste of bestraalde epidermis.
- Lidocaïne, prilocaïne, tetracaïne:
 - Allergische reacties met de esters (tetracaïne) (en zelden met de amides (lidocaïne, prilocaïne)): vooral lokale reacties; anafylactische reacties zijn zeldzaam.
 - (Pseudo)allergische reacties op bewaarmiddelen zoals parabenen en bisulfieten. Toxiciteit t.h.v. het centrale zenuwstelsel (agitatie, angst, beven, convulsies) gevolgd door cardiovasculaire collaps, bradycardie, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand: bij overdosering. Ook met lokaal aangewende producten kan overdosering optreden.
 - Risico van cornealetsels bij contact met de ogen.
 - Prilocaïne: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij aanbrengen van grote hoeveelheden.

Bij zwangerschap: lokale anesthetica gaan doorheen de placentabarrière, met mogelijkheid van ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene. Lidocaïne werd het best bestudeerd en lijkt veilig; voor de andere lokale anesthetica bestaan zeer weinig gegevens.

- NSAID's topisch:
 - Contra-indicaties: Overgevoeligheid (lokaal of systemisch) t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's. Bij 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.



- Ongewenste effecten:
 - huidirritatie, allergische reacties.
 - Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen (zie Folia juli 2011): frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit. Ook foto-allergie buiten het applicatiegebied is mogelijk.
 - Bij lokale toepassing zijn de systemische ongewenste effecten van NSAID's zeldzaam. Men moet er wel bedacht op zijn dat er nog steeds systemische effecten kunnen optreden bij chronisch gebruik. De jury sluit zich aan bij deze waarschuwing van de deskundige in verband met deze ongewenste effecten, waardoor dezelfde voorzichtigheid geboden is als bij het gebruik van orale NSAID's.

De jury neemt nota van de mededeling van de deskundige dat het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) een grootschalige studie plant teneinde aanbevelingen over het gebruik van supplementen en van topisch gebruik te kunnen geven.



Deel 8. Voedingssupplementen en medicinale cannabis

Juryvragen:

8. Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?

8a. Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

8b. Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?





8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

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.

8.1.2. Wat zeggen de studies?

8.1.2.1. Curcuminoïden versus placebo voor osteoarthritis

Curcuminoids versus placebo for knee osteoarthritis

Bibliography: SR Bannuru 2018, containing: Haroyan 2018, Madhu 2013, Moharamzad 2011, Nakagawa 2014, Panahi 2014.

Additional RCT: Srivastava 2016

De systematische review Bannuru 2018 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 5 RCT's gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleken. De studieduur van de RCT's varieerde van 6 tot 12 weken.

Vier van deze 5 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte.

De bibliografiegroep vond 1 bijkomende RCT met 17 weken follow-up, die curcuma met placebo vergeleek voor osteoarthritis van de knie. Ze werd uit de systematische review 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, onderzocht de bibliografiegroep ook deze studie.

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Er was **geen statistisch significant verschil** in **uitval omwille van ongewenste effecten** tussen curcuminoïden en placebo. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



8.1.2.2. Curcuminoïden versus NSAID's voor osteoarthritis

Curcuminoids versus NSAIDs for knee osteoarthritis

Bibliography: SR Bannuru 2018, containing: Kuptniratsaikul 2009, Kuptniratsaikul 2014, Kizhakkedath 2013

De systematische review Bannuru 2018 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 3 RCT's gevonden die curcuminoïden met NSAID's 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 3 RCT's voldeed niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Eén RCT voldeed niet aan de inclusiecriteria voor duur. Eén RCT was niet geblindeerd. Er werd een atypische posologie van ibuprofen (200 mg 6x/dag) gebruikt als comparator in 1 studie. Deze problemen konden tot bias leiden en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijnverlichting** tussen curcuminoïden en NSAID's. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Behandeling met curcuminoïden leidde tot **minder uitval omwille van ongewenste effecten** vergeleken met behandeling met NSAID's. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

8.1.2.3. Curcuminoïden versus placebo voor pijnlijke diabetische neuropathie

Curcuminoids versus placebo for painful diabetic neuropathy

Bibliography: Asadi 2019

Er werd 1 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn in de voeten** tussen curcuminoïden en placebo. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



8.1.2.4. Glucosamine versus placebo voor osteoarthritis

Glucosamine versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing:

Noack 1994, Hout 1999, Reginster 2001, Pavelka 2002, Braham 2003, McAlindon 2004, Cibere 2004, Usha 2004, Clegg 2006, Herrero-Beaumont 2007, Rozendaal 2008, Giordano 2009, Fransen 2015, Kwok 2014

Additional RCT: Sawitzke 2010

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 osteoarthritis van knie en/of heup.

Er werden 14 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.

Vier RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte of duur). Van de overblijvende RCT's hadden er 3 een onduidelijke randomisatie en 6 een onduidelijke "allocation concealment".

Er werd 1 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

8.1.2.5. Glucosamine versus NSAID's voor osteoarthritis

Glucosamine versus NSAID in osteoarthritis

Bibliography: Towheed 2005, containing: Clegg 2006, Muller-Fassbender 1994, Qiu 1998, Rovati 1997, Lopez Vaz 1982

Additional RCT: Chopra 2013

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 5 RCT's gevonden die glucosamine met een NSAID vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 4 tot 24 weken. Drie RCT's vergeleken glucosamine met ibuprofen, 1 met celecoxib en 1 met piroxicam.

Twee RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte of duur). Van de overblijvende RCT's had 1 een onduidelijke randomisatie en "allocation concealment".



Er werd 1 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

8.1.2.6. Glucosamine versus placebo voor lagerugpijn

Glucosamine versus placebo in low back pain

Bibliography: SR Sodha 2013 containing: RCT Wilkens 2010

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die glucosamine beoordeelden bij volwassenen met chronische lagerugpijn.

Er werden 3 RCT's gevonden. Twee RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 deelnemers per studiegroep). Slechts 1 RCT (Wilkens 2010) voldeed aan de inclusiecriteria.

Deze RCT vergeleek glucosamine met placebo bij 250 patiënten met chronische lagerugpijn. De behandeling duurde 6 maanden en de follow-up 1 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)



8.1.2.7. Chondroïtine versus placebo voor osteoartritis

Chondroïtine versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing: Bucsi 1998, Bourgeois 1998, Uebelhart 1998, Mazieres 2001, Uebelhart 2004, Michel 2005, Clegg 2006, Mazieres 2007, Kahan 2009, Wildi 2011, Zegels 2013, Fransen 2015

Additional RCTs: Sawitzke 2010, Reginster 2017

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 12 RCT's gevonden die chondroïtine met placebo vergeleken. De duur van deze studies varieerde van 12 tot 96 weken.

Drie RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte). Van de overblijvende RCT's hadden 2 een onduidelijke randomisatie en 8 een onduidelijke "allocation concealment".

Er werden 2 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 chondroïtine leidde tot **een grotere pijnverlichting** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

Behandeling met chondroïtine leidde tot **beter functioneren** vergeleken met placebobehandeling. (*GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*)

8.1.2.8. Chondroïtine versus NSAID's voor osteoartritis

Chondroïtine versus celecoxib in osteoarthritis

Bibliography: Singh 2015

Additional RCTs: Pelletier 2016, Reginster 2017

Een systematische review zocht naar RCT's die chondroïtine vergeleken met placebo of een actieve controle (medicatie of supplementen) bij volwassenen met osteoartritis.

Er werden 3 RCT's gevonden die chondroïtine met een actieve controle vergeleken, maar geen enkele voldeed aan de inclusiecriteria.

Er werden 2 aanvullende RCT's gevonden bij het literatuuronderzoek. Beide vergeleken chondroïtine 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen chondroïtine en celecoxib. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

Er was **geen statistisch significant verschil** in **functioneren** tussen chondroïtine en celecoxib. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

8.1.2.9. Glucosamine + chondroïtine versus placebo voor osteoartritis

Glucosamine+ chondroitin versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing: Clegg 2006, Fransen 2015, Lugo 2016, Roman-Blas 2017

Additional RCT: Sawitzke 2010

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 4 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 1 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft 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 B – De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)

8.1.2.10. Glucosamine + chondroïtine versus NSAID's voor osteoarthritis

Chondroïtin sulfate + glucosamine versus celecoxib in osteoarthritis

Bibliography: Singh 2015

Additional RCTs: Hochberg 2016

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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte). De overblijvende 2 RCT's onderzochten niet de vergelijking glucosamine + chondroïtine versus NSAID's, maar vergeleken eerder elke studiegroep met placebo. Zij werden eerder gerapporteerd in het hoofdstuk "Glucosamine + chondroïtine versus placebo".

Er werd 1 aanvullende RCT gevonden bij het 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 het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **pijn** tussen chondroïtine + glucosamine en celecoxib. (GRADE C – De bibliografiegroep heeft 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 C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft 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 C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)



8.1.2.11. Hyaluronzuur voor chronische pijn

De bibliografiegroep vond geen systematische reviews of RCT's die oraal hyaluronzuur beoordeelden voor chronische pijn en die aan de inclusiecriteria voldeden.

Oe 2016 “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 de inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 per studiegroep).

GRADE: onvoldoende evidentie

8.1.2.12. Traumeel voor chronische pijn

De bibliografiegroep vond 1 systematische review (Bao 2014) 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 systematische review die 2 RCT's includeerde die traumeel voor kankerpijn beoordeelden. Ze voldeden niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte <40 per studiegroep).

De bibliografiegroep vond geen RCT's of systematische reviews (die aan de inclusiecriteria voldeden) die traumeel in andere settings beoordeelden.

GRADE: onvoldoende evidentie

8.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI, Martindale 39ste editie)

Zie [hoofdstuk 5.1.3.3.](#):

- [Hyaluronzuur](#)
- [Curcumine](#)
- [Glucosamine](#)
- [Chondroïtine](#)
- [Traumeel](#)



8.2. Wat zegt de deskundige? (Hans en Vanduynhoven 2019) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

8.2.1. Supplementen

8.2.1.1. Inleiding

Glucosamine is een natuurlijk aminosuiker dat in hoge concentraties voorkomt in de structuren van onze gewrichten. Het menselijk lichaam produceert glucosamine-6-fosfaat en gebruikt dit voor de opbouw van het kraakbeen. Het stimuleert de vorming en herstel van gewrichtskraakbeen. Het kraakbeen bestaat grotendeels uit een soort gel van water, collageen, eiwitten en lange ketens van aan elkaar gekoppelde suikermoleculen, de zogenaamde glycosamineglycanen (GAG's) en de proteoglycanen. Omdat glucosamine een bouwsteen of precursor is van die GAG's, wordt verondersteld dat toediening van glucosamine zou kunnen helpen bij het herstel van kraakbeen en de behandeling van gewrichtsslijtage (artrose). De glucosamine die als voedingssupplement wordt gebruikt is bereid uit de karkassen van schaaldieren (!!) en aan de hand van een genetisch gemanipuleerde schimmel, *Aspergillus niger*.

Chondroïtine daarentegen is een polysaccharide dat van nature voorkomt in verschillende typen bindweefsel, zoals kraakbeen, bot, huid, pezen, en ligamenten. De proteoglycanen in het kraakbeen bestaan voor een groot deel uit chondroïtinesulfaat. Het speelt ook een rol bij het binden van de GAG's aan collageenvezels. De stevigheid van het kraakbeen wordt daar mede door bepaald. Toediening van extra chondroïtine zou de aanmaak van proteoglycaan in het kraakbeen stimuleren en de afbraak van het kraakbeen remmen. Chondroïtine wordt vooral uit kraakbeen van runderen en kalveren verkregen.

Omdat glucosamine en chondroïtine in België niet als geneesmiddel zijn geregistreerd (in Nederland zijn enkel merken glucosamine geregistreerd als geneesmiddel tegen artrose van de knie), bestaat er geen controle op de precieze samenstelling van de preparaten die in de handel worden aangeboden. Glucosamine is verkrijgbaar in drie vormen:

- glucosaminesulfaat
- glucosaminehydrochloride
- n-acetyl glucosamine

Hiervan is glucosaminesulfaat de enige vorm waarvan enig effect zou aangetoond zijn (zie verder). Let bij de aanschaf van het glucosamine-preparaat vooral op de aanwezige hoeveelheid glucosamine(sulfaat). De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 1.500 mg (of 2.000 mg als het gaat om glucosaminesulfaat, omdat dit slechts 75% glucosamine bevat). Preparaten waaraan stoffen (zoals mangaan, boswellia-extract, selenium, vitamine B, C of omega-3-vetzuren) zijn toegevoegd, maken het middel alleen duurder, niet beter. Er bestaan geen aanwijzingen dat glucosamine in de vorm van een inspuiting beter zou werken dan in tabletvorm.

Chondroïtine wordt nauwelijks als enkelvoudig preparaat in de handel gebracht, maar is bijna altijd gecombineerd met glucosamine. Voor chondroïtine wordt meestal een dosis van 1200 mg per dag aanbevolen. Het is echter niet aangetoond dat de combinatie glucosaminesulfaat met chondroïtine meer effect heeft dan glucosaminesulfaat alleen.



Het gebruik van glucosamine **wordt overigens sterk afgeraden:**

- Voor mensen met een allergie voor schaaldieren vermits de glucosamine kan bereid zijn uit schaaldieren. Er zijn ook vegetarische glucosaminetabletten op de markt die uit een schimmel worden bereid.
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Voor kinderen beneden 18 jaar.
- Voor diabetici: glucosamine zou een invloed kunnen hebben op het bloedsuikergehalte en vermindert mogelijk de werking van insuline.
- Voor mensen met bloedstollingsproblemen of die een anti-bloedstollingsmiddel nemen.
- Bij een verminderde nierfunctie en een kaliumbeperkt dieet.
- Wanneer u antibiotica moet nemen: Glucosamine kan de werking van enkele antibiotica, zoals penicilline, negatief beïnvloeden.

Hyaluronan (volgens de oudere nomenclatuur ook **hyaluronzuur** of **hyaluronaat** genoemd) is een glycosaminoglycaan dat veelvuldig in bindweefsel, epitheelweefsel en zenuwweefsel voorkomt. Het is één van de belangrijkste componenten van de extracellulaire matrix, en draagt in belangrijke mate bij aan de celproliferatie en -migratie en is wellicht ook betrokken bij de progressie van sommige tumoren.

Hyaluronan is een macromoleculaire keten van disachariden, die op hun beurt weer uit ieder twee glucosederivaten bestaan: D-glucuronzuur en N-Acetyl-D-glucosamine. Beide verschillen van β -D-Glucose slechts door substitutie aan het zesde dan wel aan het tweede koolstofatoom. In het disacharide wordt glucuronzuur $\beta(1\rightarrow3)$ aan het N-acetylglucosamine verbonden, dat weer met het volgende glucuronzuur in de polymeerketen $\beta(1\rightarrow4)$ verbonden is. Een keten bestaat uit 250 - 50.000 disacharide-eenheden. In neutrale waterige oplossing bouwen zich waterstofbruggen, hoofdzakelijk met de carboxyl- en n-acetylgroepen.

In tegenstelling tot alle andere glycosaminoglycanen wordt hyaluronan niet in het endoplasmatisch reticulum of golgiapparaat aangemaakt, maar door integrale membraanproteïnen. Van deze *hyaluronansynthetases* hebben gewervelde dieren drie typen: HAS1, HAS2, en HAS3. Binnenin de cel hangen deze enzymen steeds nieuwe monosacharide-bouwstenen (glucuronzuur en N-acetylglucosamine) aan de keten, die zo steeds langer wordt en door de membraan heen de cel uit groeit. Hyaluronan wordt afgebroken door zogenoemde hyaluronidase-enzymen, verschillende daarvan zijn tumor-onderdrukkers. De afbraakproducten van hyaluronan, de oligosacharides en hyalronan met een laag molecuulgewicht, hebben pro-angiogene eigenschappen.

Sinds ongeveer 1990 worden hyaluronanpreparaten in zieke gewrichten gespoten. In 2003 is dit gebruik ook toegestaan door de Amerikaanse Food and Drug Administration. De werkzaamheid is wisselend. Van tevoren is het resultaat nauwelijks te voorspellen. Soms komt het tot dramatische allergische reacties met zware gewrichtspijnen. De allergische reacties zijn in verband te brengen met het feit dat hyaluronanproducten vroeger uit hanenkammen geproduceerd werden, die daardoor sporen van kippenproteïnen bevatten. Sinds hyaluronanproducten met behulp van biotechnologie gemaakt worden, treden allergische reacties nauwelijks meer op.

Neussprays tegen verkoudheid bevatten soms hyaluronan, om uitdroging van het neusslijmvlies te voorkomen. Ook in oogdruppels ter behandeling van droge ogen, wordt hyaluronan gebruikt. De visco-elastische eigenschap van hyaluronan zorgt voor een stabiele en lang aanhoudende tranenfilm, zonder vermindering van het gezichtsvermogen. Bij sommige vormen van kanker correleren de hyaluronan-niveaus met een slechte prognose. Hyaluronan wordt zodoende vaak gebruikt als tumormarker voor prostaat- en borstkanker. Het kan ook worden gebruikt om de progressie van de ziekte te volgen.

Voor de behandeling van een tandvleesontsteking en parodontitis wordt eveneens hyaluronan gebruikt.



Traumeel (Tr14) is een homeopathisch geneesmiddel zonder specifieke therapeutische indicatie. De toepassing van traumeel is uitsluitend gebaseerd op de homeopathie. Traumeel bestaat uit een combinatie van 12 plantaardige en 2 minerale bestanddelen. In ons land zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar, waaronder tabletten, gel, crème en druppels. Het exacte werkingsmechanisme van traumeel is vooralsnog onbekend. Verschillende cellulaire en biochemische werkingsmechanismen lijken beïnvloed te worden door de ingrediënten van traumeel. In ieder geval lijkt de werking van traumeel niet te berusten op een inhibitie van cyclo-oxygenase of lipoxy-genase enzymen, zoals dit het geval is bij de NSAID's. In tegenstelling hiermee lijkt het werkingsmechanisme van traumeel te berusten op een vrijzetting van zuurstofradicalen door geactiveerde neutrofielen gecombineerd met een inhibitie van de vrijzetting van inflammatoire mediators (mogelijks interleukine-1 vanuit geactiveerde macrofagen) en neuropeptiden.

Curcuma, een kruid dat al lang bekend staat om zijn eventuele geneeskrachtige eigenschappen, heeft belangstelling gekregen van zowel de medische/wetenschappelijke wereld als van culinaire liefhebbers, omdat het de belangrijkste bron is van de polyfenol **curcumine**. Het helpt bij het controleren van oxidatieve en inflammatoire aandoeningen, metabool syndroom, artritis, angst en hyperlipidemie. Het zou ook belang kunnen hebben bij de controle van door inspanning veroorzaakte ontstekingen en spierpijn, waardoor het herstel en de prestaties bij actieve mensen worden verbeterd. De meeste van deze voordelen zouden kunnen worden toegeschreven aan de antioxiderende en ontstekingsremmende effecten. Het innemen van curcumine op zichzelf leidt niet tot de bijbehorende gezondheidsvoordelen vanwege de *slechte biologische beschikbaarheid*, die voornamelijk lijkt te wijten te zijn aan slechte absorptie, snel metabolisme en snelle eliminatie. Er zijn verschillende componenten die de biologische beschikbaarheid kunnen verhogen. Piperine is bijvoorbeeld het belangrijkste actieve bestanddeel van zwarte peper en, in combinatie met een curcumine, is aangetoond dat het de biologische beschikbaarheid met maar liefst 2.000% verhoogt.

8.2.1.2. Bespreking **beschikbare wetenschappelijke evidentie (op basis van literatuurstudie)**

Bannuru (2018) onderzocht de beschikbare studies die oraal toegediende **curcuminoïden** of andere formuleringen vergeleken met ofwel placebo ofwel NSAID's bij personen met osteoartritis van de knie.

- Hierbij werden 5 RCT's gevonden die curcuminoïden met placebo vergeleken. De studieduur varieerde hierbij van 6 tot 12 weken. 4/5 RCT's waren zeer klein en voldeden dus niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Samenvattend kan men stellen dat op basis van deze studies curcuminoïden leiden tot een groter analgetisch effect in vergelijking met placebo. Er bestaat echter een lage kwaliteit van evidentie omwille van de belangrijke methodologische beperkingen. Curcuminoïden resulteren ook in een beter functioneren in vergelijking met placebo (matige kwaliteit van evidentie). En er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor wat betreft uitval uit de studies omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo (maar ook dit heeft een lage kwaliteit van evidentie).
- Als we de curcuminoïden vergelijken versus NSAID's in de behandeling van osteoartritis zien we toch wel wat methodologische beperkingen in de 3 RCT's die hiervoor weerhouden werden, zoals een RCT die niet geblindeerd was of een andere waar een zeer atypische dosering van ibuprofen werd toegepast (200 mg 6x per dag!). Eén studie vergeleek curcuminoïden met celecoxib, 2 andere RCT's vergeleken met ibuprofen. Uit alle studies bleek overigens dat er géén statistisch significant verschil bestond in analgesie tussen de curcuminoïden en de NSAID's. (Echter: zeer lage kwaliteit van evidentie). GRADE-evaluatie toont overigens een zeer lage kwaliteit van de beschikbare evidentie. Behandeling met curcuminoïden leidde tot minder uitval



omwille van ongewenste effecten vergeleken met een behandeling met ibuprofen of celecoxib (zeer lage kwaliteit van evidentie).

Curcuminoïden werden ook onderzocht in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie (1 RCT met een behandelduur van 8 weken). Er werd echter géén statistisch significant verschil in pijn ter hoogte van de voeten vastgesteld, met trouwens heel wat methodologische beperkingen in deze studie zoals kleine steekproefgrootte, onevenwichtige drop-out tussen groepen en mogelijke selectieve rapportering voor de eindpunten. Er is derhalve sprake van een zeer lage kwaliteit van evidentie.

Een zeer recente publicatie (niet opgenomen in literatuuroverzicht) onderzocht de toepassing van een bio-geoptimaliseerd curcuma longa extract in de behandeling van osteoartritis van de knie. Deze dubbel-blinde multicenter gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie toonde aan dat gebruik van dit preparaat resulteerde in een snelle en significante pijnstilling. Dit lijkt voornamelijk het gevolg te zijn van een veel betere biologische beschikbaarheid. In andere (vroegere) preparaties wordt een mogelijk klinisch effect negatief beïnvloed door de zeer lage biologische beschikbaarheid.

Als we vervolgens kijken naar **glucosamine** in de behandeling van osteoartritis (versus placebo) dan kunnen we een recente systematische review en meta-analyse gebruiken van Zhu (2018).

- 14 studies werden gevonden die glucosamine met placebo vergelijken. De duur verschilde enorm, gaande van 4 tot maar liefst 144 weken met een studieduur van 12 of 24 weken voor de meeste studies. Ook hier worden toch wel wat methodologische beperkingen weerhouden, met onduidelijke randomisatie in 3 studies, en onduidelijke ‘allocation concealment’ in 6 andere studies. Bovendien voldeden 4 studies niet aan de gestelde inclusiecriteria (van steekproefgrootte of duur). Een aanvullende studie onderzocht glucosamine versus placebo in een follow-up van 2 jaar. Er was echter ook daar een hoog risico op bias door een aantal methodologische problemen zoals onduidelijke randomisatie en zeer hoge uitval van maar liefst 53%. De meta-analyse toonde geen statistisch significant verschil in pijnstilling tussen glucosamine en placebo (lage kwaliteit van evidentie). Evenmin een statistisch significant verschil in functioneren tussen glucosamine en placebo (matige kwaliteit van evidentie) én geen significant verschil in ongewenste effecten tussen glucosamine en placebo (matige kwaliteit van evidentie).
- Wanneer glucosamine vergeleken wordt met NSAID's in de behandeling van osteoartritis dan vinden we een systematische review en meta-analyse waarin 5 RCT's opgenomen werden (3 vergelijkingen met ibuprofen, 1 met celecoxib en 1 met piroxicam). De duur van de studies varieerde van 4 tot 24 weken. Bij 3 RCT's kunnen toch belangrijke methodologische beperkingen geformuleerd worden, van steekproefgrootte, duur tot onduidelijke randomisatie. Uiteindelijk kan men stellen dat er geen statistisch significant verschil in pijnstilling werd gevonden tussen glucosamine en NSAID's (lage kwaliteit van evidentie). Behandeling met glucosamine leidde tot minder patiënten die ongewenste effecten rapporteerden (matige kwaliteit van evidentie) en leidde tot minder uitval omwille van ongewenste effecten (lage kwaliteit van evidentie).

Glucosamine werd ook onderzocht voor de lage rugpijn. Voor de vergelijking met placebo vinden we eigenlijk maar 1 RCT die voldoet aan de inclusiecriteria. In deze studie werden 250 patiënten met chronische lage rugpijn gedurende 6 maanden behandeld (glucosamine of placebo) met vervolgens een follow-up van 12 maanden. De resultaten na 6 maanden en 12 maanden waren consistent en vertoonden geen statistisch significant verschil voor pijn, levenskwaliteit en ongewenste effecten (matige kwaliteit van evidentie).

Chondroïtine werd vergeleken met NSAID's in de behandeling van osteoartritis. De (weliswaar schaarse) beschikbare evidentie toonde geen statistisch significant verschil in analgesie tussen



chondroïtine en celecoxib, geen verschil in functioneren, noch in levenskwaliteit, ongewenste effecten of studie-uitval (allemaal een lage kwaliteit van evidentie).

Klinisch relevant is wel om te kijken naar het eventueel klinisch effect van de combinatie van chondroïtine en glucosamine. Hiervoor kijken we naar een systematische review en meta-analyse uit 2018 bestaande uit 4 RCT's waarin de combinatie met placebo vergeleken werd. Er kan nog 1 bijkomende RCT weerhouden worden (met een follow-up van 24 maanden) maar met een hoog risico op bias. De resultaten toonden echter geen statistisch significant verschil aan tussen de combinatie en placebo voor pijnstilling, functioneren en ongewenste effecten (lage tot matige kwaliteit van evidentie). Als we de combinatie van glucosamine en chondroïtine vergelijken met NSAID's in de behandeling van osteoartritis dan vinden we een systematische review waarin 4 studies opgenomen werden. De geïnccludeerde studies blijken echter ofwel niet de combinatie te onderzoeken ofwel niet te voldoen aan de inclusiecriteria. Een aanvullende RCT vergeleek de combinatie met celecoxib in een follow-up van 6 maanden. Ook hier duiden de resultaten op afwezigheid van enig statistisch significant verschil (analgesie, functioneren, levenskwaliteit, ongewenste effecten) met bovendien een zeer lage tot lage kwaliteit van evidentie.

Overige supplementen

Als men kijkt naar **hyaluronzuur** voor chronische pijn dan worden er geen systematische reviews of RCT's gevonden die oraal hyaluronzuur bestudeerden voor chronische pijn (en die voldoen aan de gestelde inclusiecriteria). Er dient derhalve gesteld te worden dat er onvoldoende evidentie bestaat voor de toepassing van (oraal) hyaluronzuur in de behandeling van chronische pijn.

Er werd in de literatuurstudie maar één systematische review gevonden die zocht naar bewijs rond de toepassing van **traumeel** in de behandeling van chronische pijn. De 2 studies die hierin gevonden werden voldoen echter niet aan de gestelde inclusiecriteria (zeer kleine studiegroep). Ook voor traumeel dient derhalve gesteld te worden dat er onvoldoende evidentie bestaat op dit ogenblik.

Veiligheidsprofiel (andere bronnen: BCFI, Martindale 39^{ste} editie)

Over hyaluronzuur werden geen gegevens gevonden over de orale preparaten. Evenmin over curcumine niettegenstaande daaromtrent optreden van schildklierdisfunctie werd gerapporteerd bij varkens. Geen gegevens over chondroïtine of traumeel in de beschikbare bronnen. Betreffende glucosamine stellen zich toch enkele belangrijke veiligheidsaspecten.

8.2.1.3. Besluit van de deskundige over supplementen

Op basis van de literatuurgegevens kunnen volgende antwoorden geformuleerd worden op de vragen die gesteld werden door de jury met betrekking tot de toepassing van supplementen in de behandeling van chronische pijn.

Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?

- de wetenschappelijke evidentie toont dat er geen wetenschappelijk bewijs bestaat voor de toepassing van hyaluronzuur of traumeel in de behandeling van chronische pijn
- voor glucosamine en chondroïtine is er wel wetenschappelijke evidentie voor enig analgetisch effect, verbetering van functioneren maar dit alles vertoont een lage tot maximaal matige evidentie. Voor de combinaties van chondroïtine en glucosamine bestaat er geen bewijs van een toegevoegde waarde of synergistisch effect
- voor glucosamine moet men toch oppassen voor eventuele allergische reacties



Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

- Voor geen van de onderzochte supplementen is er bewijs dat er sprake is van een significant gunstiger analgetisch effect in bepaalde pijntypes. De bulk van de evidentie (indien beschikbaar) situeert zich op het vlak van osteoartritis (knie) waarbij er dus sprake is van somatische pijnklachten.

Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

- Ook hier is er sprake van lage tot matige wetenschappelijke evidentie maar in vergelijking met o.a. NSAID's vertonen deze supplementen een gunstig neveneffectenprofiel. Voor glucosamine dient men wel beducht te zijn voor eventuele allergische reacties.

8.2.2. Medicinale cannabis, in het bijzonder cannabidiol (CBD)

8.2.2.1. Inleiding

Naar aanleiding van het feit dat het FAGG op 9 augustus 2019 de introductie van cannabidiol (CBD) in België heeft goedgekeurd en dit gebeurde na het beëindigen van het literatuuronderzoek over het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica voor de behandeling van chronische pijn, denken we dat wat duiding hieromtrent op zijn plaats is, omdat er veel vraag is naar en misverstanden bestaan over de vermeende pijnstillende werking van CBD.

Vooreerst moet een duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen cannabis doorgaans voor recreatief gebruik en medicinale cannabis m.a.w. de cannabinoïden. Het eerste komt in deze uiteenzetting niet aan bod.

8.2.2.2. Cannabinoïden en het endocannabinoïde systeem

De voornaamste cannabinoïden zijn het psycho-actieve Δ^9 -tetrahydrocannabinol en het niet psycho-actieve cannabidiol. Op basis van hun afkomst, worden cannabinoïden ingedeeld in 3 categorieën: fytocannabinoïden (van plantaardige oorsprong), endocannabinoïden (aanwezig endogeen in menselijke of dierlijke weefsels) en synthetische cannabinoïden

8.2.2.2.1. Fytocannabinoïden

THC en CBD, de voornaamste fytocannabinoïden hebben een gemeenschappelijke precursor. De verhouding van THCA synthase en CBDA synthase bepaalt of een plant al of niet veel THC of CBD aanmaakt uit de voorhanden zijnde beschikbare hoeveelheid CBGA (cannabigerolic acid). Die verhouding is genetisch bepaald. THC, een sterk lipofiele en psychotrope stof activeert voornamelijk de CB1 receptor. Het beïnvloedt pathofysiologische processen en heeft antinociceptieve eigenschappen. CBD heeft een lage affiniteit voor de CB1 en CB2 receptoren en heeft GEEN psychotrope activiteit.

8.2.2.2.2. Endocannabinoïden

Er zijn voornamelijk twee endocannabinoïden gevonden die een belangrijke rol spelen in het endocannabinoïde systeem. Anandamide gevonden in de hersenen van het varken. Een tweede werd gevonden in de darmen van een hond en heeft de wetenschappelijke naam arachidonoylglycerol of



afgekort 2-AG gekregen. Deze moleculen hebben een verschillende chemische structuur t.o.v. de plant-cannabinoïden. Ze worden enkel ter plaatse op aanvraag geproduceerd en vrijgegeven wanneer het nodig is. Daarna worden ze weer vlug door specifieke enzymen afgebroken. Deze endocannabinoïden zijn zeer vetoplosbare moleculen. Een vergelijking met onze enkefalines en endorfines kan hier wel gemaakt worden.

8.2.2.2.3. Synthetische cannabinoïden

In de medische praktijk wordt behalve cannabis en cannabisextract soms ook gebruik gemaakt van zuivere dronabinol, verkocht in sommige landen als palliatief geneesmiddel onder de naam Marinol®. Volgens veel patiënten werkt dit farmacon echter minder goed dan cannabis.

8.2.2.2.4. Het endocannabinoïde systeem (ECS)

Het ECS is een complex endogeen communicatiesysteem tussen cellen. Het is samengesteld uit endocannabinoïde receptoren, hun liganden of endogene (lichaamseigen) cannabinoïden en eiwitten die betrokken zijn bij het metabolisme en bij het transport van deze endocannabinoïden. Het speelt een belangrijke beschermende rol en is van vitaal belang in het in evenwicht houden van de homeostase. Endocannabinoïden zijn neuroprotectief en beschermen tegen verschillende soorten van cellulaire stress of stressoren. Het ECS kan worden gedefinieerd als een systeem van regulering en actieve modulering op tenminste die niveaus: mentaal, neurologisch en immunologisch.

8.2.2.2.5. Cannabinoïde receptoren

Cannabinoïde receptoren komen vooral voor in het centrale zenuwstelsel. De CB1 receptor is uitgesproken aanwezig in de regio's die verantwoordelijk zijn voor de motorische coördinatie en beweging. Eveneens in de regio's verantwoordelijk voor aandacht, complexe cognitieve functies, voor leren, geheugen en emoties, alsook in de zones verantwoordelijk voor pijnregulering. De CB2 receptoren zijn voornamelijk aanwezig in immuungerelateerde cellen, waaronder leukocyten, milt en tonsillen, in het beenmerg alsook in de pancreas. De uitgebreide werking van het ECS heeft eveneens te maken met de synergetische werking op de vanilloïd-receptoren (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5 en TRPV6). Ze situeren zich zowel in het centrale als perifere zenuwstelsel.

8.2.2.3. Farmacologie

Cannabinoïden, vooral THC hebben een antinociceptief effect door hun activiteit ter hoogte van twee verschillende receptoren: CB-1 receptor, vooral aanwezig in het centraal en perifeer zenuwstelsel en de CB-2 receptor aanwezig in de immuuncellen, zoals lymfocyten en neutrofiële granulocyten, evenals in ontstekingscellen in het centraal zenuwstelsel.

Cannabidiol (CBD) is een niet psychoactief cannabinoïde dat voorkomt in cannabis. Het werkingsmechanisme is volstrekt onafhankelijk van de cannabinoïdereceptoren. Sommige onderzoeken hebben aangetoond dat CBD sommige van de effecten van THC kan verminderen of tegenwerken. Het mechanisme hiervoor is onduidelijk, sommige suggereren dat het een zwakke CB1-antagonist kan zijn. CBD kan ook interageren met het endocannabinoïdensysteem via indirecte mechanismen zoals versterkte werking van het endogene cannabinoïde ligand anandamide.

Sommige studies maken gewag van hyperalgesie bij het gebruik in acute pijn.

Bij relatief veel CBD ten opzichte van THC zou CBD het effect van THC verminderen, bij ongeveer gelijke hoeveelheden heeft CBD juist een versterkend effect op THC.



Cannabinoïden zouden zich eveneens binden aan hogervermelde receptoren zoals TRPV1. De Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 (TRPV1) receptor is aanwezig op sensorische neuronen en reageert op nociceptieve stimuli, maar is echter ook aanwezig in de hersenen waar het zich bindt aan anandamide. Anandamide is een neurotransmitter, die een rol speelt bij nociceptie, depressie, geheugen, vruchtbaarheid en het tot stand komen van het hongergevoel.

8.2.2.4. Klinische praktijk rond het “medicinaal” gebruik

8.2.2.4.1. Algemeen

Om een aantal redenen is het niet eenvoudig om gerandomiseerd onderzoek met cannabis of cannabinoïden uit te voeren en de resultaten van de studies adequaat te beoordelen:

Cannabis is een complex medicinale plant. Het is een mix van verschillende werkzame bestanddelen die mekaar beïnvloeden, zoals CBD, THC en de terpenen.

Hierdoor is de werking als plant verschillend van en soms beter dan van een geïsoleerd cannabinoïd

Individuele reactie van de patiënt

Er is geen DDD (defined daily dose) zoals met klassieke medicaties

Verschillende toepassingsvormen: verdampen, olie, thee

Uit 5 meta-analyses en 1 Cochrane review uitgevoerd met verschillende vormen van cannabis bij in totaal een grote groep duizenden heterogene pijnpatiënten kon men slechts een matige tot meestal niet significante reductie van de pijn aantonen. Er is dus geen “Evidence Based Medicine” met cannabis of cannabinoïden bij de behandeling van chronische (neuropathische) pijn.

Belangrijk safety aspect vooral bij kinderen en adolescenten:

Experimenteel onderzoek bij gezonde mensen heeft aangetoond dat cannabis en zijn belangrijkste psychoactieve component, de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), voorbijgaande, dosisafhankelijke, psychotische symptomen en cognitieve effecten kan veroorzaken, die kunnen worden verzacht door cannabidiol (CBD). Het endocannabinoïde systeem speelt een belangrijke rol in de rijping van de hersenen. De overactivering ervan door CB1R-agonisten (bijv. THC) tijdens de adolescentie, en de resulterende veranderingen in neuroplasticiteit, kunnen de rijping van de hersenen beïnvloeden. Hierdoor kunnen blijvende afwijkingen van bepaalde hersenstructuren ontstaan.

Het enige officieel geregistreerde geneesmiddel op basis van een samenstelling van cannabinoïden (THC en CBD) is Sativex (nabiximols). Sativex, ontwikkeld door GW Pharmaceuticals, is een spray voor oromucosaal gebruik, op basis van twee cannabisextracten. Elke 100 microliter verstuiving bevat 2,7 mg THC (tetrahydrocannabinol) en 2,5 mg CBD (cannabidiol). Het is enkel geregistreerd voor de behandeling van (neuropathische) pijn bij MS-patiënten.

Verder onderzoek met combinaties van THC/CBD in een optimale verhouding zou nuttig kunnen zijn.



8.2.2.4.2. Focus op CBD

Standpunt van de EFIC verschenen in de European Journal of Pain 2018.

De sterke vraag van burgers en patiënten heeft geleid tot het besluit om cannabisproducten voor medisch gebruik in sommige Europese landen toe te staan, ondanks het gebrek aan degelijk klinisch bewijs. Er is een grote kloof tussen de publieke perceptie van de effectiviteit en de veiligheid van cannabis voor medisch gebruik en het standpunt van de medisch (academische) wereld. Grootschalige onderzoeken met adequate patiëntenaantallen en behandelingsperioden van minimaal 12 weken zijn nodig om te voldoen aan de huidige normen van het Europees Medisch Agentschap (EMA) voor de goedkeuring van een medicijn.

Het FAGG heeft recentelijk (9 augustus 2019) de introductie van cannabidiol (CBD) poeder geproduceerd door de firma Fagron goedgekeurd. Cannabidiol is het enige cannabinoïd dat in België door artsen officieel mag worden voorgeschreven en via de apotheker aan de patiënt kan afgeleverd worden. Dit poeder kan door de apotheker in een bepaalde galenische vorm bereid worden. Meestal wordt de voorkeur gegeven aan de olievorm. Dit laat een flexibele titratie van de dosis toe. Omwille van omslachtige extractie procedures is de kostprijs van CBD-poeder vrij hoog (100 €/gram) en wordt niet terugbetaald. De dagdosis wordt door APB geraamd tussen 350-1.500 mg. Het FAGG legt strenge normen op wat betreft de aanwezigheid van tetrahydrocannabinol (THC), zijnde het psycho-actief bestanddeel van cannabis. Een concentratie van <math><1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}</math> is slechts toegelaten.

Uit literatuuronderzoek blijkt dat er momenteel met CBD geen “randomized clinical trials” beschikbaar zijn in de behandeling van chronisch neuropathische pijn. Er is dus geen “Evidence Based Medicine”!

Uiteindelijk is epilepsie de enige officiële geregistreerde indicatie voor CBD. Uit de studies uitgevoerd bij epilepsiepatiënten blijkt CBD geen belangrijke nevenwerkingen te hebben. Wel moet aandacht geschonken worden aan de leverfunctie (transaminases), vooral bij hoge doseringen van >1.400 mg/dag en eventuele druginteracties via de werking van CYP 450. Evenmin is er melding gemaakt van fysieke afhankelijkheid of toxiciteit.

Cannabidiol is het actieve bestanddeel van Epidiolex. Dit geneesmiddel is ontwikkeld door GW Pharmaceuticals voor de behandeling van resistente epilepsie met name bij het Lennox-Gastaut en Dravet syndroom voor kinderen ouder dan twee jaar, die op de klassieke anti-epileptica onvoldoende klinisch resultaat hebben. Epidiolex wordt dan als “add-on” medicatie gebruikt.

8.2.2.5. Besluit van de deskundige over CBD

CBD is actueel een intensief onderzochte molecule in preklinische fase in verschillende therapeutische domeinen maar helaas wordt dit voorlopig nog niet vertaald in klinische evidentie. Dit resulteert dan ook in de volgende antwoorden op de door de jury gestelde vragen.

Wat is de plaats van medicinale cannabis cq cannabidiol in de multimodale behandeling van chronische pijn?

- Cannabidiol heeft geen plaats in de behandeling van chronische pijn, ook niet als add on therapeutisch middel.

Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

- Neen. Er wordt verder gezocht bij neuropathische pijn vooral in combinatie met THC.

Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

- Bij hogere dosissen CBD (bij epilepsie) zijn transaminases stijgingen en sedatie waargenomen. Men moet bedacht zijn voor mogelijke drug interactie via CYP450.



8.3. Wat besluit de jury?

Wat is de plaats van voedingssupplementen (curcumine, chondroïtine, hyaluronzuur e.a.) in de multimodale behandeling van chronische pijn?

In overeenstemming met de deskundige komt de jury, op basis van de literatuurgegevens, tot het besluit dat er

- Tot op heden geen wetenschappelijke evidentie is voor een (per-orale) toepassing van hyaluronzuur of traumeel in de behandeling van chronische pijn.
- Voor glucosamine en chondroïtine wel een lage tot (maximaal) matige wetenschappelijke evidentie is voor enig analgetisch effect en verbetering van functioneren.
- Voor een combinatie chondroïtine/glucosamine geen bewijs van toegevoegde waarde of synergistisch effect bestaat. Voor glucosamine bestaat er een groot risico op kruisallergie met schaaldieren.
- De biologische beschikbaarheid van curcuma is laag. Er zijn dus zeer hoge doses nodig om een effect waar te nemen (volgens het antwoord dat de deskundige gaf op de tijdens de conferentie gestelde vraag, neemt de biologische beschikbaarheid toe als curcuma met zwarte peper of olie wordt gecombineerd). Curcuma heeft een tamelijk goed veiligheidsprofiel. De vraag rijst echter of het geen potentieel gevaarlijke geneesmiddeleninteracties uitlokt. De deskundige benadrukt de nood aan meer diepgaand onderzoek hieromtrent. In het geval van curcuma kan men het enkele weken uitproberen, met name bij artrose of als er sprake is van NSAID-intolerantie. De dosis waarvan de werkzaamheid in studies werd aangetoond, bedraagt 2 g curcumine/dag. (*Expert opinion*) De jury volgt het oordeel van de deskundige.

Gezien het ontbreken van overtuigende wetenschappelijke evidentie, van voldoende gegevens over veiligheid en geneesmiddeleninteracties en aan diepgaand onderzoek ernaar, kan de jury het systematisch gebruik van deze voedingssupplementen niet aanbevelen (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury besluit eveneens dat **cannabidiol** geen plaats heeft in de behandeling van chronische pijn, ook niet als add-on therapeutisch middel.

De publieke perceptie is verschillend en patiënten zijn een sterk vragende partij voor het gebruik van cannabidiol voor de behandeling van pijn. Zo stelde bijvoorbeeld de EFIC (European Pain Federation) voor om cannabidiol in aanmerking te nemen voor de behandeling van neuropathische pijn.

Sativex® is in België enkel erkend voor de behandeling van spasticiteit bij personen met multiple sclerose.

Met de huidige kennis van zaken en rekening houdend met het wettelijk kader kan de jury het gebruik van cannabinoïde voor de behandeling van chronische pijn niet aanbevelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bestaat er evidentie rond een verschillende doeltreffendheid naargelang het pijntype?

De jury stelt, samen met de deskundige, vast dat

- Voor geen van de onderzochte supplementen er bewijs is dat er sprake is van een significant gunstiger analgetisch effect in bepaalde pijntypes.
- De bulk van de evidentie (indien beschikbaar) zich situeert op het vlak van osteoartritis (knie) waarbij er dus sprake is van somatische pijnklachten.
- Er wordt verder gezocht bij neuropathische pijn vooral in combinatie met THC.



De jury komt dan ook tot het besluit dat er geen evidentie bestaat rond een verschil in doeltreffendheid naargelang het pijntype.

Wat zijn de ongewenste effecten bij langdurig gebruik in het kader van chronische pijn?

De jury stelt samen met de deskundige vast dat, weliswaar met lage tot matige wetenschappelijke evidentie, in vergelijking met o.a. NSAID's deze supplementen een gunstig ongewenste effectenprofiel vertonen.

Voor glucosamine moet men wel beducht zijn voor eventuele allergische reacties.

Bij hogere dosissen CBD zijn transaminasen stijgingen en sedatie waargenomen. Men moet bedacht zijn voor mogelijke drug interactie via CYP450.

Bij gebruik van voedingssupplementen bestaat er ook een risico op 'geneesmiddelen'interacties. Om die redenen meent de jury dat ook deze producten best opgenomen worden in patiëntendossiers.



Deel 9. Niet-opioïde analgetica op voorschrift, vrije verkoop en magistrale bereidingen

Juryvragen:

- 9a. Is er een plaats voor paracetamol en NSAID's in de vrije verkoop?
- 9b. Is er een plaats voor magistrale bereidingen?
- 9c. Is het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica adequaat?
- 9d. Wat is de plaats van vaste of losse associaties van analgetica in de aanpak van chronische pijn?
- 9e. Welk farmacologisch advies en opvolging moet door de apotheker verstrekt worden aan de patiënten bij aflevering?





9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de literatuurstudie vindt de jury maar één zijdelingse notitie over het OTC-gebruik van NSAID's. Dit antwoord kan gerelateerd worden aan het antwoord op vraag 9a. Is er een plaats voor paracetamol en NSAID's in de vrije verkoop?

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.

9.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over klinische studies, die nuttig kunnen zijn bij het beantwoorden van deze vraag.

9.2. Wat zegt de deskundige? (Chaspierre 2019)

(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

9.2.1. Is er bij de vrij verkrijgbare geneesmiddelen plaats voor paracetamol en NSAID's?

Paracetamol en NSAID's zijn de geneesmiddelen die, in het kader van zelfmedicatie, het meest worden gebruikt als pijnstillende of koortswerende middelen, bij volwassenen en bij kinderen.

9.2.1.1. Situatie in België

De volgende analgetica zijn vrij verkrijgbaar in België:

- **Paracetamol**

Bereidingen die 10,05 g paracetamol of minder per verpakking bevatten, zijn vrij verkrijgbaar in de apotheek.

Bijv. 20 tabletten van 500 mg of 10 tabletten van 1 g.

Bereidingen die meer dan 10,05 g paracetamol per verpakking bevatten kunnen enkel op schriftelijke aanvraag van de patiënt of op medisch voorschrift worden afgeleverd (Besluit van de Regent van 6 februari 1946 houdende reglement op het bewaren en het verkopen van giftstoffen). Dit Besluit bevat lijsten van stoffen waarvoor de maximale doses per inname en per dag worden opgegeven. Paracetamol behoort tot lijst II. Stoffen van lijst II kunnen vrij worden afgeleverd als de maximale



hoeveelheid in de bereiding lager is dan driemaal de maximale dagelijkse dosis (ook 'massieve dosis' genoemd).

Voor paracetamol bedraagt de maximale dagelijkse dosis 3,35 gram en is de 'massieve dosis' dus 10,05 gram.

Het moet worden erkend dat de schriftelijke aanvraag op papier in tijden van digitalisering in onbruik geraakt en uiteindelijk in het veld weinig wordt gebruikt. Een maatregel die zich allicht opdringt is de verplichte registratie in het farmaceutisch dossier van de persoon (en dus het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD)).

Er bestaan ook pediatrische vormen die vrij verkrijgbaar zijn:

- Siroop of oplossing
 - 90 en 150 mL aan 150 mg/5mL
 - 200 mL aan 160 mg/5 mL
 - 85 mL aan 200 mg/5 mL
- Zetpillen
 - 12 zetpillen aan 80, 100, 150, 200, 300 en 350 mg
- Zakjes
 - 24 zakjes aan 250 mg

- **Acetylsalicylzuur (ASA)**

(100 mg 30 zakjes, 250 mg 30 zakjes, 324 mg 20 zakjes; 325 mg 20 tabletten; 500 mg 20, 30, 40 en 60 tabletten en 1.000 mg 20 tabletten)

- **De volgende combinaties:**
 - Paracetamol + cafeïne (400 tot 500 mg paracetamol en 50 tot 65 mg cafeïne). De regels voor aflevering zijn vastgelegd in het Besluit van de Regent van 6 februari 1946.
 - ASA + cafeïne (650 mg ASA en 65 mg cafeïne)
 - Paracetamol + ASA + cafeïne (200, 250, 400 mg paracetamol + 200, 250, 400 mg ASA + 50, 65, 92 mg cafeïne al naargelang van de specialiteiten)
 - Paracetamol + ASA + ascorbinezuur (200 mg paracetamol + 300 mg ASA + 300 mg ascorbinezuur)
 - Er bestaan ook voorschriftplichtige combinaties van paracetamol en ibuprofen met codeïne die hier niet worden besproken.

- **NSAID's:**
 - Ibuprofen: uitsluitend de dosis van 200 mg (24, 30 en 48 eenheden) en 400 mg (24, 30, 100 eenheden) en pediatrische vormen (100 mL siroop, suspensie 100 mg/5 mL, 200 mL siroop, suspensie 100 mg/5 mL en 100 tot 150 mL siroop, suspensie 200 mg/5 mL en zetpillen 10 eenheden met 60 en 125 mg).
 - Natriumnaproxen: uitsluitend de specialiteit Aleve 24 tabletten van 220 mg
 - Indometacine: uitsluitend Dolcidium 50 mg zetpillen en Dolcidium 100 mg zetpillen (op schriftelijke vraag cf. Besluit van de Regent van 6 februari 1946)



9.2.1.2. Situatie in Europa (gegevens verschaft door de International Pharmaceutical Federation (FIP)) en maatregelen die op Europees niveau werden genomen om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen

Wanneer men nadenkt over de vrije aflevering van analgetica (paracetamol en NSAID's) in België, is men verplicht een blik te werpen op de toegankelijkheid van deze geneesmiddelen in andere Europese landen. Men merkt dat er de afgelopen jaren een wind van liberalisme heeft gewaaid om in bepaalde landen ook buiten de apotheek toegang tot deze geneesmiddelen te verlenen. De situatie is erg heterogeen. Sinds enkele jaren ziet men echter dat de meeste landen een stap hebben terugzet om de veiligheid van de bevolking te waarborgen, waardoor bepaalde verpakkingen of dosissen nu weer uitsluitend in de apotheek of op medisch voorschrift verkrijgbaar zijn. Er zijn ook nog maatregelen op komst, meer bepaald in Frankrijk.

- In de volgende landen kunnen **slechts sommige verpakkingen buiten de apotheek worden verkocht** in functie van de vorm, de dosis en het type patiënt (volwassene/kind): Zweden (enkel de andere vormen dan de tabletten), Ierland (in functie van de vorm en dosis), Denemarken (kleine verpakkingen en personen ouder dan 18 jaar), Verenigd Koninkrijk (grootte van de verpakking), Hongarije (in functie van de vorm en dosis), Nederland (beperking betreffende de grootte van de verpakking).
 - Uit een Nederlandse transversale studie is echter gebleken dat heel wat personen vrij verkrijgbare NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen) gebruiken. Daarnaast wordt deze zelfmedicatie vaak gebruikt door personen met een verhoogd risico op ernstige complicaties. Bijna een op drie personen gebruikt een of meerdere, vrij verkrijgbare NSAID's en bijna één op tien gebruikers neemt meer dan de aanbevolen maximale dagelijkse dosis in. Omgerekend naar de totale Nederlandse bevolking, gaat het dus om circa 333.000 personen (Koffeman 2014).
 - Het Verenigd Koninkrijk heeft een gids gepubliceerd met daarin een reeks raadgevingen die bij aflevering – ook via internet – moeten worden opgevolgd.
- In de volgende landen worden paracetamol en NSAID's **zonder beperkingen ook buiten de apotheek verkocht**: Macedonië, Portugal.
- In de volgende landen zijn ze **uitsluitend in de apotheek** te verkrijgen: Malta (geen zelfbediening), Spanje (geen zelfbediening), Duitsland (geen zelfbediening), Cyprus, Estland (zelfbediening), Bulgarije (zelfbediening), Frankrijk (zelfbediening).
- In Slovenië (geen zelfbediening): in apotheken of in winkels die gespecialiseerd zijn in geneesmiddelen.
- In Ierland, Slovenië en Duitsland kunnen bepaalde vormen/doses enkel op voorschrift worden afgeleverd.
- In Finland zijn alle geneesmiddelen, waaronder paracetamol en NSAID's, enkel in de apotheek verkrijgbaar. De apotheker heeft de verplichting het correcte en veilige gebruik van de geneesmiddelen te waarborgen. Deze verplichting geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Naproxen is vrij verkrijgbaar en er bestaat een specifiek adviesstelsel voor dit geneesmiddel.
- In Portugal vindt men deze geneesmiddelen buiten de apotheek, maar er bestaat een lijst van vrij verkrijgbare geneesmiddelen die enkel in de apotheek kunnen worden afgeleverd, waaronder paracetamol (monotherapie en combinaties) en NSAID's.



In detail:

Zweden: paracetamol, NSAID en ASA zijn buiten de apotheek verkrijgbaar (maximum één doos, de lijst van verpakkingen die buiten de apotheek verkrijgbaar zijn wordt op de website van het Zweedse agentschap gepubliceerd; bij aflevering buiten de apotheek is het verboden advies te geven). Voor paracetamol: de tabletten zijn enkel in de apotheek vrij verkrijgbaar. Deze maatregel werd in 2015 genomen. De paracetamoltabletten werden geherklasseerd als ‘enkel in de apotheek verkrijgbaar’. Men wou een einde maken aan de toename van intoxicaties met paracetamol die werd gezien na de nieuwe reglementering van 2009, toen de eerste vrij verkrijgbare geneesmiddelen in Zweden buiten de apotheek mochten worden verkocht.

Ierland: paracetamol mag buiten en in de apotheek worden verkocht als aan bepaalde regels is voldaan. Bij vrije aflevering is de grootte van de verpakkingen beperkt, maar alle verpakkingen moeten onder toezicht van een apotheker worden afgeleverd. Als een apotheker, na bevraging van de patiënt, van mening is dat de aflevering van paracetamol zonder gevaar is, kan hij echter tot 50 eenheden afleveren.

Buiten de apotheek is de grootte van de verpakkingen redelijk beperkt (bijv. maximum 6 tabletten als de dosis tussen 600 mg en 1.000 mg ligt). Ibuprofen kan enkel in de apotheek worden afgeleverd.

Macedonië: volledige liberalisering. De hoeveelheid die buiten de apotheek wordt verkocht is echter zeer gering omdat de bevolking liever naar de apotheek gaat.

Frankrijk (uittreksel uit het communiqué van het Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) van 3 oktober 2019):

“Het ANSM wil de rol van de apotheker als raadsman voor het gebruik van paracetamol-houdende geneesmiddelen en bepaalde NSAID’s (ibuprofen et aspirine) versterken. Op die manier wil het ANSM dat deze geneesmiddelen, die nog steeds zonder voorschrift verkrijgbaar zullen zijn, vanaf januari 2020 niet langer als vrij verkrijgbaar worden aangeboden in de apotheek. Deze maatregel dient om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen.” In deze context heeft het ANSM een tegenstrijdige fase in het leven geroepen bij de betrokken laboratoria... Om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen voor courant gebruik te bevorderen, wil het ANSM dat ze niet langer als vrij verkrijgbaar worden aangeboden en allemaal achter de toonbank van de apotheker staan, waardoor zijn rol als raadsman wordt versterkt bij patiënten die deze vooral zonder voorschrift willen kopen. Deze maatregel past binnen het geheel van acties die het Agentschap onderneemt om het veilige gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen, zoals de boodschap die binnen enkele maanden op de dozen van paracetamol-houdende geneesmiddelen zal staan en de gebruiker wijst op het gevaar voor de lever in geval van overdosering.”

Hongarije: In 2017 heeft het Hongaarse NCA (OGYEI), als veiligheidsmaatregel voor de patiënt, alle granulaten en poeders voor drank die paracetamol bevatten geschrapt van de lijst van farmaceutische producten die buiten de apotheek worden verkocht.

9.2.1.3. Indicaties die onder zelfmedicatie vallen

- Een groot deel van de pijnproblemen zijn goedaardig en vereisen snelle toegang tot pijnstillende geneesmiddelen. De apotheek is een plek met een lage toegangsdrempel voor de hele bevolking, waar men onmiddellijk wordt geholpen. Ook wanneer een apotheek van wacht is, geldt deze lage toegangsdrempel. Online verkoop is een ander kanaal, maar de levertermijn kan in deze context te lang zijn en de begeleidende maatregelen zijn niet altijd optimaal (zie verderop).
- Bij aflevering in de apotheek kan de apotheker de vraag analyseren (zie verderop).
- Anderzijds kan overleg tussen arts en apotheker – wat het RIZIV ondersteunt – gunstig zijn voor het onderling bespreken van een kwalitatieve begeleiding bij het voorschrijven en afleveren van pijnstillende en koortswerende middelen.



9.2.1.3.1. Voorbeelden van aanbevelingen voor zelfmedicatie afkomstig van bronnen van ‘evidence based medicine’ (EBM)

- **Acute keelpijn.** Aanbeveling: “Bij keelpijn zonder alarmsymptomen (dus zonder hoge koorts, ademhalingsproblemen of ernstige slikklachten) kun je gerust een pijnstillertje op basis van paracetamol nemen en een aantal dagen afwachten.” (Gezondheid en Wetenschap 2019)
- **Eerste hulp bij ernstige tandpijn.** Aanbeveling: “Als je tandpijn hebt. Je kunt altijd paracetamol innemen. Als het niet helpt, moet je naar de tandarts.” (Gezondheid en Wetenschap 2017)
- **Eerste hulp bij koorts.** Aanbeveling: “Geef hem een koortswerend middel als de koorts hoger is dan 38,5°C.” (Gezondheid en Wetenschap 2018)
- **Spanningshoofdpijn.** Volgens een Europese systematische review zijn de vaste-dosiscombinatie van acetaminofen, acetylsalicylzuur en cafeïne, en de vaste-dosiscombinatie van acetaminofen en cafeïne eerstelijnsbehandelingen voor zelfmedicatie bij spanningshoofdpijn (UpToDate 2019)
- **Menstruatiepijn.** “Lichaamsbeweging en een warmtebron op de pijnlijke plek (bijvoorbeeld warmwaterkruik op de buik) kunnen de klachten verminderen. Ook een pijnstillertje van het type ontstekingsremmer kan helpen, bijvoorbeeld ibuprofen 400 mg, zo nodig om de 6 uur.” (Gezondheid-en-Wetenschap 2013)

9.2.1.4. Online aflevering van analgetica

Online-apotheken zijn een opkomend verschijnsel. Nochtans rijzen er vragen over de kwaliteit van de begeleiding bij de verkoop van deze geneesmiddelen (Test Santé 2017). Een student van de UCL schreef een thesis over de onlineverkoop van geneesmiddelen (Lapôtre 2017). Bij 6 online-apotheken bestelde hij verschillende, vrij verkrijgbare geneesmiddelen, waaronder analgetica. Er werden verschillende middelen besteld: een aanvraag voor ibuprofen voor een zwangere vrouw, een aanvraag voor aspirine voor een vrouw met hartinsufficiëntie en een aanvraag voor ibuprofen voor een persoon die wordt behandeld met 20 mg piroxicam. De analyse van de resultaten brengt ernstige tekortkomingen aan het licht.

... “Eerst en vooral, wat de goede officinale farmaceutische praktijken betreft, wordt op geen enkele website in het gedeelte ‘analyse’ informatie over de gezondheidstoestand van de betrokken patiënt gevraagd voordat hij zijn bestelling plaatst. Bovendien is men niet verplicht deze informatie te geven en als de patiënt deze wil doorgeven, moet hij dit in het gedeelte ‘commentaar’ doen, waarvan de gegevens niet in aanmerking worden genomen (confer websites B, D en F). Het probleem is dus dat de patiënt niet wordt opgevolgd: niet voor of tijdens de bestelling en niet voor of tijdens de betaling. Ten tweede, op elke website is de ‘beslissing’ dus het akkoord met de gewenste bestelling. De patiënt moet dus zelf zijn gezondheidstoestand beoordelen en kan bestellen wat hem goed lijkt. Ten slotte, in het gedeelte ‘informatie’ wordt de patiënt op de websites A en E aangeraden om advies aan zijn apotheker te vragen over het gebruik van het geneesmiddel. Volgens de wet (Koninklijk Besluit van 21 januari 2009, artikel 29) moet een online-apotheek echter het verlengde zijn van een apotheek die openstaat voor het publiek en moeten de goede officinale farmaceutische praktijken door een apotheker of onder zijn verantwoordelijkheid worden gevolgd en toegepast. De apotheker moet dus via de website de door de patiënt opgegeven informatie analyseren teneinde de aanvraag te verwerken en er, in het kader van een verklarende aanpak, op te antwoorden door de informatie en adviezen te geven die de patiënt nodig heeft om het geneesmiddel correct te kunnen gebruiken. Het is niet toegestaan dat een apotheker een niet-voorschriftplichtig geneesmiddel aflevert en de patiënt doorverwijst naar zijn arts of apotheker om advies over het gebruik van dit middel te vragen. ... Desondanks is de enige informatie die op deze websites wordt gegeven, een uitnodiging om de bijsluiter te lezen en zijn arts te raadplegen. Alleen op website E wordt een meer persoonlijke aanpak gehanteerd



doordat er meer nauwkeurige aanwijzingen worden gegeven betreffende de voorzorgen bij gebruik en de dosering, maar enkel nadat de bestelling gevalideerd is en zonder dat er een globaal beeld van de klacht van de patiënt voorhanden is. En als blijkt dat het geneesmiddel wordt afgeraden voor de patiënt, zal hij het jammer genoeg niet kunnen terugsturen. De andere websites geven geen informatie over de dosering, behandelingsduur, voorzorgen en opvolging. "...

9.2.2. Is er ruimte voor magistrale bereidingen?

Er bestaan geen speciale situaties waarin een dosisaanpassing vereist is ten opzichte van de verschillende bestaande doses van de specialiteiten.

De verschillende molecules bestaan gewoonlijk in verschillende galenische vormen, ook in de pediatrie, zodat de doses kunnen worden aangepast in functie van het gewicht of de klinische situatie.

Sommige voorschrijvende artsen:

- kiezen ervoor om een optimale dosering in bepaalde situaties te personaliseren
- kiezen voor bepaalde aanbevelingen en schrijven combinaties van pijnstillers (bijv. paracetamol/ibuprofen) voor
- willen in een specifieke context (chronische pijn) gebruik maken van de terugbetalingsaanvraag voor magistrale bereidingen op basis van paracetamol
- willen, met het oog op de therapietrouw, werkzame stoffen waaronder een analgeticum combineren (zie verderop)

Bijv. Paracetamol/ibuprofen

"Overall, the fixed-dose combination of acetaminophen and ibuprofen provided greater and more rapid analgesia than comparable doses of either agent alone or placebo in adults after removal of impacted third molars." (Daniels 2018)

"The lowest (best) NNT values were for combinations of ibuprofen plus paracetamol, with NNT values below 2. (...) Again combinations of ibuprofen plus paracetamol have the highest success rates, at almost 70%, with dipyron 500 mg, fast acting ibuprofen formulations 200 mg and 400 mg, ibuprofen 200 mg plus caffeine 100 mg, and diclofenac potassium 50 mg having success rates above 50%. Again, doses of aspirin plus paracetamol tended to have the lowest success rates." (Moore 2015)

9.2.3. Is het huidige terugbetalingssysteem voor niet-opioïde analgetica geschikt?

1. Terugbetaling van de magistrale bereidingen in de context van chronische pijn (zie de website van het RIZIV www.riziv.fgov.be)

De terugbetaling wordt aanvaard op basis van een goedkeuring door de adviserend arts.

Voorwaarde: chronische pijn

Terugbetaling: de rechthebbende betaalt remgeld per module (1 module = 10 capsules) - Actieve verzekerde: 1,20 €/module - Rechthebbende met voorkeurregeling: 0,32 €/module

Reglementering: Koninklijk Besluit van 12 oktober 2004 tot vaststelling van de voorwaarden waaronder de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen tegemoetkomt in de kosten van de magistrale bereidingen en daarmee gelijkgestelde producten hoofdstuk IV, § 4: "De volgende grondstoffen worden enkel vergoed indien ze verwerkt worden in een bereiding die gebruikt wordt bij de behandeling van één of meerdere chronische pijnen. De behandelende geneesheer stelt een gemotiveerd verslag op dat de diagnose bevestigt. Dit verslag stuurt hij op naar de adviserend geneesheer.



Op basis van dit verslag levert de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging af waarvan het model als bijlage II bij dit besluit gaat en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot maximum 12 maanden.

De machtiging kan op gemotiveerd verzoek van de behandelende geneesheer worden verlengd voor perioden van maximum 12 maanden.

De rechthebbende legt de machtiging voor aan de afleverende apotheker. Hij vermeldt het volgnummer dat er op voorkomt, op het geneesmiddelenvoorschrift. De afleverende apotheker mag dan de derdebetalersregeling toepassen. De machtiging blijft in het bezit van de rechthebbende.”

Tabel 19. Lijst van de betrokken moleculen

Naam
Acetylsalicylzuur
Coffeïne watervrij
Codeïne
Codeïnefosfaat hemihydraat
Paracetamol (enkel in zetpillen)
Paracetamol kristallen

Op dit moment worden niet-opioïde analgetica terugbetaald volgens 2 verschillende systemen:

Het eerste dateert van 2007 (KB van 3 juni 2007), toen werd beslist om sommige analgetica voor chronische pijn terug te betalen.

De tegemoetkoming bestaat uit 20% van de verkoopprijs aan publiek. Een machtiging van de adviserend arts, op aanvraag van de behandelende arts, wordt uitgereikt aan patiënten met aanhoudende chronische pijn. Onder aanhoudende chronische pijn verstaat men pijn die, na een optimale curatieve behandeling, aanhoudt gedurende minstens drie maanden, of die aanhoudt na de curatieve behandeling van een ziektebeeld van maligne chronische pijn. De selectie van terugbetaalbare middelen gebeurt op basis van de prijs per ‘defined daily dose’ (DDD). De prijs per DDD mag 1,20 € niet overschrijden. Op dit moment (september 2019) omvat de lijst die op de website van het RIZIV is gepubliceerd, 45 specialiteiten, allemaal op basis van 500 mg of 1g **paracetamol** en waarvan 4 gecombineerd met **codeïne** (30 mg).

De tussenkomst van de patiënt (80%) is opgenomen in de MAF.

Het tweede is het KB van 1 februari 2018

- a. Hetzij in hoofdstuk IV, in categorie B, onder § 5460000, in het kader van een behandeling van aanhoudende chronische pijn (*pijn die, na een optimale curatieve behandeling, aanhoudt gedurende minstens 6 maanden, of die aanhoudt na de curatieve behandeling van een ziektebeeld van maligne chronische pijn*) veroorzaakt door een chronische aandoening (*kankerpijn (maligne pijn); chronische artritis/artrosepijn; neurogene of neuropathische pijn van centrale of perifere oorsprong (met inbegrip van multiple sclerose); perifere vasculaire pijn (ischemische pijn); postoperatieve pijn (met inbegrip van fantoompijn); fibromyalgie*). Het gaat hier enkel om specialiteiten op basis van **paracetamol** in grote verpakkingen.
- b. Hetzij in hoofdstuk 1, in categorie B,
 - voor **Nefopam** (Acupan)
 - voor **tricyclische antidepressiva** en **duloxetine**, **carbamazepine**, **gabapentine** en **pregabalin** die voor de behandeling van neuropathische pijn kunnen worden gebruikt



Het is vreemd dat er voor de terugbetaling van paracetamol 2 verschillende machtigingen worden behouden voor eigenlijk dezelfde indicatie. Bovendien wordt de terugbetaling van de combinatie van paracetamol en codeïne in één geval goedgekeurd en niet in de andere situatie. Bovendien is het terugbetalingspercentage erg verschillend. Welk belang heeft de patiënt er dus bij dat het oude KB van 2007 wordt behouden?

Deze situatie zaait verwarring, niet alleen voor de artsen en apothekers maar ook voor de patiënten: de specialiteiten worden slechts in een van de systemen terugbetaald en met een verschillende tussenkomst, hoewel de indicaties identiek zijn. Hoe kan een patiënt bijvoorbeeld begrijpen dat hij met een machtiging volgens het KB van 2007, enkel terugbetaling kan krijgen voor Algostase 20 x 1 g (5,50 €) en dat hij 4,40 € moet betalen, maar dat hij geen terugbetaling kan krijgen voor Algostase 60 x 1 g (8,06 €) waarvoor het remgeld maar 1,21 € bedraagt (niet-preferentieel).

Als het systeem van het KB van 3 juni 2007 geschrapt zou worden, zouden specialiteiten in combinatie met codeïne moeten worden overgezet naar hoofdstuk IV cat. B (KB van 1 februari 2008).

Anderzijds is het ook vreemd dat Nefopam zonder voorwaarde wordt terugbetaald in categorie B, hoewel het gebruik ervan, in tegenstelling tot paracetamol, omstreden is.

→ Het gebruik van paracetamol voor chronische pijn vereist een reglementering die uniform en niet dubbelzinnig is voor verzorgers en patiënten = het KB van juni 2007 schrappen.

→ De terugbetaling van Nefopam is niet meer van deze tijd.

→ De terugbetaling van bepaalde antidepressiva en anti-epileptica in categorie B is adequaat.

2. Terugbetaling van NSAID's in grote verpakkingen

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) hebben pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen, en sommige remmen ook de trombocytenuitstrooming. Gezien het profiel van de ongewenste effecten (gastro-intestinaal, renaal, cardiaal) moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden, vooral bij oudere patiënten.

Men kan zich afvragen of het relevant is om grote verpakkingen van NSAID's terug te betalen (bijv. piroxicam 20 mg 60 tabletten; tenoxicam 20 mg 60 tabletten; ibuprofen 400 mg 100 tabletten enz.).

9.2.4. Welke plaats bekleden vaste combinaties of vrij verkrijgbare analgetica in de behandeling van chronische pijn?

Het analgeticum van eerste keus voor lichte tot matige pijn is paracetamol in gepaste dosis. In eerste instantie verdienen enkelvoudige stoffen de voorkeur boven vaste combinaties van analgetica.

Een combinatie van NSAID's wordt niet aangeraden wegens het verhoogde risico op ongewenste effecten (inclusief met aspirine). Een NSAID moet in functie van zijn cardiovasculair en gastro-intestinaal risicoprofiel worden gekozen.

In de literatuur leest men echter dat bepaalde combinaties een (soms nog te bevestigen) voordeel zouden kunnen bieden.



Paracetamol plus NSAID (NHG 2018)

Door een NSAID met paracetamol te combineren kan met een lagere dosis van het NSAID (en ook van paracetamol) een effectieve pijnbestrijding worden gekregen. Dit vermindert in theorie de kans op ongewenste effecten.

Aanbeveling van het NHG 2018: Indien een anti-inflammatoir effect gewenst is, kan door de combinatie paracetamol met een NSAID worden volstaan met een lagere dosering van het NSAID bij gelijkblijvend pijnstillend effect.⁹

Artrose

Worel 2017 raadt aan om paracetamol alleen of in combinatie met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) in te nemen voor de behandeling van artrosepijn. (GRADE 2B)

De SIGN 2013-richtlijn citeert de richtlijn van het NICE van 2008 en raadt het gebruik van paracetamol voor de behandeling van artrose aan, als aanvulling op andere niet-medicamenteuze behandelingen en/of in combinatie met een topisch NSAID. Het SIGN wijst er ook op dat paracetamol minder effectief is dan NSAID's bij de behandeling van chronische lage rugpijn en dat voor kniepijn, een combinatie van acetaminofen 1.000 mg en ibuprofen 400 mg significant superieur is aan acetaminofen 1.000 mg alleen gedurende 13 weken, maar een verhoogd risico op maagaandoeningen en darmbloedingen inhoudt. (Henrard 2017) In 2016 heeft het BCFI, naar aanleiding van twee meta-analyses die in dezelfde richting wezen, besloten dat het niet nodig was de plaats van paracetamol en NSAID's bij de behandeling van artrose te herbekijken (Folia Pharmacotherapeutica 2016).

Neuropathische pijn

Neuropathische pijn reageert slecht op de gebruikelijke niet-opioïde analgetica, maar een individuele respons is mogelijk¹⁰. De NHG-standaard van 2018¹¹ raadt het volgende aan: "TCA's zijn eerste keus bij de behandeling van neuropathische pijn. Amitriptyline is het meest onderzocht. Bij ouderen heeft nortriptyline de voorkeur, omdat het minder centrale anticholinerge ongewenste effecten heeft. Overweeg behandeling met gabapentine als een TCA onvoldoende effect heeft, bij ongewenste effecten of bij een cardiovasculaire contra-indicatie voor een TCA. Als dit ook niet effectief is of ongewenste effecten geeft, overweeg dan over te stappen op pregabaline of duloxetine. Als neuropathische pijn onvoldoende reageert op monotherapie, kan een combinatie worden geprobeerd van twee geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme die bij neuropathische pijn worden toegepast."

NICE 2017¹²: Gewoonlijk wordt voor neuropathische pijn combinatietherapie (TCA, SSRI's en opiaten) voorgeschreven. Dit kan ook een nuttige optie zijn als progressieve aanpak indien de oorspronkelijk gebruikte geneesmiddelen niet volstaan om de pijn te verminderen. Combinatietherapie kan eveneens de verdraagbaarheid verbeteren omdat vaak lagere doses van de individuele geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Er zijn echter weinig onderbouwde gegevens afkomstig van klinisch onderzoek die de klinische werkzaamheid, efficiëntie en verdraagbaarheid van verschillende geneesmiddelencombinaties vergelijken.

⁹ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp183888> note 31

¹⁰ <https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a/281#main>

¹¹ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp19904>

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>



9.2.5. Welk farmacologisch advies en farmacologische opvolging moet de apotheker bij de aflevering van het geneesmiddel aan de patiënt geven?

9.2.5.1. Wettelijk kader van de officinale praktijk

In België plaatst de wet van 1 mei 2006 (tot wijziging van het Koninklijk Besluit nr. 78 van 10 november 1967) de farmaceutische zorg centraal binnen de professionele praktijk van de apotheker: “De farmaceutische handelingen in de uitoefening van de functie van de apotheker inzake de verstrekking van farmaceutische zorg omvatten de verantwoorde aflevering van voorgeschreven geneesmiddelen of van geneesmiddelen die zonder voorschrift kunnen afgeleverd worden, met het oog op, in overleg met andere zorgverstrekkers en de patiënt, het bereiken van algemene gezondheidsdoelstellingen zoals het voorkomen, het identificeren en het oplossen van problemen verbonden aan het geneesmiddelengebruik.

De farmaceutische zorg is erop gericht om op een continue wijze het gebruik van geneesmiddelen te verbeteren en de levenskwaliteit van de patiënt te bewaren of verbeteren. Het interprofessioneel overleg omvat onder meer het eventuele doorverwijzen naar een arts en het informeren van de behandelende arts.”

Het Koninklijk Besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers en de ‘Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken’, een bindend handboek dat is bijgevoegd, zijn de nationale normen die de voorwaarden beschrijven voor het uitoefenen van een voor het publiek opengestelde apotheek.

De basis farmaceutische zorg impliceert een stappenplan met volgende elementen:

1. **Onthaal en administratieve controle:** De patiënten worden ontvangen in een hartelijke en vertrouwelijke sfeer. De apotheker verzekert zich ervan dat hun vraag beantwoordt aan de wettelijke verplichtingen en administratieve regels.
2. **Validatie van de vraag:** Elke vraag moet het onderwerp uitmaken van een analyse op farmacologische aspecten, indicaties, interacties, mogelijke ongewenste effecten enz. Die analyse leidt tot het verstrekken van een advies, de verstrekking van een product, de weigering om een product te verstrekken of, indien nodig, wijziging van het voorschrift. In dat geval wordt deze beslissing vooraf besproken met de patiënt en de behandelende arts.
3. **Verstrekking – Informatie en advies:** De aflevering van een geneesmiddel gaat gepaard met informatie en gericht advies opdat ze op rationele wijze gebruikt zouden worden.
4. **Registratie:** Een farmaceutisch dossier wordt met toestemming van de patiënt samengesteld en bevat de administratieve gegevens en de geneesmiddelenhistoriek van de patiënt. Die historiek is een onmisbaar hulpmiddel om geneesmiddelgebonden problemen op te sporen.
5. **Medicatiebegeleiding:** De apotheker staat in voor een degelijke medicatiebegeleiding. In een aantal specifieke gevallen zorgt de apotheker voor ‘Voortgezette Farmaceutische Zorg’.

Deze bepalingen zijn dus van toepassing op voorschriftplichtige en niet-voorschriftplichtige analgetica die op vraag van een persoon of als antwoord op een gezondheidsklacht worden verstrekt.

Van 750 personen met een gezondheidsprobleem raadplegen er 250 een arts (Giet 2006). Heel wat personen proberen eerst zelfmedicatie en doen hiervoor een beroep op de diensten van een apotheker.



Apothekers hebben een ondervragingsmethode geleerd om gezondheidsproblemen in de apotheek te bespreken. De **WHAM** -methode:

- Voor **Wat en Wie** is het geneesmiddel?
- **Hoe lang** bestaan de klachten al?
- Zijn er reeds **acties** ondernomen door de patiënt?
- Heeft de patiënt reeds **medicatie** genomen voor deze klachten?

Aan de hand van deze ondervragingsmethode apothekers patiënten die het nodig hebben doorverwijzen voor een medische consultatie (risicogroep, alarmsignalen) of eventueel een gepast geneesmiddel voor zelfmedicatie aanraden.

Niet-opioïde analgetica maken deel uit van een belangrijke klasse van geneesmiddelen voor zelfmedicatie of advies. Analgetica die vrij verkrijgbaar zijn in de apotheek hebben een gunstige baten/risico-verhouding en zijn veilig en efficiënt als ze correct worden gebruikt, maar houden risico's in als ze niet correct worden aangewend.

9.2.5.2. Farmaceutische zorg

De hieronder beschreven farmaceutische zorg betreft vooral de aflevering zonder medisch voorschrift. In deze context zorgt de apotheker ervoor dat hij het meest geschikte geneesmiddel aanbeveelt om aan de vraag van de patiënt tegemoet te komen zonder er afbreuk aan te doen.

9.2.5.2.1. Aflevering van paracetamol

Paracetamol wordt beschouwd als de eerste keuze bij de symptomatische aanpak van pijn en koorts, zeker bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen. (BCFI 2019)

Validatie van de vraag

De apotheker gaat na of de klacht waarvoor paracetamol moet worden ingenomen, geen tekenen omvat waarvoor een medische raadpleging vereist is, en of het geneesmiddel geschikt is. In geval van koorts of pijn moeten de oorzaken worden achterhaald en kan een medische raadpleging vereist zijn. Bij koorts mag pas een koortswerend middel worden toegediend als de temperatuur hoger is dan 38°C. Preventieve toediening van een koortswerend middel heeft geen enkele impact op het optreden of de evolutie van koortsstuipen bij kinderen (Folia Pharmacotherapeutica 2018).

Hij zal orale inname aanbevelen (dosis en meer constante resorptie), ook bij kinderen.

Men moet weten dat toediening van een pijnstillers de symptomen (met name de koorts) kan maskeren en tot een valse of laattijdige diagnose kan leiden (bijv. in geval van een infectie van de lagere urinewegen).

Verstrekking – Informatie en advies

Hij zal de dosering duidelijk toelichten en de maximale doses die niet mogen worden overschreden en de inname-intervallen meedelen:

- Volwassenen ≥ 50 kg: 500 mg tot 1 g, tot 4 x per dag met minstens 4 uur tussentijd (maximum 4 g per dag)
- Kinderen en volwassenen < 50 kg: 15 mg/kg tot 4 x per dag met minstens 4 uur tussentijd (maximum 60 mg/kg/dag)



De apotheker zal rekening houden met de volgende risicogroepen:

1. Kinderen
2. Personen met tandpijn: groep die het risico loopt van overdosering
3. Zeer magere volwassenen (<50 kg) → dosering voor kinderen
4. Zeer oude personen: de dosis verlagen. In geval van chronische inname door bejaarde persoon: de dosis van 3 g per dag niet overschrijden.
5. Personen die alcohol-afhankelijk zijn: 500 mg tot 1 g tot maximum 3 g per dag met een interval van 6 uur tussen 2 innames.
6. Personen die ondervoed zijn of kampen met chronische ondervoeding: idem 4).
7. Personen met leverinsufficiëntie: idem 4). In geval van ernstige leverinsufficiëntie moet paracetamol worden vermeden.
8. Personen met nierinsufficiëntie: idem 4). In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet een interval van 6 tot 8 uur in acht worden genomen.
9. Personen met hartinsufficiëntie of personen die een natriumarm dieet volgen, moeten bruistabletten vermijden (een bruistablet kan meer dan 500 mg natrium bevatten).

De apotheker:

- zal aanraden de geschikte dosis in te nemen gedurende de korst mogelijk periode.
- zal erop wijzen dat er een risico op een hepatocellulaire aandoening bestaat als de aanbevolen doses worden overschreden.

Registratie

De apotheker zal de aflevering in het farmaceutisch dossier van de patiënt registreren.

Hij zal het volgende controleren:

- De aanwezigheid van mogelijke interacties met enzym-inducerende geneesmiddelen (carbamazepine, isoniazide, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine) → verlaging van de doses.
- De eventuele aflevering van andere geneesmiddelen op basis van paracetamol die voor andere indicaties (koorts, griepachtige toestand, symptomen van een verkoudheid, pijn) worden gebruikt.

Medicatiebegeleiding

- De apotheker zal de aanbevolen maximale behandelduur toelichten (3 dagen bij koorts, 5 dagen bij pijn als er geen voorschrift werd uitgereikt) en benadrukken dat de patiënt een arts moet raadplegen als het middel niet werkzaam is of als de symptomen verergeren.
- In geval van spanningshoofdpijn of migraine zal de apotheker erop wijzen dat regelmatig gebruik de frequentie van de klachten kan verhogen.
- Als paracetamol chronisch wordt gebruikt (op voorschrift in het kader van chronische pijn), is het van essentieel belang om de informatie bij de eerste uitgifte betreffende de maximale dosering, de inname-intervallen, het feit dat men geen ander geneesmiddel mag innemen dat paracetamol bevat, te verstrekken. Dankzij de registratie in het farmaceutisch dossier en het medicatieschema van de patiënt kan de veiligheid van de behandeling en van de aflevering van andere geneesmiddelen worden verhoogd.
- Het belang van niet-medicamenteuze maatregelen zal worden benadrukt. Jammer genoeg zijn apothekers niet altijd correct geïnformeerd over de indicatie waarvoor deze geneesmiddelen worden voorgeschreven, wat hun actieterrein beperkt. Dit is een punt dat aandacht verdient.

9.2.5.2.2. Aflevering van (niet-voorschriftplichtige) NSAID's

Validatie van de vraag

De apotheker gaat na of de klacht die de vraag van een NSAID rechtvaardigt, geen tekenen omvat waarvoor een medische raadpleging vereist is. Hij gaat na of het geneesmiddel geschikt is en of hij geen paracetamol kan voorstellen.



Inname van een NSAID moet worden vermeden in geval van:

- Zwangerschap (inclusief topische vormen). Uit een studie van de onafhankelijke ziekenfondsen (MLOZ) die werd uitgevoerd in november 2018, is gebleken dat **in 7% van de zwangerschappen de zwangere vrouwen (voorgeschreven en terugbetaalde) geneesmiddelen hebben ingenomen die mogelijk gevaarlijk zijn voor de foetus of afwijkingen in de ontwikkeling van de foetus zouden kunnen veroorzaken**. In 4,7% van de gevallen ging het om niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen zoals diclofenac of ibuprofen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden ingenomen, hoewel deze geneesmiddelen in dit stadium absoluut worden afgeraden (MLOZ 2018).
- evolutieve maag- of duodenumzweer, ziekte van Crohn, rectocolitis
- ernstige astma of overgevoeligheid voor aspirine of NSAID's
- patiënt met hart- en nierinsufficiëntie
- patiënt met zona
- chronisch alcoholisme of overmatig gebruik van alcohol
- patiënt met een courante infectie zoals angina, rinofaryngitis, otitis, hoest, longinfectie, een huidletsel of mazelen (ANSM 2019)
- patiënten met een risico op ernstige ongewenste effecten ter hoogte van het maag-darmstelsel:
 - o bejaarde patiënten (> 75 jaar)
 - o patiënten met antecedenten van maag- of duodenumzweren
 - o patiënten die een ander NSAID (waaronder een lage dosis aspirine) gebruiken
 - o patiënten die een corticoïde gebruiken
 - o patiënten die met anticoagulantia of trombocytenuitremmers worden behandeld
 - o patiënten die met een SSRI (waaronder duloxetine) worden behandeld
 - o patiënten met een ernstige comorbiditeit
 - o patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld

NSAID's moeten met voorzichtigheid gebruikt bij kinderen. Het gebruik van een NSAID moet worden vermeden in geval van:

- windpokken (risico op necrotiserende fasciitis)
- toestand van hypovolemie (overvloedige diarree, ernstig braken, dehydratie)
- andere infectieuze ziekten (ANSM 2019)

In geval van koorts of pijn moeten de oorzaken worden achterhaald en kan een medische raadpleging vereist zijn.

De enquête die het ANSM (op 18/04/2019) in Frankrijk heeft uitgevoerd, verdient de nodige aandacht: *“De regionale centra voor geneesmiddelenbewaking van Tours en Marseille hebben een enquête van geneesmiddelenbewaking uitgevoerd om het risico op ernstige infectieuze complicaties bij inname van een NSAID bij volwassenen en kinderen te onderzoeken en focust zich hiervoor op de twee, meest gebruikte NSAID's die geïndiceerd zijn in geval van koorts en lichte tot matige pijn: ibuprofen en ketoprofen.*

De doelstelling van deze enquête was achterhalen of deze ernstige infectieuze complicaties in de hand werden gewerkt door de inname van het NSAID of aan de evolutie van de oorspronkelijke infectieuze ziekte waren toe te schrijven.

Resultaten van de enquête:

Van alle gevallen die sinds 2000 zijn gemeld, werden 337 en 49 gevallen van infectieuze complicaties geselecteerd met respectievelijk ibuprofen en ketoprofen, waarbij uitsluitend de meest ernstige gevallen bij kinderen of (vaak jong)volwassenen zonder risicofactoren of comorbiditeiten in aanmerking werden genomen. Het gaat om ernstige infecties van de huid en weke delen (dermo-



hypodermatitis, necrotiserende fasciitis ...), sepsis, pleuro-pulmonale infecties (longontstekingen gecompliceerd door een abces, pleuresie), neurologische infecties (empyeem, hersenabces ...) of gecompliceerde NKO-ontstekingen (cellulitis, mediastinitis ...), die tot ziekenhuisopname, nawerkingen of zelfs overlijden hebben geleid.

Deze infectieuze complicaties (hoofdzakelijk door strepto- of pneumokokken) werden waargenomen na zeer korte behandelingen (2 tot 3 dagen), ook bij gelijktijdige inname van het NSAID en een antibioticum. Ze traden op wanneer ibuprofen of ketoprofen werd voorgeschreven of als zelfmedicatie werd ingenomen voor koorts, maar ook in heel wat andere situaties zoals goedaardige huidaandoeningen die op een ontsteking leken (lokale reactie, insectenbeet ...), aandoeningen van de luchtwegen (hoest, infectie van de longen ...) of NKO-ziekten (dysfagie, angina, otitis ...).

De analyse van deze gevallen en van gegevens uit de literatuur (experimentele en farmacopidemiologische studies) doet vermoeden dat deze infecties, vooral als ze door streptokokken zijn veroorzaakt, door inname van deze NSAID's zouden kunnen verergeren.

De enquête toont ook aan dat deze NSAID's nog steeds worden gebruikt in geval van waterpokken. Het ANSM herhaalt dat alom bekend is dat NSAID's aanleiding kunnen geven tot ernstige bacteriële huidcomplicaties (necrotiserende fasciitis ...) als ze tijdens de waterpokken worden gebruikt en in dit geval moeten worden vermeden.

In dat verband wil het ANSM vanaf nu ouders, medische zorgverleners, patiënten en ouders waarschuwen voor dit risico op ernstige infectieuze complicaties die ernstige gevolgen voor de gezondheid van de patiënten kunnen hebben.”

In geval van koorts moet de toediening van een NSAID als koortswerend middel dus met voorzichtigheid gebeuren, moet ze worden afgeraden als zelfmedicatie en mag ze enkel gebeuren als de temperatuur hoger is dan 38°C. Preventieve toediening van een koortswerend middel heeft geen enkele impact op het optreden of de evolutie van koortsstuipen bij kinderen (Folia Pharmacotherapeutica 2018).

Verstrekking – Informatie en advies

Als de keuze van het NSAID gevalideerd is,

- zal de apotheker uitleggen:
 - o dat deze geneesmiddelen toxisch kunnen zijn en veel interacties veroorzaken, ze mogen enkel worden gebruikt als het absoluut noodzakelijk is.
 - o De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en ze moeten bij de maaltijd worden ingenomen.
 - o Ibuprofen:
 - volwassenen:
 - pijn en koorts: tot 3 x per dag 200 à 400 mg (maximum 2,4 g per dag)
 - kinderen:
 - koorts: tot 5 mg/kg 3 x per dag (maximum 1,2 g per dag)
 - pijn: tot 5 à 10 mg/kg 3 x per dag (maximum 1,2 g per dag)
 - o Natriumnaproxen (volgens de SKP)
 - volwassenen:
 - pijn en koorts: 1 tablet om de 8 à 12 uur, zo lang als de symptomen aanhouden
- De apotheker zal aanraden om voldoende te drinken.

Registratie

De apotheker zal de aflevering in het farmaceutisch dossier van de patiënt registreren.



Gezien de talrijke medicamenteuze, meer bepaald farmacodynamische interacties moet een aandachtige analyse van het farmaceutisch dossier van de patiënt plaatsvinden (en eventueel worden aangevuld met gegevens uit het Gedeeld Farmaceutisch Dossier) en, indien nodig, leiden tot het voorstellen van een alternatief zoals paracetamol in geval van aflevering zonder voorschrift.

Tabel 20. Mogelijke medicamenteuze interacties met NSAID's

ACE-remmers, sartanen, diuretica	Risico op functionele nierinsufficiëntie in geval van hypovolemie
Metformine	Risico op lactaatacidose vooral in geval van functionele nierinsufficiëntie
Hypoglykemiërende sulfamiden	Mogelijke toename van het hypoglykemiërende effect
Orale corticoïden, ander NSAID, aspirine (zelfs in lage dosis)	Toename van het risico op gastro-intestinale letsels
SSRI's, SNRI's, orale anticoagulantia, trombocytenuitstroomremmers	Toename van het bloedingsrisico
Lage dosis aspirine	Mogelijke afname van het aggregatieremmende effect. Het NSAID enkele uren na de inname van acetylsalicylzuur innemen.
Ciclosporine, tacrolimus	Mogelijke afname van de nierfunctie, verhoogd risico op nefrotoxiciteit
Antihypertensiva	Afname van het antihypertensieve effect bij langdurige behandeling
Geneesmiddelen voor hartinsufficiëntie	Mogelijke verslechtering van de hartinsufficiëntie
Lithium	Toename van het lithiumgehalte
Geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken (diuretica, SSRI's, venlafaxine, duloxetine, carbamazepine, ACE-remmers, desmopressine, ...)	Verhoogd risico op hyponatriëmie (vooral bij oudere vrouwen)
Methotrexaat	Toename van de hematologische toxiciteit door vermindering van de eliminatie
ACE-remmers, sartanen, kaliumsparende diuretica, kaliumzouten	Mogelijk risico op hyperkaliëmie, vooral bij risicopatiënten: Nier- of bijnierinsufficiëntie, diabetes, traumatisme, brandwonden, ...
Bisfosfonaten	Deze combinatie gaat gepaard met een veel groter risico op nierdisfunctie en een veel groter risico op gastro-intestinale toxiciteit. Patiënten die een dergelijke combinatie gebruiken moeten nauwgezet worden gecontroleerd op het optreden van symptomen van gastro-intestinale erosie/ulceratie. Om het risico op nierdisfunctie te minimaliseren, moeten de patiënten voor en tijdens de behandeling ook voldoende gehydrateerd worden en moet de nierfunctie nauwgezet worden gevolgd ¹³ .

¹³ Bisphosphonate Derivatives / Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents uptodate Lexicomp® Drug Interactions 11/04/2019



Medicatiebegeleiding

- De laagst mogelijke dosis en de kortst mogelijke gebruiksduur aanbevelen.
- De behandeling niet langer dan 3 dagen voortzetten in geval van koorts
- De behandeling niet langer dan 5 dagen voortzetten in geval van pijn
- Geen 2 NSAID's tegelijk innemen
- De behandeling stopzetten zodra er verbetering optreedt. Een arts raadplegen als de symptomen niet verbeteren of verslechteren.
- In geval van spanningshoofdpijn of migraine zal de apotheker erop wijzen dat regelmatig gebruik de frequentie van de klachten kan verhogen.

Het belang van niet-medicamenteuze maatregelen zal worden benadrukt. Jammer genoeg zijn apothekers niet altijd correct geïnformeerd over de indicatie waarvoor deze geneesmiddelen worden voorgeschreven, wat hun actieterrein beperkt. Dit is een punt dat aandacht verdient.

9.2.5.2.3. Aflevering van acetylsalicylzuur

ASA speelt een zeer beperkte rol bij de behandeling van koorts en pijn bij volwassenen, behalve bij de behandeling van migrainecrisisen, waarbij ASA in aanmerking kan worden genomen.

De aanbevelingen en goede officinale farmaceutische praktijken betreffende NSAID's zijn algemeen van toepassing op ASA.

Wat de interacties betreft, zal de apotheker de interactie met acetazolamide vermelden omdat de toediening van een hoge dosis ASA dan ernstige acidose kan veroorzaken.

Het Engelse Medicines Control Agency (MCA) raadt sinds 23 oktober 2002 aan om geen aspirine toe te dienen aan kinderen jonger dan 16 jaar zonder medisch advies. Voorheen beperkte deze aanbeveling zich tot kinderen jonger dan 12 jaar (onder meer wegens het risico op het syndroom van Reye, hoewel dit nog omstreden is). ASA zou dus niet meer als zelfmedicatie mogen worden toegediend aan kinderen jonger dan 16 jaar.

9.2.5.2.4. Aflevering van topische NSAID's

Topische NSAID's worden gebruikt voor de behandeling van trauma's of chronische bot- en gewrichtsaandoeningen. Het NICE raadt het gebruik van topische NSAID's aan voor artrose in de handen en knieën.

De momenteel beschikbare moleculen zijn: nifluminezuur, diclofenac, etofenamaat, ibuprofen, indomethacine, ketoprofen (enkel op medisch voorschrift) en piroxicam.

Het is niet duidelijk of er tussen de verschillende NSAID's voor lokaal gebruik klinisch significante verschillen inzake werkzaamheid bestaan (BCFI).

Er bestaan verschillende galenische vormen: crème, gel, pleister, oplossing.

Validatie van de vraag

De apotheker gaat na of de klacht die de vraag van een NSAID rechtvaardigt, geen tekenen omvat waarvoor een medische raadpleging vereist is. Hij gaat na of het geneesmiddel geschikt is en of hij geen paracetamol kan voorstellen.



Verstrekking – Informatie en advies

NSAID's voor lokaal gebruik mogen niet worden afgeleverd:

- aan zwangere vrouwen
- aan kinderen jonger dan 12 tot 15 jaar (al naargelang van de SKP), 16 jaar voor pleisters – zuigelingen of jonge kinderen (SKP van ibuprofen)
- aan personen met beschadigde huid op de applicatieplaats
- aan personen die overgevoelig zijn voor NSAID's of ASA
- in geval van blootstelling aan de zon

De apotheker zal de applicatiefrequentie meedelen en de voorzorgen betreffende de slijmvliezen en ogen toelichten.

Niet op grote oppervlakken aanbrengen.

Gezien de mogelijke systemische resorptie moet de behandelingsduur kort worden gehouden en moeten personen met nier- of hartinsufficiëntie worden gecontroleerd vooral als het middel op grote oppervlakken wordt aangebracht of te lang wordt gebruikt.

Registratie

De aflevering wordt in het farmaceutisch dossier van de patiënt geregistreerd.

Medicatiebegeleiding

De gebruiksduur mag zonder medisch advies niet langer zijn dan 7 dagen voor de pleisters en 2 tot 3 weken voor de gel en crème.

9.3. Wat besluit de jury?

Is er een plaats voor paracetamol en NSAID's in de vrije verkoop?

De jury stelt, samen met de deskundige, vast dat paracetamol en NSAID's, als analgeticum en als koortswerend middel, de meest gebruikte zelfmedicaties zijn.

In België zijn paracetamol en verschillende NSAID's, zelfs met wettelijke beperkingen, vlot 'vrij' verkrijgbaar.

In de andere Europese landen is blijkbaar

- enerzijds een liberalisatie van de markt bezig waardoor in sommige landen paracetamol en NSAID's in en ook buiten de officina's gekocht kunnen worden, ook via internet.
- anderzijds overweegt in sommige landen de bezorgdheid voor de risico's voor de volksgezondheid en wordt het aankopen zonder voorschrift deels of helemaal beperkt.

In de tekst van de deskundige vindt de geïnteresseerde lezer de details van deze regelgeving in België en in verschillende andere landen. (*volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

De jury is akkoord met de deskundige dat voor sommige pijnlijke acute symptomatieën en koorts de vrije verkoop nuttig kan zijn.

De jury komt tot het besluit dat er voor paracetamol wel degelijk een plaats is in vrije verkoop bij acute pijnsymptomatie of koorts. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



De jury stelt zich met de deskundige de vraag of paracetamol 500 mg in kleine verpakking in vrije verkoop niet voldoende is?

Voor de NSAID's is de aanbeveling een zo laag mogelijke dosis voor een zo kort mogelijke duur, hierdoor zou de jury suggereren om ibuprofen 400 mg 100 comprimés niet meer vrij beschikbaar te laten zijn.

De jury wenst erop te wijzen dat de deskundige geen voorbeelden van nut van 'vrij afleveren' bij 'chronische pijn' heeft aangehaald.

De jury wil, bij het beantwoorden van deze vraag, ook rekening houden met het profiel van ongewenste effecten van deze producten. Voor de indicatie 'chronische pijn' meent de jury dat de apotheker steeds moet verwijzen naar een arts (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) en dat alle pijnstillers bij 'chronische pijn' slechts op voorschrift zouden mogen afgeleverd worden.

Is er een plaats voor magistrale bereidingen?

Samen met de deskundige stelt de jury vast dat er, in principe, voldoende verschillende galenische vormen beschikbaar zijn om de dosissen aan te passen aan het gewicht en aan de pathologie van de patiënt.

De jury gaat ook akkoord met de deskundige dat in bepaalde situaties in het kader van het optimaliseren van de posologie, van gebruiksgemak of verbeteren van de therapietrouw magistrale bereidingen kunnen gebruikt worden.

De jury besluit hieruit dat magistrale bereidingen een uitzondering zouden moeten zijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij chronische pijn is er momenteel een terugbetaling van magistrale bereidingen van paracetamol, acetylsalicylzuur en codeïne voorzien. De jury stelt zich vragen bij deze regelgeving: moet deze behouden blijven? (Zie antwoord op volgende vraag)

Is het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica adequaat?

In de actuele situatie bestaat er terugbetaling, voor de indicatie 'chronische pijn', beschreven in verschillende koninklijke besluiten. (12 oktober 2004, 3 juni 2007, 1 februari 2018) (voor details verwijst de jury naar de tekst van de deskundige (*volledige tekst zie Sprekersbrochure*)).

Samen met de deskundige meent de jury dat de logica van dit vergoedingssysteem ver te zoeken is

- In het bestaan van deze verschillende systemen van toelating tot terugbetaling voor paracetamol voor eenzelfde indicatie
- In het wel terugbetalen van de associatie paracetamol-codeïne in het ene en niet in het andere systeem
- Bij een verschillend percentage van terugbetaling
- Een terugbetaling in categorie B van nefopam waarvan het effect controversieel is

Wat de NSAID's betreft, stelt de deskundige zich de vraag naar de relevantie van het terugbetalen van grote verpakkingen van producten met uitgesproken gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire ongewenste effecten, waarvan de dosering zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk moeten zijn, zeker bij ouderen. De jury sluit zich hierbij aan.

De jury komt tot het besluit dat het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica niet meer adequaat is en dat de terugbetalingsmodaliteiten van de analgetica in het kader van chronische pijn dringend moeten herzien worden (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

In concreto meent de jury dat

- de terugbetaling van paracetamol bij chronische pijn moet geüniformeerd worden



- de terugbetaling van nefopam niet meer gerechtvaardigd is
- de terugbetaling van NSAID's in grote verpakkingen best herzien wordt
- de terugbetaling van codeïne best herzien wordt en verwijst hiervoor naar de argumentatie in de consensusconferentie van [6 december 2018 - Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn](#)

Wat is de plaats van vaste of losse associaties van analgetica in de aanpak van chronische pijn?

De jury volgt de deskundige dat mono-preparaten-pijnstillers de voorkeur moeten krijgen op vaste associaties, dat combinaties van verschillende NSAID's vermeden moeten worden wegens een verhoogd risico op ongewenste effecten en dat een NSAID moet gekozen worden in functie van zijn cardiovasculair en gastro-intestinaal risicoprofiel.

De deskundige citeert de NHG-richtlijn die stelt dat, als een anti-inflammatoir effect gewenst is, een associatie paracetamol-NSAID pijn efficiënt kan verlichten met een lagere dosis NSAID (en paracetamol) met - in theorie - minder ongewenste effecten.

De jury sluit zich hierbij aan en komt tot het besluit dat vaste associaties de uitzondering moeten zijn en dat losse associaties uiteraard kunnen in het kader van een adequate, 'lege artis' behandeling van chronische pijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Welk farmacologisch advies en opvolging moet door de apotheker verstrekt worden aan de patiënten bij aflevering?

Alvorens af te leveren moet de apotheker op een gestructureerde manier de patiënt bevragen. Hij kan zich hiervoor beroepen op de **WHAM-vragen**:

- voor **Wat en Wie** is het geneesmiddel?
- **Hoe lang** bestaan de klachten al?
- Zijn er reeds **acties** ondernomen door de patiënt?
- Heeft de patiënt reeds **medicatie** genomen voor deze klachten?

Deze bevraging moet toegepast worden zowel voor zelfzorgvragen als bij het afleveren van geneesmiddelen op voorschrift. Deze bevraging laat immers toe om risicogroepen of alarmsignalen te detecteren en deze patiënten door te sturen naar de arts of aangepast advies te geven. Desgevallend kan op deze manier de juiste zelfzorgmedicatie verstrekt worden.

Bij de aflevering van elk geneesmiddel verstrekt de apotheker informatie rond goed geneesmiddelengebruik, dosering, maximale gebruiksduur, gebruiksvoorzorgen, terugbetalingsvoorwaarden en -modaliteiten, enz.

Elke aflevering moet opgenomen worden in de afleverhistoriek en het farmaceutisch dossier van de patiënt. Ook in het geval van zelfzorgmedicatie raadt de jury ten stelligste aan om dit altijd op te nemen in het (gedeeld) farmaceutisch dossier. Op deze manier kunnen geneesmiddeleninteracties en eventuele dubbelmedicatie opgespoord worden.

De jury is van mening dat het delen van de aflevergegevens met alle andere betrokken zorgverstrekkers de kwaliteit van de zorg aan de patiënt ten goede kan komen. Naar analogie is de jury voorstander van het delen van de noodzakelijke gegevens uit het medisch dossier met de andere betrokken zorgverstrekkers. Voorbeelden van dergelijke informatie kunnen zijn: nierfunctie, indicatie, gebruikte geneesmiddelen, ...

Algemeen besluit





Aansluitend op de conclusies in dit consensusrapport over “**Het rationeel gebruik van niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn**” wil de jury ook nog volgende algemene besluiten, opmerkingen en aanbevelingen benadrukken:

- Het concept ‘chronische pijn’ dringt slechts moeizaam door bij zorgverleners en zeker bij het algemene publiek.
- ‘Chronische pijn’ is duidelijk meer dan een symptoom en gaat gepaard met een hele reeks andere symptomen zoals depressie, angst, slaapstoornissen, vermoeidheid, distress,
- In de ICD-11 wordt ‘chronische pijn’ als een op zichzelf bestaande aandoening geclassificeerd.
- Vanuit psychologisch perspectief is chronische pijn een vorm van aangeleerd gedrag en een maladaptieve neuropathologische ziekte die grotendeels onafhankelijk is van nociceptieve input.
- De aanpak van chronische pijn moet dan ook steeds gebeuren vanuit een biopsychosociaal model, multimodaal en multidisciplinair zijn. Een hele reeks beroepsbeoefenaars zoals huisartsen, specialisten, pijnspecialisten, apothekers, verpleegkundigen, psychologen, psychotherapeuten, ergotherapeuten, kinesitherapeuten e.a. zijn erbij betrokken.
- Indien binnen het kader van een biopsychosociale aanpak van chronische pijn medicatie noodzakelijk is, zijn niet-opioïde analgetica te verkiezen.
- Gezien zijn beperkte ongewenste effecten is paracetamol dan een eerste keuze.
- In tweede instantie kunnen dan NSAID aan de laagst actieve dosis en een zo kort mogelijke periode gebruikt worden. Een verschil in effect van de verschillende moleculen is niet aangetoond en de keuze moet gebaseerd zijn op het profiel van de patiënt.
- De werkzaamheid van paracetamol en NSAID is aangetoond. NSAID’s veroorzaken wel meer ongewenste effecten dan paracetamol.
- Tenzij SSRI en amitriptyline bij neuropathische en nociplastische pijn, kunnen adjuvantia en voedingssupplementen weinig wetenschappelijke argumenten voorleggen qua rechtstreeks pijnstillend effect. Sommige kunnen wel de levenskwaliteit en functionaliteit verbeteren.
- Topische preparaten kunnen pijnstillend werken. Ze hebben hun plaats binnen de behandelmodaliteiten door hun beperkte ongewenste effecten. Men dient er echter op bedacht zijn dat er bij chronisch gebruik steeds systemische effecten kunnen optreden. De jury sluit zich aan bij de waarschuwing van de expert in verband met deze ongewenste effecten. Dezelfde voorzichtigheid is geboden als bij het gebruik van andere toedieningsvormen.
- Bij het kiezen van de galenische vorm kan, om de therapietrouw te bevorderen, eveneens rekening gehouden worden met de voorkeur van de patiënt
- Een patiëntgerichte benadering is steeds 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 niet altijd 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.
- De evaluatie van het effect (van de medicatie) moet gebeuren door een deskundige multidisciplinaire equipe. Bij gebrek aan effect binnen een bepaalde termijn moet de medicatie afgebouwd en gestopt kunnen worden.
- Over vrij afleveren door de apotheker van pijnstillende medicatie heeft de jury als antwoord op vraag 9.a “Is er een plaats voor paracetamol en NSAID’s in de vrije verkoop?” een duidelijk



antwoord geformuleerd. Hij meent dat er bij acute pijn en koorts wel en bij 'chronische pijn' geen plaats voor is.

- OTC analgetica in grote verpakkingen zijn zinloos en zelfs potentieel gevaarlijk
- Gezien het gebrek aan deskundige begeleiding is het internet GEEN geschikt medium om OTC analgetica te verkopen
- Zowel arts als apotheker moeten een volledig zicht hebben op de geneesmiddelenhistoriek van de patiënt, of het om voorschriftplichtige of OTC geneesmiddelen gaat.
- Voedingssupplementen kunnen ook geneesmiddeleninteracties veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen om ook deze supplementen op te nemen in de geneesmiddelenhistoriek van de patiënt.
- Omgekeerd is het ook absoluut noodzakelijk dat de apotheker over een minimum aan medische gegevens van de patiënt beschikt om kwalitatieve farmaceutische zorg te kunnen bieden (de jury denkt aan bepaalde indicaties of aan de nierfunctie bijv.).
- Een belangrijke taak is weggelegd voor de afleverende apotheker. In alle gevallen zou een patiënt met chronische pijn naar de (huis)arts moeten doorverwezen worden. De apotheker speelt hierin bovendien een cruciale rol om het gebruik van zelfzorgmedicatie in goede banen te leiden (en dus op tijd door te verwijzen).
- Patiënteneducatie rond zelfzorgmedicatie is absoluut noodzakelijk, ook op vlak van analgetica, waarvan het gevaar vaak zwaar onderschat wordt.
- De jury vraagt zich af of het niet nuttig zou zijn om aan de hand van een aangepaste RIZIV-code een langere consultatietijd (van circa 1 uur) toe te kennen zodat de klacht in zijn geheel kan worden beluisterd en er misschien op meer gepaste wijze op kan worden geantwoord dan enkel met een eenvoudig voorschrift, wat tot een therapeutische escalatie kan leiden en gevolgen op lange termijn kan hebben. Deze preventie zou een wijziging in het voorschrijfgedrag kunnen teweegbrengen en misschien een positieve invloed op de levenskwaliteit van de patiënt kunnen hebben.
- Ook op vraag 9.c. "Is het actuele vergoedingssysteem voor niet-opioïde analgetica adequaat?" geeft de jury een duidelijk en negatief antwoord. Hij stelt enkele onlogische aspecten ervan vast en meent dat het actuele vergoedingssysteem aan herziening toe is.
- Ten slotte, zoals het leescomité in de inleiding heeft benadrukt, heeft de literatuurstudie aangetoond dat er onvoldoende gegevens uit geselecteerde studies beschikbaar zijn om gepaste conclusies te kunnen trekken over de rol van niet-opioïde analgetica bij de multimodale behandeling van chronische pijn.
- De richtlijnen bevatten weinig informatie over de multidisciplinaire aanpak van chronische pijn in een biopsychosociale context, waarbij onder meer psychotherapeuten, ergotherapeuten, psychologen enz. een rol spelen.
- De jury benadrukt dus dat het belangrijk is rekening te houden met het volgende:
 - De baten/risico-verhouding is vaak niet bekend op individueel niveau. Daarom is een patiëntgerichte aanpak noodzakelijk die rekening houdt met de waarden en prioriteiten van de patiënt en de verbetering van het functioneren en de pijn.
 - Het risico op ongewenste effecten kan aanvaardbaar zijn als een behandeling de autonomie en levenskwaliteit van een patiënt met chronische pijn verhoogt.
 - De houding en de gedachten van de patiënt ten opzichte van de pijn, de emotionele gevolgen van een leven met pijn, het belang van deze gevolgen en de invloed van pijn op sociale relaties, zijn factoren die zeker in aanmerking moet worden genomen bij het voorschrijven van pijnmedicatie.



- Psychologische factoren, zoals depressie, angst, wanhoop, zijn gerelateerd aan de intensiteit van de pijn. Depressie treedt vaak op bij chronische pijn. Psychologische factoren kunnen zowel een voorspellende factor zijn als een factor die de chronische pijn verergert.
- Bovendien wordt pijn vaak beschouwd als een teken van fysieke schade, waardoor de patiënt angstig wordt. In bepaalde gevallen kan een verklaring voldoende zijn om de pijn draaglijk te maken.
- Daarom is het belangrijk om al bij het eerste voorschrift van analgetica oog te hebben voor de emotionele toestand van de patiënt. Dit kan een multimodale aanpak aanvaardbaarder maken voor de patiënt en helpen voorkomen dat de pijn een chronische ziekte wordt.
- Het doel van de behandeling bestaat er dus niet altijd in om de pijn volledig te laten verdwijnen. Het kan voldoende zijn om de pijn te verminderen tot op een niveau dat de patiënt in staat stelt zijn belangrijkste doelstellingen te verwezenlijken.

Bibliografie





Geselecteerde richtlijnen

Abbreviation	Guideline
NHG 2018	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): https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn . (De Jong 2018)
WOREL 2017	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. (Henrard 2017) 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. (Henrard 2017)
NICE 2017	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). (NICE 2017)
ASCO 2016	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (Paice 2016)
DOH_Ireland 2015	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (Department of Health 2015)

Referenties

(102-93-1) 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.

(108-97) 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.

(Allegrini 2009) 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.

(Altman 2007) 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.

(Altman 2009) 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.

(Amadio 1983) Amadio P, Cummings D. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983;34: 59-66.



- (Amberbir 2011) 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.
- (Anand 2019) Anand P, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res* 2019; 12: 2039-52.
- (Anon. 1008-030) Anon. 1008-030. unpublished 2004.
- (Anon. 1008-040) Anon. 1008-040. unpublished 2004.
- (Anon. 2000) 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.
- (Anon. A0081071) 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.
- (Anon. A0081244) 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.
- (Anon. A0081279) 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.
- (Anon. A9011015) 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.
- (Anon. NCT00785577) Anon. A phase 2 study of the effects of LY545694, an iGluR5 antagonist, in the treatment of subjects with painful diabetic neuropathy. unpublished 2008.
- (ANSM 2019) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information ANSM 18/04/2019
- (Arezzo 2008) 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.
- (Arfe 2016) Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857.
- (Arias 2019) 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.
- (Arnold 2004) 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.
- (Arnold 2005) 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.
- (Arnold 2010) 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.



- (Arnold 2012) 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.
- (Asadi 2019) 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.
- (Asmus 2014) 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.
- (Atkinson 1999) 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.
- (Atkinson 2007) 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.
- (Atkinson 2016) 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.
- (Backonja 1998) 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.
- (Backonja 2008) 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.
- (Backonja 2011) 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.
- (Baer 2005) 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.
- (Baerwald 2010) 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.
- (Bally 2017) Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
- (Bannuru 2018) 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.
- (Bao 2014) 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.
- (Baraf 2011) 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.

(Baron 2016) Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther* 2016; 5(2): 149-69.

(Barr 2004) 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.

(BCFI 2014) BCFI CBIP. Nieuwigheden 2008, stand van zaken 5 jaar later. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;januari.

(BCFI 2015a) BCFI CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;april.

(BCFI 2015b) BCFI CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;februari.

(BCFI 2015c) BCFI CBIP. De Transparantiefiches: een update. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;juni.

(BCFI 2016) BCFI CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;juni.

(BCFI 2017) BCFI-CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;april.

(BCFI 2018a) BCFI CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;januari.

(BCFI 2018b) BCFI CBIP. Schrappingen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;maart.

(BCFI 2019a) BCFI CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019.

(BCFI 2019b) BCFI CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* 2019;mei.

(Bensen 1999) Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, 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.

(Berry 1982) 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.

(Bertolini 2006) Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., et al. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. 2006. *CNS Drug Reviews*. 12, 250–275.

(Bhala 2013) Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

(Bingham 2006) 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.

(Birbara 2003) 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.



- (Birbara 2006) 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.
- (Bischoff 2014) 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.
- (Blechman 1987) Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. A six-week, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 1987;83: 70-3.
- (Bocanegra 1998) 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.
- (Bookman 2004) 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.
- (Boswell 2008) 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.
- (Bouck 2018) Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and Associations of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use Among Patients With a Musculoskeletal Disorder and Hypertension, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1516-1525.
- (Boureau 2004) 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.
- (Bourgeois 1998) 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.
- (Bradley 1991) 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.
- (Braham 2003) 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.
- (Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference (39th ed.)*. London: Pharmaceutical Press; 2017.
- (Brecht 2007) Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre 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.
- (Brien 2008) 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.



- (Bruhlmann 2003) 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.
- (Bucsi 1998) Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (S) YSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 31-6.
- (Campbell 1966) Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. 1966;29: 265-7.
- (Cardenas 2002) 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.
- (Cardenas 2013) 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.
- (Caruso 2019) Caruso R. et al. Beyond pain : can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain ? A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 160 (2019) ; 2186-2198
- (Case 2003) 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.
- (Castellsague 2012) 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.
- (Chandrasekharan 2002) Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. 2002. *PNAS*. 99, 13926–13931.
- (Chappell 2008) 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.
- (Chappell 2009) 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.
- (Chappell 2011) 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.
- (Chaspierre 2019) Chaspierre A. Réunion de consensus « L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique ». Réponses aux questions du jury. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (Cheelo 2015) 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.
- (Cheng 2002) Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. 2002. *Science*. 296, 539–41.
- (Chopra 2013) 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.

(Chou 2016) 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.

(Cibere 2004) 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.

(Clegg 2006) 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.

(Clifford 2012) 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.

(Coats 2004) 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.

(Collège National de Pharmacologie Médicale 2017) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antalgiques-non-opiaces-les-points-essentiels>

(Conaghan 2013) 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.

(CTR 945-1008) 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.

(CTR 945-224) 945-224 C. A double-blind placebo-controlled trial with 3 doses of gabapentin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. unpublished 1999.

(da Costa 2016a) 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.

(da Costa 2016b) 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.

(Dahlberg 2009) 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.

(Daniels 2018) Daniels SE. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial, September 20, 2018, [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30382-5/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30382-5/fulltext)

(Dart 2007) Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27: 1219-30.



- (Davies 1999) 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.
- (Davoine 2016) Davoine E. et Kleinschmidt A. : Migraine : des recommandations à la prise en charge thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2016, 12:1212-1219
- (Day 2000) 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.
- (De Jong 2018) De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. NHG 2018.
- (DeLemos 2011) 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.
- (Demant 2014) Demant D.T. et al . The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype : A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 155 (2014) ; 2263-2273
- (Department of Health 2015) Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.
- (Derry 2014) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD010958.
- (Derry 2015) Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD011209.
- (Derry 2016) 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.
- (Derry 2017a) 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.
- (Derry 2017b) 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.
- (Derry 2017c) Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609.
- (Derry 2019) 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.
- (Dickens 2000) 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.
- (Dickson 1991) 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.
- (Dickson 2001) 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.
- (Dinat 2015) 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.



- (DOH 2015) DOH. Pharmacological management of cancer pain in adults. 2015. National Clinical Guideline.
- (Dreiser 1993) 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.
- (Dworkin 2003) 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.
- (Eberhardt 1995) Eberhardt R ZT, Hofmann R. DMSO bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose. Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Phase III Studie. *Fortschr Med* 1995: 446-50.
- (EFIC 2018) <https://europeanpainfederation.org/wp-content/uploads/2018/10/EFIC-The-first-20-years-Erdine-Kress.pdf> accessed 1 Nov 2019
- (Emery 2008) 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.
- (Enthoven 2016) 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.
- (Essex 2012(1)) 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.
- (Essex 2012(2)) 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.
- (Essex 2014) 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.
- (Essex 2016) 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.
- (Finnerup 2015) 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.
- (Fleischmann 2006) 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.
- (Folia Pharmacotherapeutica 2016) Faut-il revoir la place du paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose ? *Folia Pharmacotherapeutica* 43 novembre 2016 p.82-85
- (Folia Pharmacotherapeutica 2018) Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2018. 45(12) p. 1-2
- (Fradkin 2019) Fradkin M, Batash R, Elmaleh S, et al. Management of Peripheral Neuropathy Induced by Chemotherapy. *Curr Med Chem* 2019; 26(25): 4698-708.
- (Frakes 2011) 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.

(Fransen 2015) Fransen M, Agaliotis 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.

(Freynhagen 2005) 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.

(Galeazzi 1993) 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.

(Gallagher 2015) Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD011091.

(Gao 2010) 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.

(Gao 2015) 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.

(Gaynor 2011a) 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.

(Gaynor 2011b) 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.

(Geba 2002) 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.

(Gezondheid-en-Wetenschap 2013) 2013, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/pijnlijke-menstruatie>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2017) 2017, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/eerste-hulp-bij-ernstige-tandpijn>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2018) 2018, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/eerste-hulp/eerste-hulp-bij-koorts>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2019) 2019, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/acute-keelpijn>

(Gibofsky 2003) 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.

(Gibofsky 2014) 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.

(Giet 2006) Giet D. Ecologie des soins médicaux, carré de white, soins primaires et médecine générale. *Rev Med Liege* 2006 ; 61 : 5-6 : 277-284.



- (Giordano 2009) 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.
- (Golden 2004) 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.
- (Goldman 2010) 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.
- (Goldstein 2005) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116: 109-18.
- (Gong 2008) 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.
- (Goodkin 1990) 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.
- (Gordo 2017) 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.
- (Gottesdiener 2002) 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.
- (Grace 1999) 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.
- (Graham 2005) Graham, G. G. & Scott, K. F. Mechanism of Action of Paracetamol. 2005. *American Journal of Therapeutics*. 12, 46–55.
- (Grosser 2018) Grosser, T., Smyth, E. M. & FitzGerald, G. A. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. (2018). in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 685–709.
- (Guan 2011) 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.
- (Gui 1982) 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.
- (Gunter 2017) 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.
- (Haag 2008) Haag MD, Bos MJ, Hofman A, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168:1219-1224.
- (Hans 2019) Hans G. Topicale (topische) behandelingen in het kader van chronische pijn. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (Hans en Vanduynhoven 2019) Hans G, Vanduynhoven E. Bespreking van het onderwerp supplementen en medicinale cannabis. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019



(Hanson 2019) Hanson J. Pharmacologie des analgésiques AINS et Paracétamol. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019

(Haroyan 2018) Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtychyan 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.

(Hawkey 2000) 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.

(Henrard 2017) 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.

(Herrero-Beaumont 2007) 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.

(Hochberg 2011) 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.

(Hochberg 2016) 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.

(Holbech 2015) 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.

(Honvo 2019) Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36:45-64.

(Haupt 1999) Haupt 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.

(Huang 2019) 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.

(Huffman 2015) 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.

(IASP 2019) <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218> Accessed 4 Nov 2019.

(ICD WHO – Acc. 2019) <https://icd.who.int/dev11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1581976053>. Accessed 1 Nov 2019.



- (Ioannides 2014) 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.
- (Irving 2009) 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.
- (Irving 2011) 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.
- (Jenkins 1976) Jenkins DG, Ebbutt AF, Evans CD. Tofranil in the treatment of low back pain. *The Journal of international medical research* 1976;4: 28-40.
- (Jevsevar 2018) 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.
- (Jozwiak-Bebenista 2014) Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71:11-23.
- (Kahan 2009) 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.
- (Katz 2005) 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.
- (Katz 2011) 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.
- (Kaur 2011) 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.
- (Kautio 2008) 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.
- (Kearney 2006) Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. 2006. *BMJ.* 332, 1302–8.
- (Killian 1968) Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia: Use and Side Effects. *JAMA Neurology* 1968;19: 129-36.
- (Kim 2011) 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.
- (Kis 2005) Kis, B., Snipes, J. A. & Busija, D. W. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. 2005. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 315, 1–7.
- (Kivitz 2001) 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.



- (Kivitz 2004) 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.
- (Kivitz 2013) 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.
- (Kizhakkedath 2013) 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.
- (Kneer 2013) 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.
- (Koenen 1996) Koenen NJ HR, Bia P, Rose P. Perkutane therapie bei aktivierter Gonarthrose. *Munch Med Wochenschr* 1996;138: 534-8.
- (Koffeman 2014) Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2014;64(621):e191–e198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964463/>
- (Konno 2016) 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.
- (Kosek 2016) Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016;157(7):1382-6.
- (Kuptniratsaikul 2009) 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.
- (Kuptniratsaikul 2014) 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.
- (Kwoh 2014) 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.
- (Lapôte 2017) Vente en ligne de médicaments et démarche de soins pharmaceutiques : limites et opportunités. Mémoire de Guillaume Lapôte. Année académique 2016-2017
- (Lechin 1989) 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.
- (Lee 2017) 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.
- (Lehmann 2005) 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.



- (Leijon 1989) Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36: 27-36.
- (Leopoldino 2019) 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.
- (Lesser 2004) Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63: 2104-10.
- (Leung 2002) Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok 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.
- (Libbrecht 2019) Libbrecht D. Efficacité réelle et effets secondaires. Paracétamol, associations avec Paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (Liu 2014) Liu G, Yan YP, Zheng XX, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:1523-1529.
- (Liu 2017) 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.
- (Lohmander 2005) 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.
- (Lopez Vaz 1982) 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.
- (Lugo 2016) 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.
- (Lunn 2014) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD007115.
- (Maarrawi 2018) 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.
- (Madhu 2013) 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.
- (Makarowski 1996) Makarowski W, Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon 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.
- (Makarowski 2002) 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.
- (Markman 2018) 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.



- (Max 1988) Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. 1988;38: 1427-.
- (Mazieres 2001) 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.
- (Mazieres 2007) Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnero 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.
- (McAlindon 2004) 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.
- (McCleane 2000a) McCleane GJ. Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. The Pain Clinic 2000;12: 81-5.
- (McCleane 2000b) 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.
- (McCleane 2001) 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.
- (McKenna 2001) 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.
- (Miceli-Richard 2004) 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.
- (Michel 2005) 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.
- (MLOZ 2018) <https://www.mloz.be/fr/communiqués/8-femmes-enceintes-sur-10-prennent-ao-moins-un-medicament>
- (Moharamzad 2011) 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.
- (Moon 2010) 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.
- (Moore 2015a) 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.
- (Moore 2015b) Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2015: CD008242.
- (Moore 2015c) Moore RA. 2015, Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485506/>
- (Morlion 2019) Morlion B. Het rationeel gebruik van de niet-opioïde analgetica bij chronische pijn. Commentaar van de deskundige over de farmacologie van niet-analgetica gebruikt in pijnbestrijding. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019



- (Mu 2018) 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.
- (Muller-Fassbender 1994) 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.
- (Nakagawa 2014) 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.
- (Nderitu 2013) 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.
- (NICE 2017) 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).
- (Nicol 1969) Nicol CF. A FOUR YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF TEGRETOL(r)IN FACIAL PAIN. 1969;9: 54-7.
- (Niethard 2005) 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.
- (Noack 1994) Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 51-9.
- (Oe 2016) 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.
- (Ogawa 2010) 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, doubleblind, multicenter, placebo-controlled study. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* 2010;17: 141-52.
- (Osani 2019) Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of internal medicine* 2019.
- (Paice 2016) Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34: 3325-45.
- (Palladini 2019) 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.
- (Panahi 2014) 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.
- (Pavelka 2002) Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli 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.
- (Pelletier 2016) 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.



- (Perez 2000) Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *The American journal of medicine* 2000;108: 689.
- (Pincus 2001) 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.
- (Pincus 2004) 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.
- (Prior 2014) 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.
- (Puljak 2017) Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: CD009865.
- (Puopolo 2007) 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.
- (Qiu 1998) Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittel-Forschung* 1998;48: 469-74.
- (Raskin 2005) 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.
- (Raskin 2016) 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.
- (Rasmussen-Barr 2016) 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.
- (Rauck 2013) 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.
- (Reginster 2001) 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.
- (Reginster 2007) 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.
- (Reginster 2017) 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.
- (Rice 2001) Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94: 215-24.



- (Richter 2005) 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.
- (Rintala 2007) 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.
- (RIZIV 2018)
https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf Accessed 1 Nov 2019
- (Roberts 2016) Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552-559.
- (Roman-Blas 2017) 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.
- (Rose 1991) 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.
- (Rosenstock 2004) 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.
- (Roth 1995) 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.
- (Rother 2007) 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.
- (Rother 2013) 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.
- (Rovati 1997) 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.
- (Rowbotham 2004) 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.
- (Rowbotham 2012) 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.
- (Rozendaal 2008) 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.
- (Rull 1969) 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.



- (Russel 2008) 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.
- (Saag 2000) 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.
- (Sabatowski 2004) 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.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Sandelin 1997) 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.
- (Sandercock 2012) 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.
- (Sang 2013) 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.
- (Sangdee 2002) 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.
- (Saragiotto 2016) 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.
- (Satoh 2011) 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.
- (Sawitzke 2010) 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.
- (Schnitzer 2005a) 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.
- (Schnitzer 2005b) 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.
- (Schnitzer 2010) Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis and cartilage* 2010;18: 629-39.



- (Schnitzer 2011a) Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Duquesroix B, Frayssinet H, Beekman M. Efficacy and safety of naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;40: 285-97.
- (Schnitzer 2011b) 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.
- (Serpell 2002) Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557-66.
- (SFETD - Standards, Options et Recommandations 2002) Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé): <https://www.sfetd-douleur.org/?s=recommandations>
- (Shanthanna 2017) 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.
- (Sheehan 2016) 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.
- (Sheldon 2005) 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.
- (Shen 2003) 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.
- (Shlay 1998) 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 Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. Jama* 1998;280: 1590-5.
- (Siddal 2006) 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.
- (Simon 2009) 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.
- (Simpson 2008) Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70: 2305-13.
- (Simpson 2010) 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.
- (Singh 2015) Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD005614.
- (Skjarevksi 2009) Skjarevski 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.
- (Skjarevksi 2010a) Skjarevski 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.



- (Skljarevski 2010b) 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.
- (Smith 2014) 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.
- (Smugar 2006) 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.
- (Sodha 2013) 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.
- (Sowers 2005) 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.
- (Srivastava 2016) 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.
- (Stacey 2008) 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.
- (STEP 2014) 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/compoundresult.aspx?PC=19 2014.
- (Svensson 2006) 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.
- (Tannenbaum 2004) 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.
- (Tefsaye 2013) 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.
- (Test Santé 2017) « Les pharmacies en ligne déçoivent » Test Santé 28 novembre 2017 et « Les failles des pharmacies en ligne » Test Santé - déc. 2017 - N° 142.
- (Tölle 2008) 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.
- (Towheed 2005) 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.
- (Towheed 2006) Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.



- (Treede 2015) Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
- (Tugwell 2004) 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.
- (Turk 2001) Turk D. Pain terms and taxonomies. In: Loeser JD, Chapman CR, Turk D, editors. *Bonica's Pain Management*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 18-25.
- (Uchio 2018) 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.
- (Uebelhart 1998) 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.
- (Uebelhart 2004) 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.
- (Ungprasert 2015) 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.
- (UpToDate 2019) 2019, Tension-type headache in adults: Acute treatment, UpToDate
- (Urquhart 2008) 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.
- (Usha 2004) 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.
- (Van Boxem 2019) Van Boxem K. Gebruik van niet-opioïde analgetica in specifieke patiëntengroepen: patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of met cardiale insufficiëntie, adolescenten, zwangeren, ouderen, patiënten met psychiatrische co morbiditeit. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (Van de Castele 2019) Van de Castele M. Cijfers over de niet-opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (van den Driest 2017) van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family practice* 2017;34: 138-46.
- (van Haselen 2000) 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.
- (van Nooten 2017) van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2017; 39(4): 787-803 e18.
- (van Seventer 2006) 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.

- (van Seventer 2010) 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.
- (Varadi 2013) 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.
- (Vinik 2014) 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.
- (Voordecker 2019) Voordecker P. Antiépileptiques et antidépresseurs. Consensusvergadering RIZIV 5 december 2019
- (Vranken 2011) 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.
- (Vrethem 1997) 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.
- (Vuopala 1969) 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.
- (Wallace 2010) 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.
- (Wang 2017) 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.
- (Weaver 1995) Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon 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.
- (Webster 2010a) 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.
- (Webster 2010b) 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.
- (Wernicke 2006) 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.
- (Widrig 2007) 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.



- (Wiesenhutter 2005) 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.
- (Wiffen 2014) 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.
- (Wiffen 2016) 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.
- (Wiffen 2017a) 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.
- (Wiffen 2017b) 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.
- (Wildi 2011) 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.
- (Wilkens 2010) 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.
- (Williams 1993) 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.
- (Williams 2000) 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.
- (Williams 2001) 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.
- (Williams 2016) Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
- (Wilton 1974) Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1974;48: 869-72.
- (Woolf 2004) Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
- (Yang 2019) Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963-76.
- (Yasuda 2011) 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.
- (Yaxley 2016) Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Renal failure* 2016;38: 1328-34.
- (Yocum 2000) 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.



- (Zacher 2001) 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.
- (Zegels 2013) 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.
- (Zhang 2013) 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.
- (Zhang 2017) 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.
- (Zhu 2018a) Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11649.
- (Zhu 2018b) 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.
- (Ziegler 2015) 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.
- (Zoppi 1995) 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.