Het gender van de patiënt als mogelijke predictor van het voorschrijfgedrag bij opioïde medicatie
-
Een meta-analyse

Staf Rokegem, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Catharina Matheï, Katholieke Universiteit Leuven
Copromotor: Dr. Frederick Van Der Sypt, Universiteit Gent

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2019-2020

"Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden."

Datum: 29 april 2020

Staf Rokegem

Prof. Dr. Catharina Matheï

Dr. Frederick Van Der Sypt

Dankwoord

De voorbije twee jaar werd veel tijd gewijd aan deze masterproef, als onderdeel van het curriculum van mijn Master of Family Medicine.

De niet te onderschatten bijdrage in tijd, kennis en ervaring van mijn promotor Prof. Dr. C. Matheï en de waakzame aanwezigheid van copromotor Dr. Frederick Van Der Sypt vormen sluitstenen voor dit schrijven. Ik had hen dan ook graag bedankt voor hun inspanningen, hun constructieve opmerkingen, hun enthousiasme en liefde voor hun vak.

Ook iedereen in mijn huidige opleidingspraktijk verdient een dankwoord, voor het creëren van een werkomgeving waar elke huisarts in opleiding zich thuis kan voelen. Waar dit geldt voor mijn collega's op de werkvloer, geldt dot voor vrienden en familie daarbuiten.

Ten slotte had ik graag mijn partner bedankt. Haar niet aflatend kritisch benaderen van mijn elke gedachte blijft een drijfveer voor verandering, verbetering, elke dag. Niet alleen in mijn ontplooiing als arts, maar in zoveel meer.

Inhoudstafel

1. **Abstract** 1

2. **Inleiding** 3

3. **Materialen en methoden** 1

3.1 Dataverzameling 5

3.1.1 Zoekstrategie 5

3.1.2 Zoekopdracht 5

3.1.3 Studie selectie en Datacollectie 5

3.1.3.1 Studie selectie 5

Criteria voor inclusie/exclusie 5

Eerste fase 6

Tweede fase 6

3.1.3.2 Data Extractie 6

3.1.4 Data cleaning en codering 6

3.2 Dataverwerking en meta-analyse - PROFESSOR 7

4. **Resultaten** 8

4.1 Studie selectie 8

4.2 Studie karakteristieken 9

4.1 Algemene resultaten 10

4.2 Subgroepanalyses 10

5. **Discussie** 11

5.1 Systematische analyse 11

5.2 Resultaten 12

5.3 Besluit 14

6. **Referenties** 16

Appendices

1 Abstract

Doel van de studie: Deze masterproef heeft als doel een eventueel significant verschil in het voorschrijfgedrag voor opioïde pijnstillers bij artsen in relatie tot het gender van de patiënt te bestuderen. Aldus hopen wij bij te dragen tot de nodige inzichten nodig om gender-afhankelijk bijsturen van pijnbeleid te onderbouwen dan wel te ontmoedigen.

Materialen en methoden: Data voor systematische analyse werd verzameld via een handmatige zoekopdracht in de Medline Database. Er werd een meta-analyse uitgevoerd op de datasets geëxtraheerd uit de 36 geïncludeerde studies. Een random effects model werd gebruikt om de gepoolde effecten te berekenen. Subgroepanalyses werden uitgevoerd volgens studiedesign, geografie, karakteristieken van de studiepopulatie en de grootte van de opioïde fractie binnen de studiepopulaties.

Resultaten: Systematische analyse: De totale analyse toont een significant resultaat waar vrouwen meer opioïden voorgeschreven krijgen dan mannen (OR -0.16 [-0.24, -0.08]). Voor gepoolde data van studies op populatieniveau wordt eveneens een significant resultaat gevonden, met eenzelfde richting van effect, maar grotere effect size (OR -0.30, CI [-0.45, -0.15]). Bij poolen van studies volgens fractie van studiepopulatie dat opioïden ontvangt kregen vrouwen meer opioïden dan mannen in de laagste twee tertielen (Laagste tertiel: OR -0.22 [-0.40, -0.05], middelste tertiel: OR -0.17 [-0.29, -0.04]). In het hoogste tertiel verdwijnt de significantie van het geobserveerde effect (OR -0.09 [-0.24, 0.02]).

Subgroepanalyses: Categorisatie volgens geografie (Noord-Amerika, Europa, Australië) leverde geen significante resultaten op. Ook analyses volgens studiepopulatie konden geen significant verschil vaststellen, met uitzondering van de groep HIV en de groep dementie. Vrouwen met HIV kregen significant meer opioïden voorgeschreven (OR -0.39 [-0.58, -0.19]). Ook in de subgroep dementie kregen vrouwen significant meer opioïden voorgeschreven dan mannen (OR -0.36 [-0.39, -0.32]).

Discussie: Over de verklarende factoren voor de geobserveerde genderverschillen in het voorgeschreven krijgen van opioïden is nog weinig bekend. Wel is duidelijk dat het gaat om een complexe interactie van zowel biologische als psychologische en socioculturele factoren.

Beperkingen: In de systematische analyse konden niet alle relevante artikels worden opgenomen gezien zij niet toegankelijk waren. Selectiebias binnen de studies is onvermijdelijk gezien de meeste geïncludeerde publicaties retrospectieve data behandelen. Verder heeft de inclusie van studies van verschillende landen, met sterk uiteenlopende studiepopulaties en data over verschillende tijdsramen aanleiding gegeven tot een belangrijke heterogeniteit over de studies heen.

Aanbevelingen: Meer kwalitatief onderzoek is aan de orde om de mogelijks verklarende factoren voor de discriminatie volgens geslacht in het voorschrijven van opioïde pijnmedicatie te identificeren. Daarenboven dienen robuuste kwantitatieve studies met prospectieve opzet te gebeuren die het effect van deze factoren, en hun onderlinge interactie, kunnen beschrijven en verklaren.

2 Inleiding

Chronische pijn is en blijft een vaak voorkomende klacht. Wereldwijd lijden 15-25% van de volwassenen aan chronische pijn (1). Voor Europa is dit één op vijf Europeanen die kampt met chronische pijn (2). Aan de start va de 21e eeuw werd pijn geïntroduceerd als vijfde vitale parameter. Vandaag wordt het behandelen van pijn, terecht, steeds meer als een ethische en deontologische plicht gezien (1). In het verlichten van pijn zijn meerdere tools voorhanden. De opioïden hebben hun waarde in dit arsenaal reeds meer dan bewezen.

Noord-Amerika zag de laatste twee decennia een enorme stijging in het gebruik van opioïden. De gevolgen van dit stijgende gebruik van opioïde pijnmedicatie voor zowel goed als slecht onderbouwde indicaties vormt daar een belangrijk probleem. In de Verenigde Staten wordt reeds jaren getracht de 'opioid-crisis' onder controle te brengen (3,4). Ook in andere werelddelen wordt een stijging gezien in het gebruik van deze middelen (5).

Het nog steeds gebrekkige inzicht in pijn als mechanisme en de relevante variabelen voor pijngevoeligheid, pijnbeleving en respons op- en bijwerkingen door opioïde medicatie maakt dat artsen momenteel een moeilijk te bewaren balans slaan tussen onder- en overbehandeling met deze middelen. Om tegemoet te kunnen komen aan de zorgnood van patiënten met chronische pijnklachten, maar tegelijk de risico's van overgebruik zo veel mogelijk te kunnen beperken, is het van primordiaal belang om de relevante variabelen in deze context te identificeren. Ook het belang van de eventuele interacties tussen deze factoren mag niet onderschat worden.

Geslacht werd reeds uitvoerig beschreven als mogelijke variabele met invloed op pijngevoeligheid, pijnbeleving en respons op pijnbeleid, waaronder opioïde medicatie (6–14). Het verklaringsmodel voor het effect van gender in deze context werd de laatste jaren aan verhoogd tempo uitgewerkt, maar is nog lang niet compleet. De vaak tegenstrijdige bevindingen van het tot nog toe gevoerde onderzoek benadrukken alleen maar de complexiteit van genderverschillen in de context van pijn, die naar alle waarschijnlijkheid multidimensionaal en interactief zijn. De huidige evidentie schuift zowel biologische, psychologische als socioculturele factoren naar voor als verklarende variabelen (11,12,15,16).

Deze masterproef werd ondernomen met de hoop meer inzicht te verwerven in gender, en eventueel relevante subgroepen, als variabelen binnen de context van pijn en pijnbeleid. Beïnvloedt het gender van de patiënt de keuzes van zorgverleners in pijnbeleid, meer bepaald in het al dan niet aanwenden van opioïde medicatie voor pijncontrole?

Aldus hopen wij bij te dragen tot de nodige inzichten om, indien relevant, gender-afhankelijk bijstellen van pijnbeleid te onderbouwen.

3 Materialen en methoden

Het methodologische luik van deze masterproef voldoet aan de PRISMA-criteria voor systematische reviews, gepubliceerd in 2015 (17).

3.1 Dataverzameling

3.1.1 Zoekstrategie

Informatie werd verzameld via een manuele zoekopdracht in de Pubmed (Public/Publisher MEDLINE) database. De searchstring bestond uit zowel plaintext zoektermen als MeSH[1]-termen. De zoekopdracht kreeg als restricties opgelegd enkel onderzoek op mensen weer te geven met een publicatiedatum tussen 01/01/1999 en 31/12/2019.

3.1.2 Zoekopdracht

Volgende searchstring werd voor de laatste maal op 09/10/2019 via de PubMed interface in Medline ingegeven:

> *"Analgesics, Opioid"[Mesh] AND ("trends" OR "patterns" OR "prescribing" OR "prescription" OR "consumption") AND ("gender" OR "sex")*

De MeSH term 'Analgesics, Opioid' wordt door Medline als volgt gedefinieerd: "Compounds with activity like OPIATE ALKALOIDS, acting at OPIOID RECEPTORS. Properties include induction of ANALGESIA or NARCOSIS."

3.1.3 Studie selectie en Datacollectie

3.1.3.1 Studie selectie

Criteria voor inclusie/exclusie

De selectiecriteria voor de analyse werden geformuleerd door middel van populatie, interventie, controle en outcome (PICO) criteria.

[1] Medical Subject Heading

Inclusiecriteria: Alle studies die cijfers publiceren m.b.t. het gebruik/voorschrijven van opioïde pijnstillers, in functie van het geslacht van de patiënt. Publicatietaal Engels/Nederlands. Publicatiedatum 01/01/1999 – 31/12/2019.

Exclusiecriteria: Studies op dieren. Minderjarige studiepopulatie (< 18 jaar oud); Studies m.b.t. oneigenlijk gebruik van opioïden (misbruik of NMU[2], afhankelijkheid). Publicaties die geen genderspecifieke cijfers vermelden; Studies die enkel relatieve cijfers rapporteren (Odds Ratio, Relative Risk, …).

Eerste fase

Vooreerst werden alle unieke resultaten van de zoekopdracht (N = 620) voor relevantie gescreend op titel en abstract. Dit gebeurde geblindeerd, door twee onafhankelijke onderzoekers (S. Rokegem, C. Matheï). Eventuele conflicten of twijfel werden in onderling overleg besproken tot een consensus werd bereikt.

Tweede fase

De volledige tekst van de aldus weerhouden artikels (n = 185) werden door één onderzoeker (S. Rokegem) doorgenomen en aan de vooropgestelde inclusie- en exclusiecriteria getoetst. Enkel de artikels die data rapporteerden m.b.t. voorschriften en/of gebruik van opioïden bij meerderjarigen, met genderspecifieke cijfers, werden geïncludeerd. Bij twijfel werd opnieuw een onderling overleg gepleegd tot consensus was bereikt.

3.1.3.2 Data Extractie

Volgende informatie werd uit de geïncludeerde artikels geëxtraheerd: Jaar van publicatie, geografische informatie, studiedesign, studiepopulatie en gepubliceerde resultaten relevant voor onze primaire uitkomstmaat. Hierbij gaven wij de voorkeur aan absolute cijfers. Een extractietabel werd opgesteld in Microsoft Excel®.

3.1.4 Data cleaning en codering

Vervolgens werd de data structureel geordend en gecodeerd. De gecodeerde dataset werd tot slot geïmporteerd in STATA-13®, waar alle statistische verwerking plaatsvond.

[2] Non-medical use

3.2 Dataverwerking en meta-analyse

Alle statistische verwerking vond plaats in het STATA-13® softwarepakket.

De heterogeniteit werd geëvalueerd aan de hand van de I^2 toets. Odds ratio's (ORs) voor individuele studies en gepoolde ORs met 95% betrouwbaarheidsintervallen[3] werden berekend met behulp van het random-effects restricted maximum likelihood model.

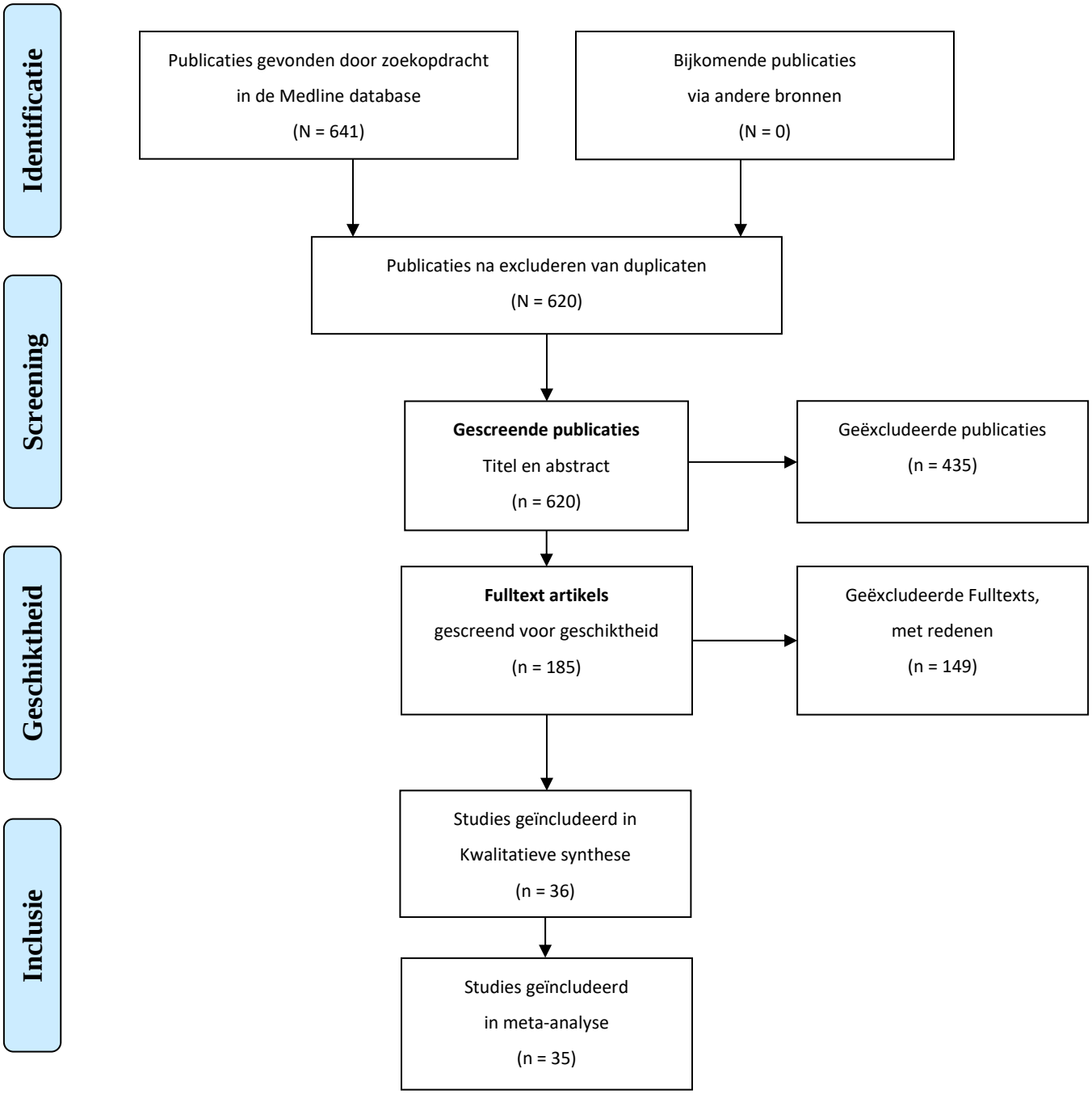
Subgroepanalyses werden per protocol uitgevoerd om het effect van geografische regio (Noord-Amerika, Europa, Australië), studiedesign (Retrospectief, prospectief, cross-sectioneel), populatie (algemene populatie, chronische non-cancereuze pijn, traumata en heelkunde, ouderen, dementie, kanker en HIV) en prevalentie van opioïdengebruik in de populatie (tertielen analyse) te exploreren.

[3] Confidence Interval, CI

4 Resultaten

4.1 Studie selectie

Hierbij het flowdiagram van het inclusieproces voor deze meta-analyse.



4.2 Studie karakteristieken

Voor een lijst van de geïncludeerde studies verwijzen we naar tabel 1 in de appendix. Geen van de geïncludeerde studies heeft dezelfde onderzoeksvraag als deze masterproef.

Deze systematische analyse bevat data uit 36 publicaties vanuit voornamelijk de V.S. (n = 28), Canada (n =3) en Europa (n = 3). Eén studie verzamelt data vanuit zowel de V.S. als Canada. Ook Australië wordt door één studie vertegenwoordigd. Alle studies werden na het jaar 2000 gepubliceerd. Hiervan dateert de overgrote meerderheid van na 2010, met uitzondering van vier publicaties (18–21). De data in het merendeel van de studies dateert van tussen de fiscale jaren 2005 en 2015. Slechts twee studies hanteren ook data uit de 20e eeuw (18,22). Het meest voorkomende design is de retrospectieve cohorte (n = 26), gevolgd door prospectieve cohortes (n = 9) en één cross-sectionele analyse. Alle geïncludeerde studies zijn observationeel van aard.

Er werden acht populatiegebaseerde cohortes geïncludeerd (18,19,22–27). Over de overige studies worden sterk heterogene studiepopulaties gezien. Zes publicaties onderzochten opioïdgebruik bij locomotorische pathologie (21,28–32), waarvan drie specifiek in de context van RA[4] (28,30,32). Vijf studies zijn op de dienst spoedgevallen georganiseerd (20,33–36). Hiervan hadden vier studies specifiek betrekking tot traumata en/of ongevallen (33–36). Vier studies verzamelden hun data in een heelkundige setting (37–40). Nogmaals vier studies vertegenwoordigen een populatie van HIV-seropositieve patiënten (22,27,41,42). Twee studies verkennen het gebruik van opioïden in een oncologische setting (43,44). Patiënten met dementie vormen de studiepopulatie in opnieuw twee publicaties (45,46). Voor chronische pijn, niet anders omschreven, is dit het geval bij drie studies (47–49). Enkele studies hebben een oudere studiepopulatie (29,45,46,50,51).

Inzake resultaten rapporteren vier publicaties een significant resultaat waar mannen meer opioïden krijgen dan vrouwen (18,31,43,52,53). Bij 15 studies werd geen significant verschil in ontvangen opioïden tussen mannen respectievelijk vrouwen vastgesteld (20,21,47–51,28,33,35–37,39,44,46). De overige 17 publicaties stelden vast dat vrouwen meer opioïden ontvingen dan mannen (22,23,38,40–42,45,54,55,24–27,29,30,32,34).

[4] Reumatoïde artritis

4.1 Algemene resultaten

Het resultaat van het random effects model van de gepoolde data toonde een significant verschil in het ontvangen van opioïden tussen mannen en vrouwen. Vrouwen kregen over het algemeen meer opioïden voorgeschreven dan mannen (OR -0.16 [-0.24, -0.08]) (Forest plot 1). Dit geldt voor zowel Noord-Amerika (OR -0.17 [-0.25, -0.08]) als Europa (OR -0.22 [-0.41, -0.04]) (Forest plot 2).

4.2 Subgroepanalyses

Subgroepanalyse volgens studiepopulatie (Forest plot 5) toont een significant verschil tussen mannen en vrouwen m.b.t. het voorgeschreven krijgen van opioïden wanneer de studiepopulatie de algemene bevolkingsgroep vertegenwoordigt. De grootte van effect is hier groter dan in de algemene analyse (OR -0.30 [-0.45, -0.15]). In de subgroep CNCP[5] werd geen significant verschil gevonden in voorschrijfgedrag van opioïden aan mannen respectievelijk vrouwen (OR -0.10 [-0.25, 0.05]). Dit geldt ook voor de groep verwondingen en heelkunde (OR -0.10 [-0.20, 0.01]).

Analyse van de overige subgroepen (cognitieve problematiek, oncologische diagnose, HIV-seropositief) gaven, met uitzondering van de subgroep HIV (OR -0.39 [-0.58, -0.19]), geen significant resultaat.

In de meeste subgroepen is er een belangrijke heterogeniteit.

Subgroepanalyse volgens prevalentie van opioïden gebruik (Forest plot 4) toont dat vrouwen in het laagste (OR -0.22 [-0.40, -0.05]) en middelste tertiel (OR -0.17 [-0.29, -0.04]) significant vaker opioïden voorgeschreven dan mannen. Het hoogste tertiel toont eenzelfde richting van effect, doch niet significant (OR -0.09 [-0.20, 0.02]).

[5] Chronische non-cancereuse pijn

5 DISCUSSIE

Deze masterproef bevat een meta-analyse van de bestaande literatuur omtrent het voorschrijfgedrag voor opioïden, en onderzoekt de invloed van het gender van de patiënt in die context.

Onze analyse toont dat vrouwen significant vaker opioïden krijgen voorgeschreven dan mannen (OR -0.16 [-0.24, -0.08]). Bij publicaties met een studiepopulaties representatief voor een algemene bevolkingsgroep merken wij een grotere effect size (OR -0.30 [-0.45, -0.15]).

Bij stratificatie volgens fractie van de studiepopulatie dat een opioïde voorgeschreven krijgt (forestplot 3) wordt voor het laagste (OR -0.22 [-0.40, -0.05]) en middelste tertiel (OR -0.17 [-0.29, -0.04]) een significant verschil gezien waar vrouwen meer opioïden ontvangen dan mannen. Dit geldt echter niet voor het hoogste tertiel, waar het effect geobserveerd in de eerste twee tertielen haar significantie verliest (OR -0.09 [-0.20, 0.02]).

Systematische analyse

Een aantal zwaktes van de analyse moeten in rekening worden genomen: Vooreerst konden niet alle mogelijks relevante artikels in de analyse worden opgenomen omdat geen fulltext beschikbaar was. Deze studies waren nog toegankelijk via de bibliotheek van de UGent, nog via consultatie van experten. Verder is in velen van de geïncludeerde studies selectiebias onvermijdbaar, gezien hun retrospectieve aard. Verder resulteerden het doel van deze masterproef – namelijk het bestuderen van de invloed van het geslacht van de patiënt op de keuze van de arts tot al dan niet voorschrijven van opioïden – en de daaraan gekoppelde zoekopdracht in een belangrijke heterogeniteit onder de geïncludeerde studies. Deze valt overigens niet door louter toeval te verklaren ($I2 = 99{,}76\ \%$).

Hieruit volgt dat naar alle waarschijnlijkheid intrinsieke eigenschappen van de individuele studies (e.g. karakteristieken van studiepopulaties, tijdsvensters van dataverzameling, geografische spreiding, …) verantwoordelijk zijn voor de geobserveerde heterogeniteit. Desondanks konden subgroepanalyses volgens deze factoren deze heterogeniteit niet afdoende verklaren.

Resultaten

Over het algemeen toont onze analyse dat vrouwen meer opioïden voorgeschreven krijgen dan mannen (forest plot 1). We groepeerden vervolgens publicaties waar de studiepopulatie een algemene bevolkingsgroep vertegenwoordigt. Aldus trachtten wij een resultaat met een grotere externe validiteit te genereren. Opnieuw wordt een significant resultaat gezien, met dezelfde richting van effect als de algemene analyse (vrouwen krijgen meer opioïden voorgeschreven dan mannen), maar grotere effect-size dan in de integrale analyse. Onze analyse suggereert aldus bij herhaling dat bij vrouwelijke patiënten over het algemeen vaker een opioïde wordt aangewend voor pijncontrole dan bij mannen.

Zoals reeds beschreven werden vooraf geplande subgroep analyses uitgevoerd om het effect van verscheidene studie- en populatiekarakteristieken op de richting en grootte van effect te evalueren, alsook het effect op de geobserveerde heterogeniteit van de gepoolde data te beschrijven. Geen van de doorgevoerde analyses kon echter de geobserveerde heterogeniteit over de studies afdoende verklaren.

Wel wordt een opvallende vaststelling gedaan bij stratificatie van studies volgens fractie van de studiepopulatie dat een opioïde voorgeschreven kreeg. Vrouwen krijgen significant meer opioïden dan mannen in de onderste twee tertielen. Dit effect verliest echter zijn significantie in het hoogste tertiel.

Bij vergelijken van het laagste en hoogste tertiel zien we het volgende: In het laagste tertiel representeren 7 van de 12 studies (57%) populatiegebaseerde cohortes (18,19,23–25,49,52). Slechts één studie verzamelt haar data in een heelkundige context (40). We zien hier een significant verschil, waar vrouwen meer opioïden krijgen dan mannen. In het hoogste tertiel (13 studies) zien we een meer diverse pool van studiepopulaties, waar populaties met mogelijks hogere pijnscores uitgeselecteerd werden: drie studies m.b.t. opioïden in een heelkundige context (37–39), twee studies bij kanker (43,44) en nogmaals twee studies verzamelden hun data op de dienst spoedgevallen (20,33). Verder zijn ook de context van intensieve zorgen (50) en RA (30) elk door één studie vertegenwoordigd. Heelkundig ingrijpen, kanker en pathologie op urgentiediensten vormen aldus reeds 7/13 studies in deze subgroep (54%). De kans is groot dat hogere pijnscores in dit tertiel meer voorkomen. We zien dat hier de significantie van het in het eerste tertiel geobserveerde effect verdwijnt.

In de context van ernstigere pathologie en hogeren pijnscores (e.g. heelkundig ingrijpen, ernstige traumata, maligne morbiditeit met eventueel palliatief beleid, …) blijkt in onze analyse het geslacht van de patiënt aan besliskundig gewicht te verliezen in het pijnbeleid van de zorgverlener. Sterkere evidentie voor het voorschrijven van opioïden in deze setting en bij gevolg eenduidigere richtlijnen zouden mogelijke verklaringen kunnen zijn voor deze observatie.

Safdar B. (2009, V.S., Canada) illustreert echter dat interactie tussen schijnbaar insignificante factoren belangrijke gevolgen kan hebben (20). De studie bestudeert het farmacologisch pijnbeleid op de spoedgevallen van een twintigtal ziekenhuizen in Noord-Amerika. Enkel patiënten die bij admissie matige tot ernstige pijn rapporteerden werden in de studie opgenomen, waardoor ook hier hogere pijnscores overheersen. Bij univariate analyse voor de toediening van opioïden wordt geen belangrijk verschil gezien volgens het gender van de patiënt, of dat van de voorschrijvend arts. Zij beschrijven echter wel het volgende: *"However, there was a significant physician–patient interaction (P = 0.002 by Breslow-Day statistic). Female physicians administered opioids to 42% of female patients and 28% of male patients while male physicians administered opioids to 34% of female patients and 42% of male patients."* Ook na controle voor mogelijke confounders bleef deze interactie tussen het gender van patiënt en arts significant (20). Jammer genoeg beschikken we over onvoldoende data om ook in het hoogste tertiel van onze analyse naar dit effect op zoek te gaan.

Hoewel het bestuderen van het gender van de voorschrijvend arts in de context van opioïdgebruik buiten de scope van deze masterproef valt, legt de observatie van *Safdar B. (2009, V.S., Canada)* een cruciale drempel bloot op de weg naar een verklarend narratief voor onze observaties. Het lijkt ons dan ook waardevol hier alsnog een korte reflectie aan te koppelen.

Vooreerst bevestigen dergelijke vaststellingen de hypothese dat, zoals eerder in deze scriptie reeds werd aangehaald, niet alleen biologische maar ook psychologische en socioculturele factoren een niet te onderschatten rol spelen in de keuze van de zorgverlener tot al dan niet aanwenden van een opioïde in zijn/haar pijnbeleid. De determinanten in dit keuzeproces zijn dus naar alle waarschijnlijkheid talrijker zijn dan eerst gedacht. Verder onderlijnen zij dat deze determinanten verspreid liggen op verschillende niveaus, en daarenboven op complexe wijze met elkaar in interactie lijken te gaan.

Inderdaad, de reeds bestaande literatuur ondersteunt deze complexe, multimodale hypothese. Men ziet dat vrouwen een hogere incidentie vertonen van chronische pijnaandoeningen, wat een neurofysiologische basis suggereert voor genderverschillen in nociceptie (8). Verschillen tussen de seksen bij blootstelling aan pijnlijke stimuli worden echter ook gezien in pijnrapportering en pijngedrag. Vrouwen lijken vaker pijn te rapporteren, en schatten hun pijn ernstiger in (16). Men ziet daarnaast steeds meer dat ook genderrollen en mogelijks andere socioculturele constructies bijdragen tot deze verschillen (8,10,11,13). Zo heeft het geslacht van de zorgverlener een belangrijk effect op de pijndrempel van zowel mannen als vrouwen. Mannen gaan pijn onder-rapporteren en een hogere pijndrempel aangeven in de nabijheid van vrouwelijke onderzoekers (8). Ook psychosociale processen hebben een belangrijke rol in de verschillen in de perceptie, expressie en tolerantie van pijn tussen mannen en vrouwen (8,13). Etniciteit en cultuur lijken eveneens hun invloed te hebben, onder de vorm van aangeleerde gedragingen in de context van pijn (12). Inzake respons op opioïde medicatie is wederom nog onvoldoende geweten over de mogelijke invloed hebbende factoren, waardoor tegenstrijdig onderzoek vaak voorkomt en harde conclusies trekken op dit moment prematuur blijft (8,56). Dit geldt opnieuw ook voor gender als variabele. Toch zijn er belangrijke argumenten voor een verschillende reactie op opioïde pijnstilling tussen mannen en vrouwen. Men ziet verschillen in activatie van opioïde-receptoren, vermoedelijk mede te verklaren door hormonale invloeden (8,10,15). Verder wordt gezien dat vrouwen minder morfine nodig hebben voor eenzelfde analgetisch effect (6,57).

Besluit

Vandaag de dag slaan artsen een moeilijke balans in het al of niet aanwenden van opioïden voor pijncontrole. Een goede pijncontrole wordt gezien als kwalitatieve zorg en de onderbehandeling van pijn wordt dan ook steeds vaker veroordeeld (1). Daartegenover staan echter de belangrijke risico's verbonden aan het gebruik van opioïde pijnmedicatie. Bijwerkingen als obstipatie en ademhalingsdepressie, maar ook addictie, komen vaak voor (58). Noord-Amerika worstelt sinds jaren met de gevolgen van een stijgend gebruik van opioïden[6]. Daar spreekt men van een heuse

[6] Ter illustratie: In 2014 voegde de CDC preventie van overdosissen voor opioïden toe aan de top 5 uitdagingen voor de volksgezondheid in de V.S. (64). In oktober 2017 riep de DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) de opioïd-crisis uit tot een noodtoestand voor de volksgezondheid in de VS (59).

‘opioid-crisis’(4,59–61). Ook voor Europa echter wordt de afgelopen jaren een toename in gebruik van opioïden gerapporteerd (5,62).

De opioïden hebben, als zowel genees- en genotsmiddel, een turbulente geschiedenis (63,64). Inmiddels worden de gevaren van overgebruik van opioïden in zowel goed als slecht onderbouwde indicaties unaniem erkend. Een veelvoud aan nieuwe preventiestrategieën werd gelanceerd, voornamelijk in de V.S., en dit op alle niveaus van de gezondheidszorg. Toch missen deze goedbedoelde initiatieven nog te vaak hun doel, zoals blijkt uit recente rapportering (5).

Over wat juist maakt dat artsen al dan niet voor een opioïde kiezen met oog op pijncontrole is dan ook nog weinig geweten. Om de huidige epidemie beter te begrijpen en aan te kunnen pakken, maar ook om een soortgelijke problematische evolutie in onze contreien te vermijden, hebben artsen en beleidsmakers meer handvaten nodig. Het is bij gevolg belangrijk de determinanten die artsen motiveren om al of niet de stap naar een opioïde te zetten te identificeren, maar ook hun onderlinge interactie verder kaart te brengen.

Dat het geslacht van de patiënt één van deze determinanten is valt inmiddels niet meer te ontkennen. Hoewel de laatste jaren belangrijke inspanningen zijn geleverd in de uitwerking van het verklarend model voor discriminatie volgens geslacht in het voorschrijfgedrag voor opioïde pijnmedicatie, is nog steeds geen concrete, sluitende hypothese voor handen. De subjectieve aard van pijn als klacht en de complexe, multimodale aard van het interactief netwerk aan determinanten in deze context maken hiervan dan ook geen makkelijke opdracht. Onderzoek dat actief naar deze determinanten op zoek gaat en daarnaast hun onderlinge interactie tracht in kaart te brengen blijft tot op heden uiterst schaars. Bij gevolg blijven praktische handvaten voor zorgverleners voorlopig uit.

Om deze handvaten in de toekomst te kunnen aanreiken is verder onderzoek aan de orde waar dit netwerk aan determinanten integraal wordt benaderd. Alleen op die manier kan een bruikbare hypothese worden gegenereerd. Kwalitatief onderzoek met bijzondere aandacht voor psychologische en socioculturele determinanten in de context van pijn kan een grote meerwaarde betekenen. Ook kwantitatieve studies met een robuuste methodologie en een bij voorkeur prospectieve opzet zullen meer antwoorden kunnen bieden.

6 REFERENTIES

1. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: A fundamental human right. Anesthesia and Analgesia. 2007.
2. H. B, B. C, V. V, R. C, D. G. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;
3. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 May;98(20):e15425. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31096439
4. UNODC. Understanding the global opioid crisis. 2019;12. Available from: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_web_new.pdf
5. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2019. United Nations Office on Drugs and Crime. 2019.
6. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, et al. Gender differences in pain and its relief. Ann Ist Super Sanita. 2016;
7. LeResche L, Saunders K, Dublin S, Thielke S, Merrill JO, Shortreed SM, et al. Sex and age differences in global pain status among patients using opioids long term for chronic noncancer pain. J Women's Heal [Internet]. 2015 Aug;24(8):629–35. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153668
8. Nasser SA, Afify EA. Sex differences in pain and opioid mediated antinociception: Modulatory role of gonadal hormones. Vol. 237, Life Sciences. 2019.
9. Rhudy JL, Williams AE. Gender differences in pain: Do emotions play a role? Vol. 2, Gender Medicine. 2005. p. 208–26.
10. Koons AL, Rayl Greenberg M, Cannon RD, Beauchamp GA. Women and the Experience of Pain and Opioid Use Disorder: A Literature-based Commentary. Clin Ther [Internet]. 2018;40(2):190–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329750
11. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. Pain. 1998;
12. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: A systematic review with meta-analysis. Vol. 16, European Journal of Pain (United Kingdom). 2012. p. 1211–23.
13. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. Journal of Pain. 2009.
14. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, Den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: An experimental study in healthy volunteers. Anesthesiology [Internet]. 2000 Nov;93(5):1245–54. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046213
15. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. Gender Medicine. 2005.
16. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. Vol. 65, Pain. 1996. p. 123–67.
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Rev Esp Nutr Humana y Diet. 2016;
18. Wisniewski AM, Purdy CH, Blondell RD. The epidemiologic association between opioid prescribing, non-medical use, and emergency department visits. J Addict Dis [Internet]. 2008;27(1):1–11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551883
19. Simoni-Wastila L. The use of abusable prescription drugs: the role of gender. J Womens Health Gend Based Med [Internet]. 2000 Apr;9(3):289–97. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787224
20. Safdar B, Heins A, Homel P, Miner J, Neighbor M, DeSandre P, et al. Impact of physician and patient gender on pain management in the emergency department--a multicenter study. Pain Med [Internet]. 2009 Mar;10(2):364–72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992042
21. Webster BS, Verma SK, Gatchel RJ. Relationship between early opioid prescribing for acute occupational low back pain

and disability duration, medical costs, subsequent surgery and late opioid use. Spine (Phila Pa 1976) [Internet]. 2007 Sep;32(19):2127–32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762815

22. Silverberg MJ, Ray GT, Saunders K, Rutter CM, Campbell CI, Merrill JO, et al. Prescription long-term opioid use in HIV-infected patients. Clin J Pain [Internet]. 2012 Jan;28(1):39–46. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677568

23. Thielke SM, Simoni-Wastila L, Edlund MJ, DeVries A, Martin BC, Braden JB, et al. Age and sex trends in long-term opioid use in two large American health systems between 2000 and 2005. Pain Med [Internet]. 2010 Feb;11(2):248–56. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002323

24. Khodneva Y, Muntner P, Kertesz S, Kissela B, Safford MM. Prescription Opioid Use and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death Among Adults from a Prospective Cohort (REGARDS Study). Pain Med [Internet]. 2016;17(3):444–55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361245

25. Zhong W, Maradit-Kremers H, St Sauver JL, Yawn BP, Ebbert JO, Roger VL, et al. Age and sex patterns of drug prescribing in a defined American population. Mayo Clin Proc [Internet]. 2013 Jul;88(7):697–707. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790544

26. Mosher HJ, Krebs EE, Carrel M, Kaboli PJ, Weg MW Vander, Lund BC. Trends in prevalent and incident opioid receipt: an observational study in Veterans Health Administration 2004-2012. J Gen Intern Med [Internet]. 2015 May;30(5):597–604. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519224

27. Edelman EJ, Gordon K, Becker WC, Goulet JL, Skanderson M, Gaither JR, et al. Receipt of opioid analgesics by HIV-infected and uninfected patients. J Gen Intern Med [Internet]. 2013 Jan;28(1):82–90. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895747

28. DeMik DE, Bedard NA, Dowdle SB, Burnett RA, McHugh MA, Callaghan JJ. Are We Still Prescribing Opioids for Osteoarthritis? J Arthroplasty [Internet]. 2017;32(12):3578-3582.e1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28887019

29. Green DJ, Bedson J, Blagojevic-Burwell M, Jordan KP, van der Windt D. Factors associated with primary care prescription of opioids for joint pain. Eur J Pain [Internet]. 2013 Feb;17(2):234–44. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718522

30. Curtis JR, Xie F, Smith C, Saag KG, Chen L, Beukelman T, et al. Changing Trends in Opioid Use Among Patients With Rheumatoid Arthritis in the United States. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) [Internet]. 2017;69(9):1733–40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635179

31. Gebauer S, Salas J, Scherrer JF. Neighborhood Socioeconomic Status and Receipt of Opioid Medication for New Back Pain Diagnosis. J Am Board Fam Med [Internet]. 2017 Nov;30(6):775–83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180552

32. Wright EA, Katz JN, Abrams S, Solomon DH, Losina E. Trends in prescription of opioids from 2003-2009 in persons with knee osteoarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2014 Oct;66(10):1489–95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782079

33. Chaudhary MA, Schoenfeld AJ, Harlow AF, Ranjit A, Scully R, Chowdhury R, et al. Incidence and Predictors of Opioid Prescription at Discharge After Traumatic Injury. JAMA Surg [Internet]. 2017 Oct;152(10):930–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636707

34. Hudson TJ, Painter JT, Gressler LE, Lu L, Williams JS, Booth BM, et al. Factors Associated with Opioid Initiation in OEF/OIF/OND Veterans with Traumatic Brain Injury. Pain Med [Internet]. 2018;19(4):774–87. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29036680

35. Madsen TE, McLean S, Zhai W, Linnstaedt S, Kurz MC, Swor R, et al. Gender Differences in Pain Experience and Treatment after Motor Vehicle Collisions: A Secondary Analysis of the CRASH Injury Study. Clin Ther [Internet]. 2018;40(2):204-213.e2. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371004

36. Platts-Mills TF, Hunold KM, Bortsov A V, Soward AC, Peak DA, Jones JS, et al. More educated emergency department patients are less likely to receive opioids for acute pain. Pain [Internet]. 2012 May;153(5):967–73. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386895

37. Raikundalia MD, Cheng TZ, Truong T, Kuchibhatla M, Ryu J, Abi Hachem R, et al. Factors associated with opioid use after endoscopic sinus surgery. Laryngoscope [Internet]. 2019;129(8):1751–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30861579

38. Adogwa O, Davison MA, Vuong V, Desai SA, Lilly DT, Moreno J, et al. Sex Differences in Opioid Use in Patients With Symptomatic Lumbar Stenosis or Spondylolisthesis Undergoing Lumbar Decompression and Fusion. Spine (Phila Pa 1976) [Internet]. 2019 Jul;44(13):E800–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205178

39. Baker JA, Avorn J, Levin R, Bateman BT. Opioid Prescribing After Surgical Extraction of Teeth in Medicaid Patients, 2000-2010. JAMA [Internet]. 2016 Apr;315(15):1653–4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978601

40. Thiels CA, Anderson SS, Ubl DS, Hanson KT, Bergquist WJ, Gray RJ, et al. Wide Variation and Overprescription of Opioids After Elective Surgery. Ann Surg [Internet]. 2017;266(4):564–73. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697049

41. Flores J, Liang Y, Ketchum NS, Turner BJ, Bullock D, Villarreal R, et al. Prescription Opioid Use is Associated with Virologic Failure in People Living with HIV. AIDS Behav [Internet]. 2018;22(4):1323–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28688032

42. Merlin JS, Tamhane A, Starrels JL, Kertesz S, Saag M, Cropsey K. Factors Associated with Prescription of Opioids and Co-prescription of Sedating Medications in Individuals with HIV. AIDS Behav [Internet]. 2016 Mar;20(3):687–98. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487298

43. Barbera L, Seow H, Husain A, Howell D, Atzema C, Sutradhar R, et al. Opioid prescription after pain assessment: a population-based cohort of elderly patients with cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2012 Apr;30(10):1095–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370317

44. Ziegler L, Mulvey M, Blenkinsopp A, Petty D, Bennett MI. Opioid prescribing for patients with cancer in the last year of life: a longitudinal population cohort study. Pain [Internet]. 2016;157(11):2445–51. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626624

45. Hamina A, Taipale H, Tanskanen A, Tolppanen A-M, Tiihonen J, Hartikainen S. Differences in analgesic use in community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. Eur J Pain [Internet]. 2017;21(4):658–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862681

46. Griffioen C, Husebo BS, Flo E, Caljouw MAA, Achterberg WP. Opioid Prescription Use in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. Pain Med [Internet]. 2019;20(1):50–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136228

47. Dobscha SK, Morasco BJ, Duckart JP, Macey T, Deyo RA. Correlates of prescription opioid initiation and long-term opioid use in veterans with persistent pain. Clin J Pain [Internet]. 2013 Feb;29(2):102–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269280

48. Vargovich AM, McNeil DW, Foley KP, Sperry J. Impact of a Psychological Opioid-Risk Evaluation on Opioid Prescribing in Primary Care. Fam Med [Internet]. 2016 Jul;48(7):538–45. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27472791

49. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. Pain [Internet]. 2013 Dec;154(12):2844–52. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988363

50. Wang HT, Hill AD, Gomes T, Wijeysundera DN, Pinto R, Scales DC, et al. Opioid Use After ICU Admission Among Elderly Chronic Opioid Users in Ontario: A Population-Based Cohort Study. Crit Care Med [Internet]. 2018;46(12):1934–42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30222633

51. Maiti S, Sinvani L, Pisano M, Kozikowski A, Patel V, Akerman M, et al. Opiate Prescribing in Hospitalized Older Adults: Patterns and Outcomes. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2018;66(1):70–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052224

52. Holliday S, Morgan S, Tapley A, Dunlop A, Henderson K, van Driel M, et al. The Pattern of Opioid Management by Australian General Practice Trainees. Pain Med [Internet]. 2015 Sep;16(9):1720–31. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26118466

53. Sutradhar R, Lokku A, Barbera L. Cancer survivorship and opioid prescribing rates: A population-based matched cohort study among individuals with and without a history of cancer. Cancer [Internet]. 2017 Nov;123(21):4286–93. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782114

54. Simoni-Wastila L. The use of abusable prescription drugs: The role of gender. J Women's Heal Gender-Based Med. 2000;

55. Hunnicutt JN, Chrysanthopoulou SA, Ulbricht CM, Hume AL, Tjia J, Lapane KL. Prevalence of Long-Term Opioid Use in Long-Stay Nursing Home Residents. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2018;66(1):48–55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940193

56. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, et al. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. Vol. 148, Pharmacological Research. 2019.

57. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, Den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: An experimental study in healthy volunteers. Anesthesiology. 2000;

58. Geneesmiddelen Repertorium - BCFI [Internet]. 2020. Available from: https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?matches=morfine%7CMorfine&frag=6544

59. hhs-acting-secretary-declares-public-health-emergency-address-national-opioid-crisis @ hhs.gov [Internet]. 2017. Available from: http://hhs.gov/about/news/2017/10/26/hhs-acting-secretary-declares-public-health-emergency-address-national-opioid-crisis.html

60. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 May;98(20):e15425. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31096439

61. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Sherwin E, Wheeler J, Hohmeier K. The opioid crisis: Origins, trends, policies, and the roles of pharmacists. Am J Heal Pharm. 2019;

62. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2018. World Drug Report 2018. 2018.

63. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. Pain Ther. 2018;

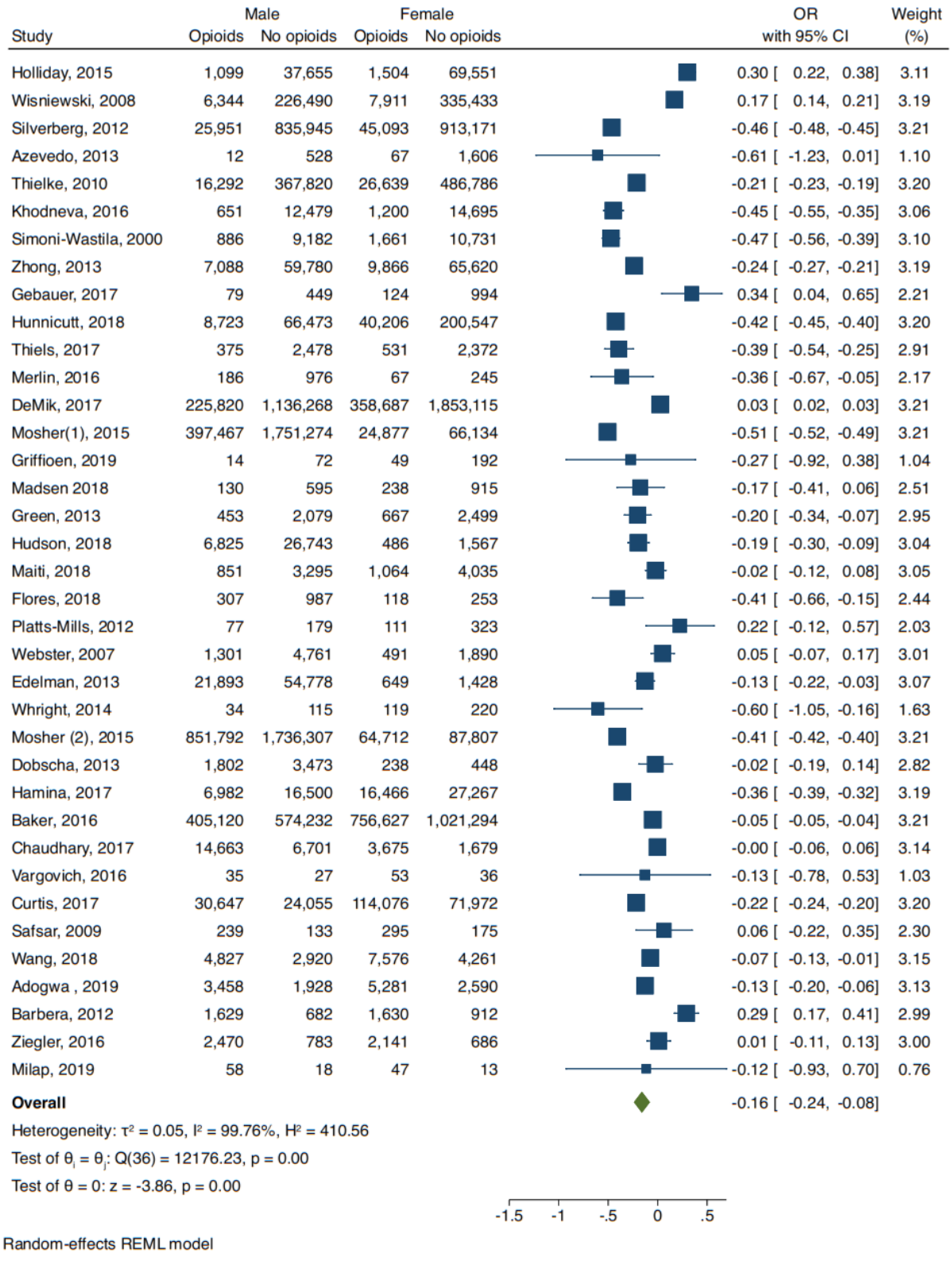
64. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. Annu Rev Public Health. 2015;

Appendices

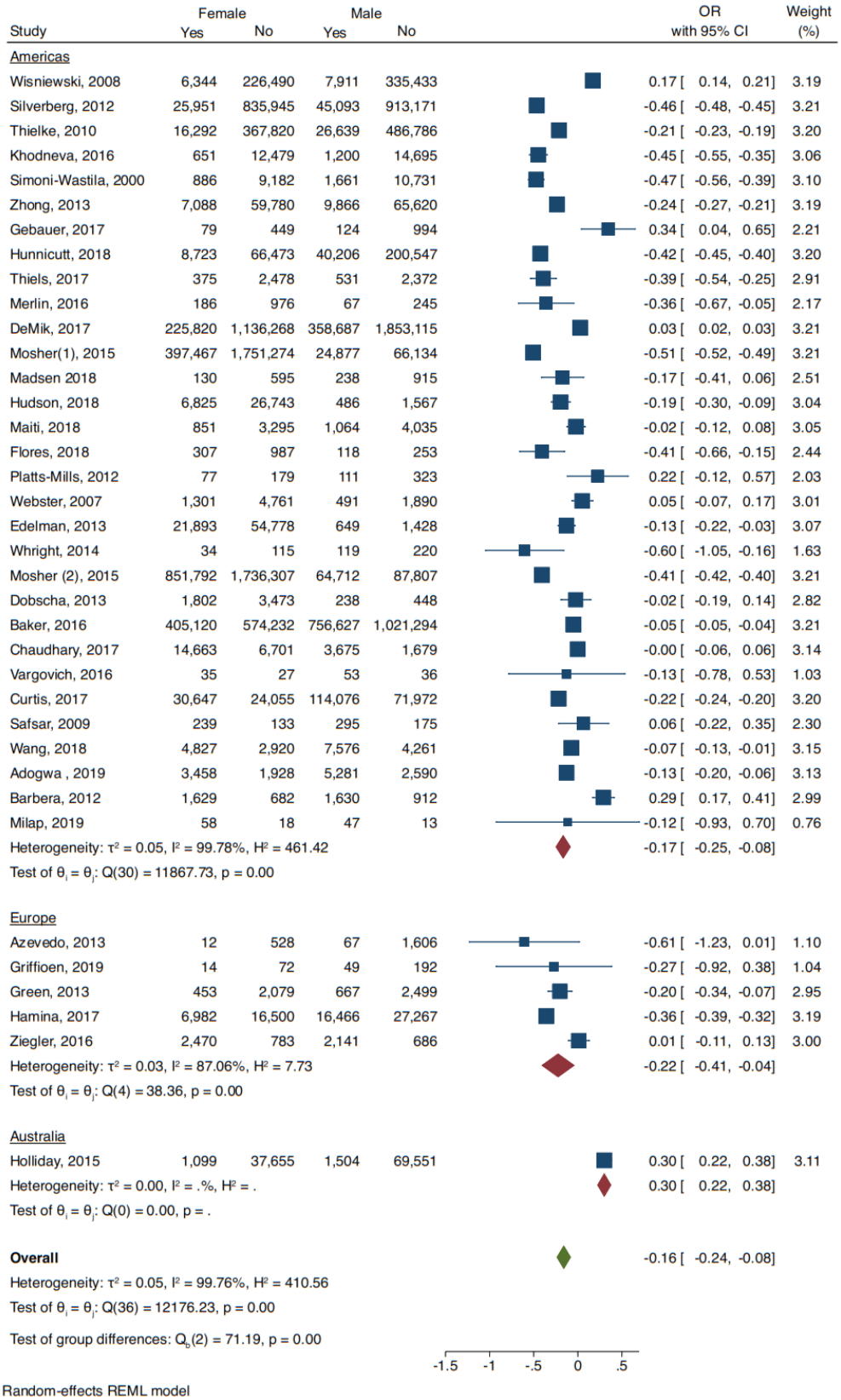
Tabel 1: Lijst van geïncludeerde studies (N = 37).

Auteurs	Publicatie	Start	Einde	Geografie
Milap D.R.	2019	2016	2017	V.S.
Adogwa, O. Et al.	2019	2007	2016	V.S.
Flores, J. Et al.	2018	2013	2013	V.S.
Barbera, L. Et al.	2012	2007	2009	Canada
Khodneva, Y. Et al.	2016	2003	2010	V.S.
Edelman, E. Et al.	2013	2006	2006	V.S.
Chaudhary, M.A. Et al.	2017	2006	2013	V.S.
Ziegler, L. Et al.	2016	2005	2012	U.K.
Mosher, H.J. Et al.	2015	2004	2012	V.S.
Hamina, A. Et al.	2017	2005	2011	Finland
Silverberg, M.J. Et al.	2012	1997	2005	V.S.
Hunnicutt, J.N.	2018	2012	2012	V.S.
Zhong, W. Et al.	2013	2009	2009	V.S.
DeMik, David E	2017	2007	2014	V.S.
Wisniewski, A.M. Et al.	2008	1995	2004	V.S.
Simoni-Wastila, L.	2000	1987	1987	V.S.
Azevedo, L.F. Et al.	2013	2007	2008	Portugal
Wang, H.T. Et al.	2018	2002	2015	Canada
Griffioen, C. Et al.	2019	2009	2010	Noorwegen
Vargovich, A.M.	2016	2010	2013	V.S.
Green, D.J.	2013			U.K.
Safdar, B. Et al.	2009			V.S., Canada
Maiti, S. Et al.	2018	2014	2015	V.S.
Webster, B.S. Et al.	2007	2002	2003	V.S.
Curtis, J.R. Et al.	2017	2014	2014	V.S.
Hudson, T.J Et al.	2018	2010	2012	V.S.
Madsen, T.E. Et al.	2018	2012	2016	V.S.
Baker, J.A. Et al.	2016	2000	2010	V.S.
Thiels, C.A. Et al.	2017	2013	2015	V.S.
Thielke, S.M. Et al.	2010	2000	2005	V.S.
Merlin, J.S. Et al.	2016	2012	2012	V.S.
Gebauer, S. Et al.	2017	2008	2015	V.S.
Wright, E.A. Et al.	2014	2003	2009	V.S.
Holliday, S. Et al.	2015	2010	2013	Australië
Platts-Mills, T.F. Et al.	2012	2009	2010	V.S.
Dobscha, S.K. Et al.	2013	2008	2008	V.S.
Smolina, K. Et al.	2016	2005	2012	Canada

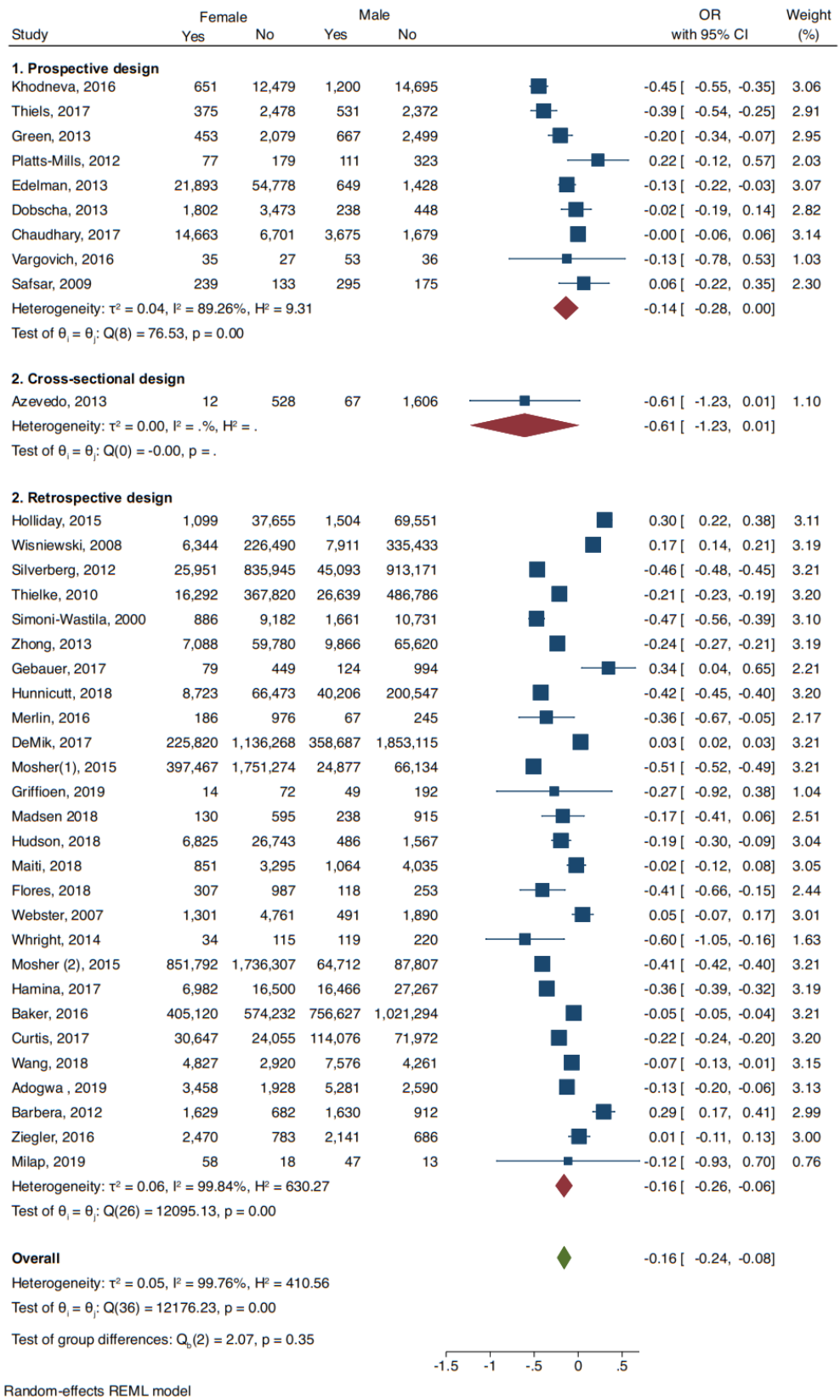
Forest Plot 1: Integrale analyse (N = 37)



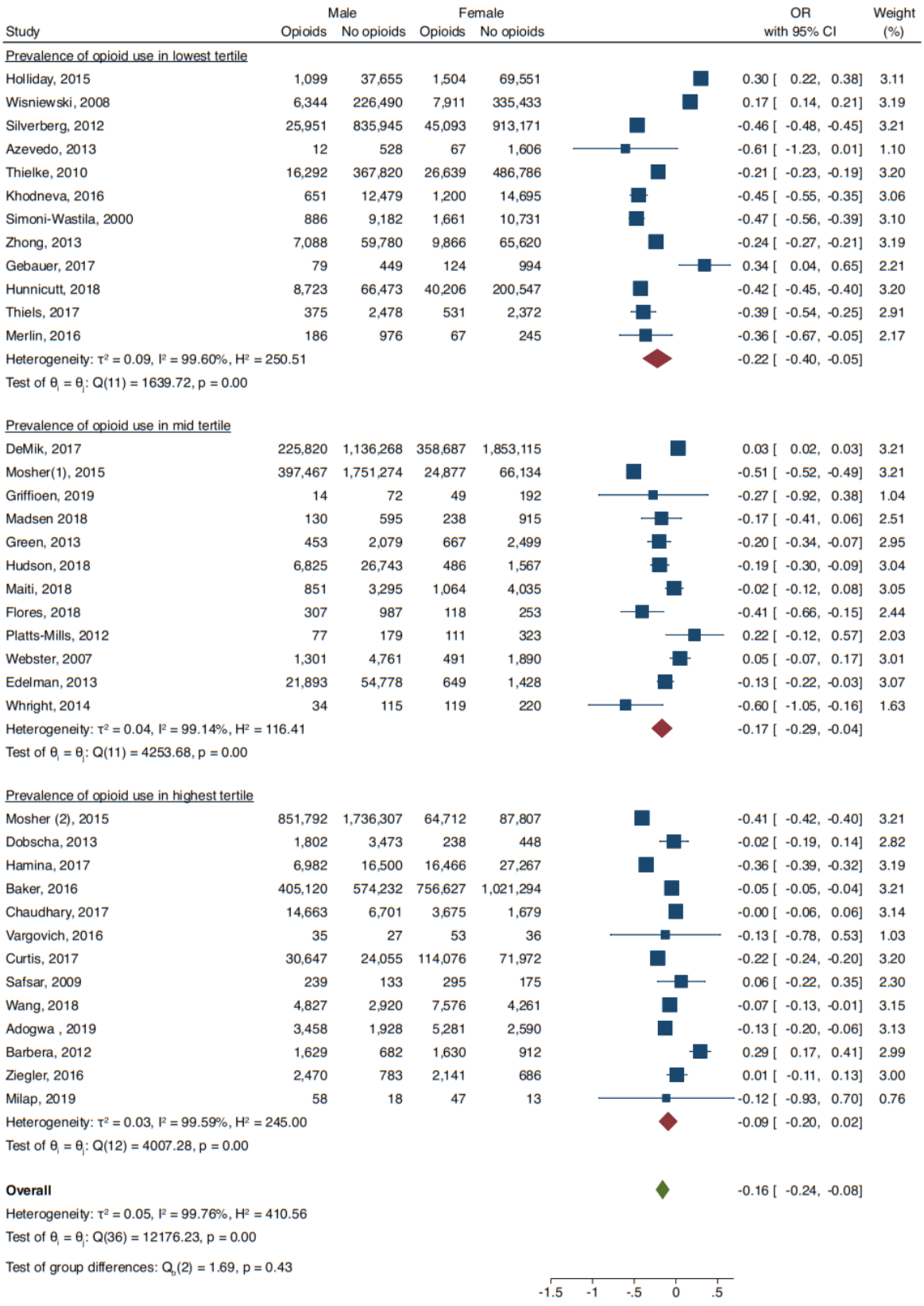
Forest Plot 2: Analyse volgens geografie (N = 37)



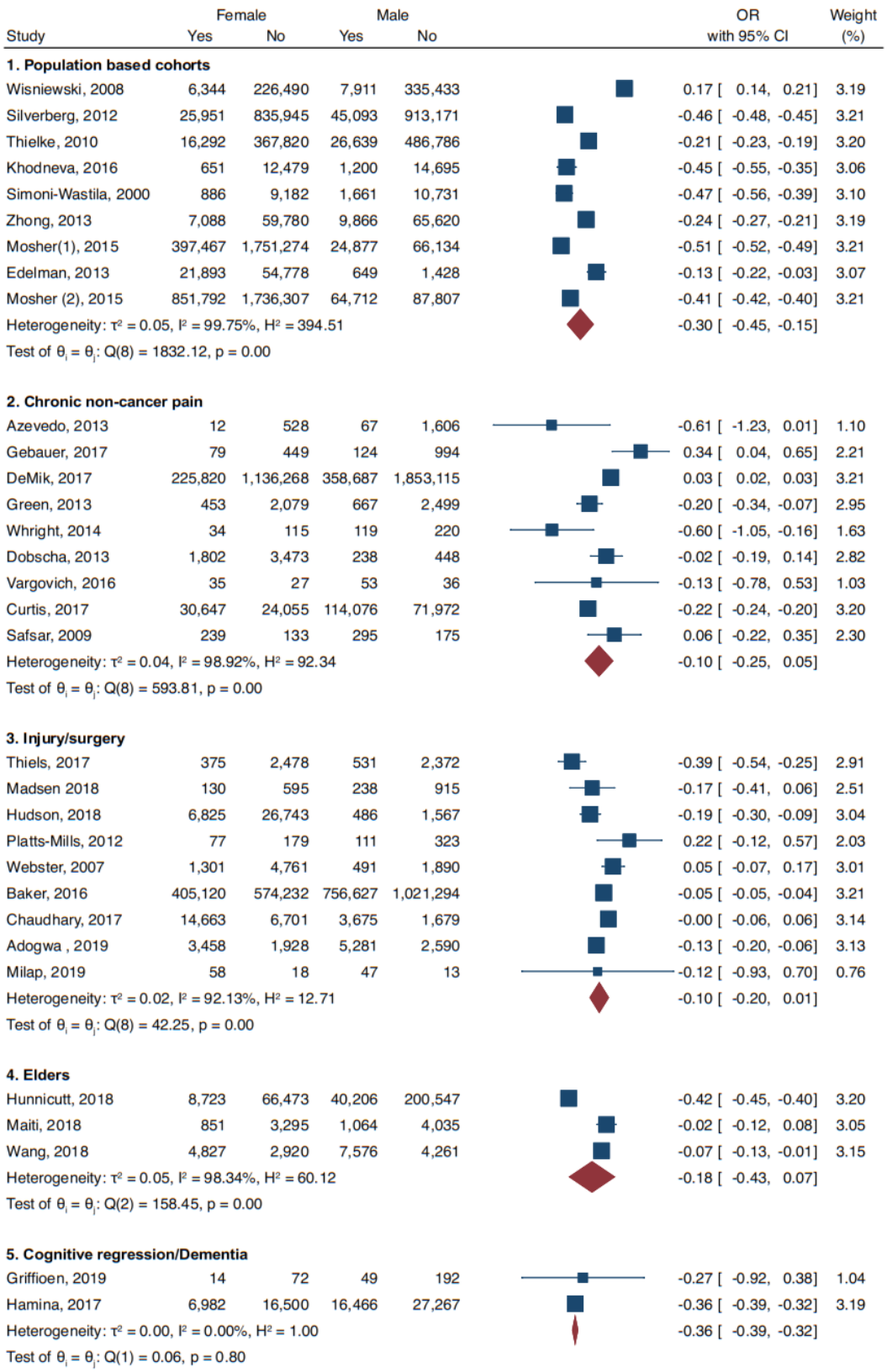
Forest Plot 3: Analyse volgens studiedesign (N = 37)

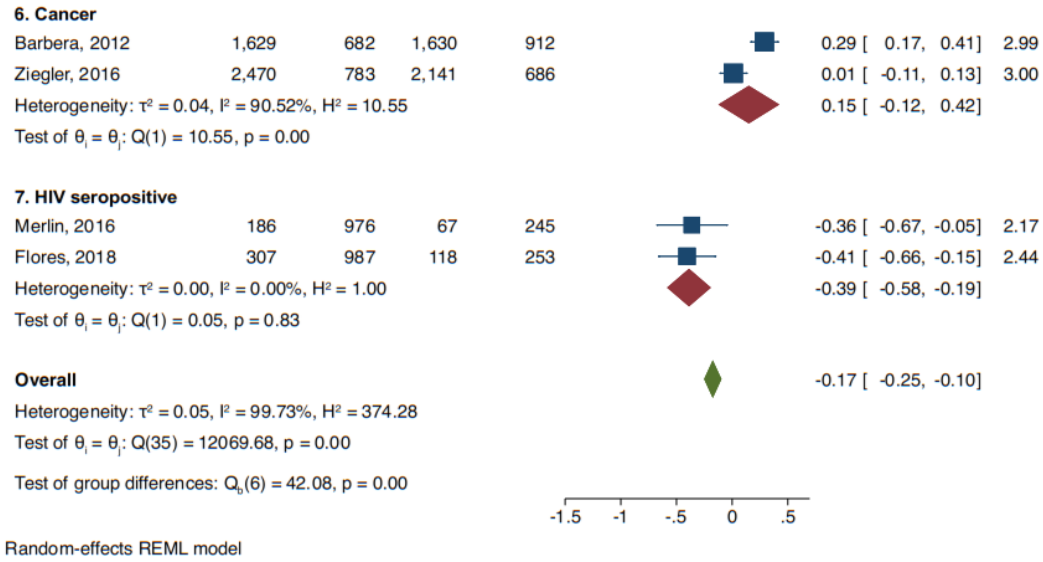


Forest Plot 4: Analyse volgens opioïde fractie binnen de studiepopulatie (N = 37).



Forest Plot 5: Subgroepanalyses




6. Cancer
Barbera, 2012 1,629 682 1,630 912 0.29 [0.17, 0.41] 2.99
Ziegler, 2016 2,470 783 2,141 686 0.01 [-0.11, 0.13] 3.00
Heterogeneity: τ² = 0.04, I² = 90.52%, H² = 10.55 0.15 [-0.12, 0.42]
Test of θi = θj: Q(1) = 10.55, p = 0.00
7. HIV seropositive
Merlin, 2016 186 976 67 245 -0.36 [-0.67, -0.05] 2.17
Flores, 2018 307 987 118 253 -0.41 [-0.66, -0.15] 2.44
Heterogeneity: τ² = 0.00, I² = 0.00%, H² = 1.00 -0.39 [-0.58, -0.19]
Test of θi = θj: Q(1) = 0.05, p = 0.83
Overall -0.17 [-0.25, -0.10]
Heterogeneity: τ² = 0.05, I² = 99.73%, H² = 374.28
Test of θi = θj: Q(35) = 12069.68, p = 0.00
Test of group differences: Qb(6) = 42.08, p = 0.00
-1.5
-1
-.5
0
.5
Random-effects REML model