Analgetica bij ouderen met nierinsufficiëntie: een vergelijking tussen NSAID's en opioïden]

[Bart Hendrickx, Uantwerpen]

Promotor: [Dr. Stefan Morreel, UAntwerpen]

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2025 – 2026]

Abstract

Introductie: Pijn is een veelvoorkomende klacht bij ouderen, maar de medicamenteuze behandeling ervan is complex bij ouderen met chronische nierinsufficiëntie (CNI). Hun gewijzigde farmacokinetiek, farmacodynamiek en homeostase leidt tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Paracetamol en topische NSAID's vormen de eerstekeusanalgetica in deze populatie, maar zijn niet altijd toereikend. Deze studie beoogt te bepalen welk alternatief, NSAID's of opioïden, het gunstigste veiligheidsprofiel heeft voor de behandeling van musculoskeletale pijn bij 65-plussers met CNI-stadia III–V in de eerste lijn.

Methodologie: Er werd een systematische literatuurstudie uitgevoerd voor zowel NSAID's als opioïden waarbij nationale en internationale praktijkrichtlijnen werden geraadpleegd en 2 medische databases (PubMed en Embase) werden doorzocht. Een aanvullende kwaliteitsanalyse werd uitgevoerd.

Resultaten: Voor NSAID's werden 2 reviews en 3 cohortstudies geselecteerd. Hieruit wordt geconcludeerd dat NSAID's bij ouderen met CNI voornamelijk worden afgeraden, maar een individuele risico-batenafweging blijft noodzakelijk. Het risico op acute nierschade kan beperkt worden door rekening te houden met comorbiditeiten en volumeverlagende medicatie, door dosis en behandelingsduur te beperken en door nauwgezette opvolging van de nierfunctie. Gebruik bij eGFR <30 ml/min en langwerkende NSAID's (zoals oxicams) wordt sterk afgeraden. Hoewel bewijs beperkt is, suggereren studies bij ouderen een verhoogd risico bij hoge dosissen en langwerkende middelen, met COX-2-remmers als mogelijk het meest schadelijk. Door het verhoogde cardiovasculaire risico bij CNI gaat de voorkeur uit naar naproxen of ibuprofen, terwijl COX-2-remmers en diclofenac best vermeden worden.

Voor opioïden werden 3 reviews en 4 cohortstudies geselecteerd. Deze concluderen dat opioïden best worden vermeden of voorzichtig moeten worden gebruikt. Door accumulatie is er een verhoogd risico op ademhalingsdepressie, sedatie, delier en valincidenten. De zwakwerkende opioïden tramadol en codeïne worden doorgaans afgeraden, al kan laaggedoseerd tramadol overwogen worden als NSAID's gecontra-indiceerd zijn; Bij sterkwerkende opioïden hebben fentanyl, buprenorfine en oxycodon de voorkeur. Start ook hier met een lage dosis van een kortwerkend preparaat en bouw traag op met intensieve monitoring. Bij chronisch gebruik kan eventueel worden overgeschakeld op fentanyl. Opioïdgebruik lijkt geassocieerd met hogere mortaliteit en meer delier, vooral bij hogere dosissen en langdurig gebruik. Meer onderzoek is nodig bij ouderen met nierinsufficiëntie en vooral voor elk NSAID en opioïde preparaat afzonderlijk om de precieze aard van deze risico's te achterhalen.

Conclusie: Analgetische therapie bij ouderen met CNI vereist altijd een zorgvuldige, individuele risico-batenafweging. Op basis van deze thesis kan er geen duidelijke voorkeur worden bepaald voor NSAIDs vs Opioïden.

Inhoud

Abstract 1
Afkortingenlijst 3
Disclaimer 4
Introductietekst 5
Pijn bij ouderen 5
Analgetica bij ouderen 5
Nierfunctieproblemen in de huisartsenpraktijk 6
De huidige consensus (RIZIV 2019) 7
Paracetamol 7
Topische NSAID's 7
Orale NSAID's 7
Opioïden 8
Doelstelling 9
Methodologie 11
Onderzoeksopzet 11
a. Praktijkrichtlijnen 11
b. Databases 13
Resultaten 15
Onderzoeksvraag 1 15
Flowchart 15
Studieselectie richtlijnen 15
Studieselectie databases 16
Kwaliteitsanalyse 17
Studiekenmerken 18
Bevindingen 22
Onderzoeksvraag 2 26
Flowchart 26
Studieselectie richtlijnen 26
Studieselectie databases 27
Kwaliteitsanalyse 28
Studiekenmerken 29
Bevindingen 35
Discussie 41
Vergelijking met bestaande literatuur 41
Limitaties 44

Behoefte aan aanvullend onderzoek....48
Persoonlijke leerreflectie....48
Conclusie....49
Dankwoord....50
Bibliografie....51
Bijlage 1....55
Bijlage 2a. Onderzoeksdoel 1: NSAID....56
Bijlage 2b. Onderzoeksdoel 2: Opioïden....59
Bijlage 3....63
Bijlage 4....66
Bijlage 5....68
Bijlage 6....72

Afkortingenlijst

Afkortingenlijst	
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation 2
AMSTAR II	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2.
AMH	Australian Medicines Handbook
ANI	Acute Nierinsufficiëntie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAM	Confusion Assessment Method
CCB	Calciumkanaalblokkers
CCI	Charlson Comorbidity index
CDC	Centers for Disease Control and prevention
CI	Contra-indicatie
CNI	Afkorting Chronische nierinsufficiëntie
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-formule
CPH	Cox Proportional Hazard
CYP	Cytochroom P450-enzymen
CV	Cardiovasculair
DM	Diabetes Mellitus
DOH	Department of Health Ireland
EBP-net	evidence-based practice net
EMA	Europees middelenagentschap
ER	Extended Release preparaat
ESRD	End-stage Renal Disease, veelgebruikt synoniem voor dialyse
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
GI	Gastro-intestinaal

HR	Hazard Ratio
ICD-code	International Classification of Diseases-code
IV	Intraveneus
JBI	Joanna Briggs Institute
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
LOCF	Last observation carried forward
MA	Meta-analyse
MED	Morfine Equivalente Doseringen
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease-formule
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number Needed to Harm
NPC	Michael Degroote National Pain Center
NSAID	Non-Steroïdal Anti-Inflammatory Drug
NVA	Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
n.v.t.	Niet van toepassing
OR	Odds Ratio
PPI	Protonpompinhibitor
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RCT	Randomized Controlled Trail
RIZIV	Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering
SD	Standaarddeviatie
SR	Systematische reviews
UKMI	United Kingdom Medicines Information
vs.	Versus
WOREL	Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn.

Disclaimer

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.

Introductietekst

Pijn bij ouderen

Pijn is een veelvoorkomende klacht bij ouderen. De Belgische bevolkingsenquête van 2018 geeft aan dat 48,3% van de 75-plussers pijn ervoer de afgelopen 4 weken. Ouderen rapporteerden frequenter en heviger pijn dan hun jongere landgenoten. Bovendien ondervindt de helft van hen door deze lichamelijke pijn hinder in hun dagdagelijks functioneren. (1)

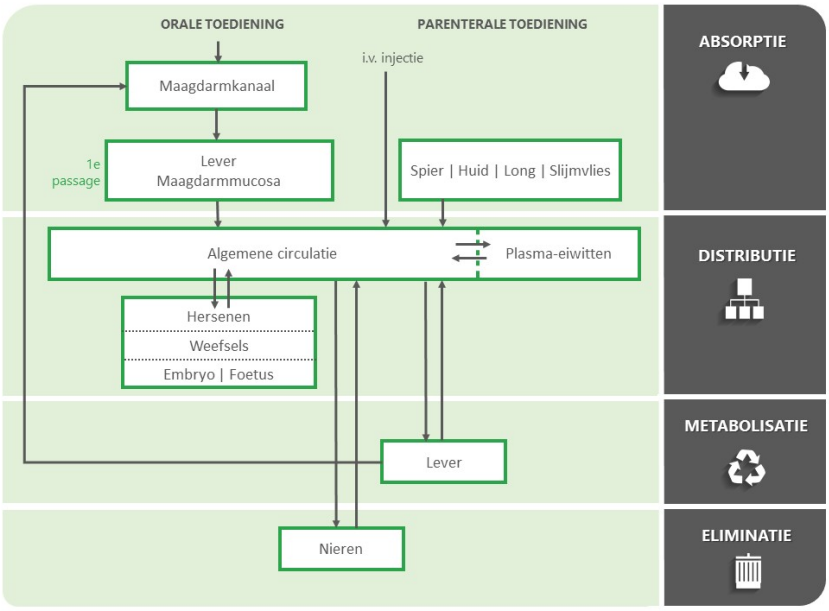
Deze hogere cijfers werden toegewezen aan de hogere prevalentie van chronische aandoeningen bij ouderen: o.a. artrose en gewrichtspijnen. Uit zelfrapportage blijkt inderdaad dat 24% van de 75-plussers last heeft van lage rugpijn, 13% van nekpijn en 44% van artrose. Deze musculoskeletale aandoeningen worden vaak niet als gezondheidsprioriteit gezien vanwege hun laag sterftecijfer. Nochtans leiden ze het meest frequent tot aanhoudende pijn met hierdoor een verminderde levenskwaliteit o.a. door depressie, angst, sociaal isolement, slaapstoornissen en verminderde mobiliteit. (2, 3)

Dit wordt steeds een groter probleem voor de huisarts. Door de toenemende vergrijzing neemt de prevalentie van musculoskeletale klachten enkel meer en meer toe in de huisartsenpraktijk. Zo had in 2021 een standaard huisartsenpraktijk 1 589 600 patiënten met artrose en stelde de huisarts jaarlijks 18 nieuwe gevallen van artrose per 100 patiënten. (4)

Analgetica bij ouderen

In het beleid van musculoskeletale klachten spelen analgetica een belangrijke rol. Hun effect en veiligheid zijn echter veel minder voorspelbaar bij ouderen.

Er is namelijk een gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen bij ouderen met een forse individuele variatie. Allereerst zijn er de verschillen in farmacokinetiek. De distributie van medicijnen bij ouderen wordt beïnvloed door hun verhoogd vetgehalte en lagere spiermassa met forse interindividuele verschillen. Daarnaast zorgen de variabele hoeveelheden gebonden plasma-eiwit voor een wisselende fractie actief circulerend medicijn. Metabolisatie door de lever verloopt trager door een verminderd first-pass effect en minder actieve cytochroom P450 (CYP)-enzymen. Renale eliminatie is verminderd met hierdoor risico op opstapeling van metabolieten. Niet al deze systemen zijn in dezelfde mate aangedaan binnen één individu, wat zorgt voor additionele variatie en dus onvoorspelbaarheid. (5)



Figuur 1: Overzicht van farmacokinetiek(5)

Daarbovenop zijn er de verschillen in farmacodynamiek. Deze worden veroorzaakt door interindividuele verschillen in orgaanfunctie, een minder goed werkend homeostatisch evenwicht en variaties in receptorgevoeligheid. Ook binnen één persoon zijn deze systemen niet in gelijke mate aangetast. Bovendien stijgt de kans op interacties en bijwerkingen door de alomtegenwoordige polyfarmacie bij ouderen (40% van de 75-plussers). Daarbij neemt ook hun therapietrouw af met de leeftijd met hierdoor een toegenomen kans op medicatiefouten. (5, 6)

Ten slotte zijn ouderen vaak ondervertegenwoordigd in klinische studies. Hierdoor zijn objectieve gegevens rond veiligheid en effectiviteit schaars, waardoor de balans tussen het gewenste effect en de bijwerkingen van een medicijn niet steeds duidelijk is. Er zijn weinig gerandomiseerde studies (RCT's). Daarom wordt er vooral beroep gedaan op consensi van deskundigen en de gekende farmacokinetische en -dynamische eigenschappen uit het (pre)klinisch onderzoek van een geneesmiddel. (5, 7)

Er bestaan verschillende soorten medicatie met beschreven pijnstillende werking. Bijlage 1 toont een overzicht van deze analgetica, geanalyseerd door de consensusgroep van het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) in 2019. (7) Deze studie beperkt zich tot de meest gebruikte 'klassieke' medicatieklassen in de eerste lijn: paracetamol, niet steroïdale antiflogistica (NSAID's) en opioïden, gezien deze preparaten door hun frequent gebruik het meeste kennis en evidentie hebben bij ouderen. (5)

Nierfunctieproblemen in de huisartsenpraktijk

In deze studie wordt specifiek de nadruk gelegd op ouderen met nierfunctieproblemen. De associatie tussen ouderdom en nierfunctieproblematiek is meermaals bevestigd. (8) Tot 45-50 jaar komt chronische nierinsufficiëntie (CNI) heel weinig voor in de huisartsenpraktijk. Hierna stijgt de prevalentie geleidelijk. Op basis van patiëntendossiers wordt de prevalentie van CNI vanaf 75 jaar op 20% geschat (gemeten a.d.h.v. de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en albuminurie). Bij 80-jarigen stijgt dit zelfs tot 30%. (9) Bij deze patiënten is de hamvraag welke analgetica het veiligst te gebruiken zijn. Enerzijds leidt het opstapelen van metabolieten bij verminderde nierfunctie bij bv. opioïden tot versterkte nevenwerkingen, anderzijds kunnen medicijnen zoals NSAID's de nierfunctie

zelf verder aantasten. Deze onzekerheid komt ook hier voort uit het gebrek aan studies over de veiligheid en effectiviteit van deze pijnmedicatie bij CNI.

De huidige consensus (RIZIV 2019)

Paracetamol

De huidige RIZIV-consensus (7) haalt aan dat paracetamol een goed veiligheidsprofiel heeft en daarom de eerste keuze is bij pijn. Ongewenste effecten van paracetamol zijn zeldzaam bij gebruik in de aanbevolen dosis en zijn gewoonlijk mild. Allergieën zijn zeldzaam. Overdosering kan via CYP3A4- en CYP2E1-metabolisatie leiden tot fulminerende hepatitis. Daarom dient de maximale dagdosis beperkt te worden tot 4g. Tijdens een chronische behandeling die langer dan een maand duurt, moet deze maximale dosis worden verlaagd tot 2,5 à 3 g/dag. Bij patiënten die een risico lopen op leverschade kan de dosis eventueel worden aangepast tot 2 g of zelfs 1,5 g/dag bij meerdere risicofactoren. Bij oudere patiënten kan dezelfde dosering worden aangehouden als in de algemene populatie, hoewel de consensus aanraadt bij vermoeden van fragielere homeostase de maximale dosis te verlagen tot 2g/dag en 1,5g indien er risico is voor een leveraandoening. Dit advies is gebaseerd op transaminasestijgingen die kunnen optreden bij doseringen boven 3 g. Gezien er geen renale klaring plaatsvindt, is bij nierfunctieproblemen geen aangepaste dosering vereist volgens de NHG-richtlijn(10) en de DOH-Ireland-richtlijn.(11) Toch raadt de consensusjury in geval van ernstige nierinsufficiëntie (eGFR<10) aan om het toedieningsinterval te verlengen naar om de 8 uur omwille van het verhoogd risico op paracetamolintoxicatie bij patiënten met eindstadium nierfalen. Ze baseren zich hiervoor op de BCFI-folia van februari 2018. (12) Dit risico werd echter enkel beschreven bij preparaten met verlengde afgifte. Ten slotte worden bruistabletten best vermeden omwille van hun hoog natriumgehalte.

Topische NSAID’s

Topische NSAID's worden bij ouderen verkozen boven orale NSAID's. Systemische ongewenste effecten zijn zeldzaam. Toch raadt de consensus aan voorzichtig te zijn bij het insmeren van grote oppervlakten en bij patiënten met nierinsufficiëntie gezien interstitiële nefritis en nefrotisch syndroom zijn beschreven na gebruik van piroxicam gel. De NHG-richtlijn beschouwt topische NSAID’s als veilig bij ouderen, zelfs bij verminderde nierfunctie of cardiovasculaire belasting. De meest voorkomende neveneffecten bij topische NSAID’s zijn contactallergieën en fotosensibiliteit.(7, 10)

Orale NSAID’s

De consensus is van mening dat men voor gebruik van orale NSAID’s steeds moet rekening houden met de individuele risico-batenverhouding. De NSAID’s hebben onderling geen verschil in pijnstillend effect, maar wel een productspecifiek nevenwerkingenprofiel. De voornaamste gastro-intestinale ongewenste effecten zijn maagzweren, bloedingen of obstructies. De voornaamste cardiovasculair ongewenste effecten zijn hartinfarcten, beroertes, hartfalen en hypertensie. De voornaamste renale ongewenste effecten zijn acute nierschade (ANI) of een snellere progressie van chronische nierinsufficiëntie. Dit ontstaat door NSAID-geïnduceerde remming van de renale prostaglandinesynthese, met vasoconstrictie van de afferente arteriolen en een daling van de renale perfusie tot gevolg. Door rekening te houden met het individueel verhoogd risico van de patiënt op deze aandoeningen kan men een product selecteren met de minste kans op deze ongewenste effecten. Deze nevenwerkingen treden vooral op bij hogere dosissen en bij langdurig gebruik. De ongewenste effecten worden het meest gezien bij ouderen en hebben daar vaker een slecht beloop. Daarom wordt aangeraden om de laagst mogelijke dosis van een gepast NSAID gedurende de kortst mogelijke periode te gebruiken. Specifiek voor ouderen wordt geadviseerd NSAID’s te combineren met een protonpompinhibitor (PPI) ter preventie van maagcomplicaties en wordt waakzaamheid

aanbevolen voor de combinatie met anticoagulantia en antiaggregantia omwille van het verhoogde bloedingsrisico. Ook voor andere medicatie-interacties, (o.a. diuretica) moet men op de hoede zijn. Bij kwetsbare ouderen worden NSAID's afgeraden. Ibuprofen zou bij ouderen omwille van zijn kortere halfwaardetijd de voorkeur genieten boven NSAID's van het oxicam-type. Bij CNI worden NSAID's best gemeden vanaf een eGFR <60ml/min/1,73m² en zijn gecontra-indiceerd onder een eGFR van 30 ml/min/1,73m² omwille van het verhoogd risico van ongewenste effecten o.a. door het verslechteren van de nierfunctie of door interactie van NSAID's met andere medicatie.(7) De NHG-richtlijn volgt dit besluit maar vult aan dat bij noodzaak ze gebruikt kunnen worden bij een eGFR tussen 10 en 30 ml/min/1,73m² in een zo laag mogelijke dosis en met monitoring van de nierfunctie.(10)

Opioïden

Bij opioïden zijn de typische neveneffecten goed bekend, met name: constipatie, nausea, sedatie en ademhalingsdepressie. Er bestaat ook risico op verslaving en misbruik, waardoor langdurig gebruik ten sterkste wordt afgeraden. Toch is er voor kortdurend gebruik een indicatie, zelfs bij niet-kankergerelateerde pijn, als overige therapie faalt. (10, 13) Specifiek voor ouderen en met name fragiele ouderen wordt een verhoogde frequentie van de volgende nevenwerkingen gemeld: cognitieve stoornissen, sedatie, verwardheid, draaierigheid met hierdoor een verhoogd valrisico, nausea en obstipatie. Daarom raadt de consensus aan ook hier te kijken naar het individuele risicoprofiel en mogelijke medicatie-interacties. Zo geeft een voorgeschiedenis van medicamenteuze of mechanische ileus een groter risico op constipatie of recidief ileus en een voorgeschiedenis van slaapapneu, ernstig astma of COPD geeft een groter risico op ademhalingsdepressie. Het wordt aanbevolen het gebruik van opioïden nauwer klinisch op te volgen bij ouderen, met duidelijke afspraken over welke zorgverlener ze beheert en volgens welk schema. Het wordt geadviseerd te starten in lage dosering met kortwerkende preparaten en langzaam op te bouwen om ongewenste effecten te voorkomen. (13) Dit advies herhaalt de NHG-richtlijn, met een specifieke waarschuwing over het gebruik van tramadol bij 65-plussers. Bij 1 op de 5 ouderen traden nevenwerkingen op bij therapeutisch gebruik van tramadol, waarvan de meest voorkomende obstipatie (27,5%), nausea (23,4%), duizeligheid (22,7%) en hoofdpijn (15,6%) waren. Bij 1 op 8 waren de nevenwerkingen dermate hinderend dat behandeling werd gestaakt.(10)

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is er een verminderde klaring van opioïden en kan hierdoor accumulatie plaatsvinden van zowel het product zelf als zijn metabolieten. Boven een eGFR van 30 ml/min/1,73m² worden opioïden veilig geacht zolang de dosis laag gehouden wordt en het doseerinterval verlengd wordt. Bij een eGFR kleiner dan 30 ml/min/1,73m² is er geen duidelijkheid over de veiligheid. (10, 13) De consensus en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) raden fentanyl aan omdat er sterke aanwijzingen zijn dat dit product veilig kan worden gebruikt bij nierinsufficiëntie gezien zijn kortdurende werking, snelle metabolisatie in de lever en slechts 5-10% renale excretie met hierdoor geen klinisch relevante accumulatie. (13, 14) Buprenorfine wordt door de lever gemetaboliseerd in een inactieve metaboliet en zou volgens de consensus hierdoor ook toegepast kunnen worden bij nierinsufficiëntie. De NVA beaamt dit maar pleit toch voor een dosisreductie van 25% bij een egfr < 15 ml/min/1,73m².(13, 14) De overige opioïden worden volgens de consensus bij nierinsufficiëntie met grote voorzichtigheid gebruikt omwille van hun renale accumulatie. (13) Zo wordt het aangeraden het doseerinterval van tramadol te verlengen tot 12 uur bij een eGFR kleiner dan 30 ml/min/1,73m² omwille van renale accumulatie en het te ontraden bij een eGFR lager dan 10 ml/min/1,73m². (13) De NHG-richtlijn beaamt dat bij tramadol het doseerinterval moet worden verlengd, maar pleit ook voor een lagere maximale dosis gezien afhankelijk van de individuele activiteit van het CYP2D6-enzym de hoeveelheid actieve metaboliet afneemt of toeneemt met hierdoor een gevaarlijke onvoorspelbaarheid in effect. (10) Oxycodone wordt ook best gereduceerd tot 50% van de normale dosis omwille van accumulatie van

metabolieten.(13) De NVA raadt ook aan dit product daarom niet te gebruiken bij een egfr < 10 ml/min/ 1,73m². (14) Methadon wordt best voorbehouden aan de expertise van de pijncentra in de tweede lijn. (13) Codeïne wordt door de consensus en de NHG standaard afgeraden gezien de forse variabiliteit door CYP2D6 en het risico op accumulatie bij CNI. (10, 13) Bovendien waarschuwt NHG dat de gegeven dosis codeïne vaak laag en onschuldig lijkt, maar bij snelle metaboliseerders van CYP2D6 toch snel gevaarlijke effecten kan hebben. Morfine wordt omwille van zijn hoge renale eliminatie door de consensus afgeraden bij nierinsufficiëntie.(13) De NVA adviseert ook morfine niet te starten onder een eGFR van 30 ml/min/1,73 m². (14) Ten slotte wordt hydromorfon ontraden bij ernstige nierinsufficiëntie zonder een concrete afkapwaarde omwille van het gebrek aan betrouwbare informatie van dit product bij CNI. (13)

De consensus haalt aan dat enkelvoudige stoffen de voorkeur genieten boven vaste combinaties van analgetica. Daarbovenop wordt standaard een combinatiepreparaat met NSAID's afgeraden wegens het verhoogde risico op ongewenste effecten. In de literatuur leest men echter dat bepaalde combinaties een (soms nog te bevestigen) voordeel zouden kunnen bieden. Dit wordt in deze studie niet verder uitgeklaard. (7)

Doelstelling

Het doel van deze masterproef is te bepalen welk analgeticum tussen de NSAID's en opioïden het veiligste risicoprofiel heeft voor gebruik in de eerste lijn bij ouderen (65+) met CNI-stadium III-V (eGFR< 60 ml/min/1,73m²) voor musculoskeletale pijnen (type artrose) als de aanbevolen medicatie onvoldoende werkt. Onder deze aanbevolen medicatie worden paracetamol en lokale NSAID's beschouwd, gezien hun sterk onderbouwd veiligheidsprofiel.

Om deze vraag te analyseren werden twee onderzoeksvragen opgesteld:

1. Wat is voor bovenstaande populatie het risicoverschil op ongewenste effecten bij gebruik van orale NSAID's vergeleken met placebo?
    - P: 65-plussers met een eGFR <60 ml/min/1,73m² met acute of chronische mechanische pijn
    - I: orale NSAID's (preparaten beschreven in tabel 1)
    - C: placebo
    - O: Het risicoverschil in ongewenste effecten
2. Wat is voor bovenstaande populatie het risicoverschil op ongewenste effecten bij gebruik van orale en transdermale opioïden vergeleken met placebo?
    - P: 65-plussers met een eGFR <60 ml/min/1,73m² met acute of chronische mechanische pijn
    - I: orale en transdermale opioïden (preparaten beschreven in tabel 1)
    - C: placebo
    - O: Het risicoverschil in ongewenste effecten.

De verschillende preparaten worden hieronder weergegeven (tabel 1).

Orale NSAID's	Opioïden
Acetylsalicylzuur (ASA) *'Aspegic'*	Fentanyl 'Abstral, durogesic'
Metamizol *'Novalgine'*	Buprenorfine 'Temgesic, transtec'
Diclofenac 'Voltaren' Aceclofenac 'Biofenac' Ketorolac 'Taradyl'	Tramadol 'Contramal, Tramium'
Ibuprofen 'Brufen' Ketoprofen 'Rofenid' Dexketoprofen 'Ketesse' Naproxen 'Apranax'	Oxycodone 'Oxycontin, oxynorm'
Indomethacin 'Indocid' Meloxicam 'Mobic' Piroxicam 'Brexine' Tenoxicam 'Tilcotil'	Methadone 'Eptadone'
Celecoxib 'Celebrex' Etoricoxib 'Arcoxia'	Codeïne 'Bronchicum'
Nabumeton 'Gambaran'	Morfine 'MS direct, MS contin'
	Hydromorfon 'Palladone'
	Tapentadol 'Palexia'

Tabel 1: Overzicht van de NSAID's en opioïden in deze studie

Door een systematische review uit te voeren van de huidige kennis over de verschillende preparaten en hun risico's hoopt deze thesis aanbevelingen te kunnen opstellen voor een meer evidentiegerichte behandeling van pijn bij ouderen met nierfunctiestoornissen in de eerste lijn. Idealiter wordt dit gedaan met GRADE-niveau's van bewijskracht. Door verder te bouwen op de RIZIV-consensus van 2019 hoopt dit werkstuk de bevindingen rond NSAID's en opioïden verder te actualiseren anno 2025.

Gezien het een pure literatuurstudie betreft, was goedkeuring bij het ethisch comité van de Uantwerpen niet noodzakelijk.

Methodologie

Onderzoeksopzet

Voor elk van de 2 deelvragen wordt een systematisch literatuuronderzoek verricht volgens onderstaande flowchart. (Figuur 2) Er zijn twee grote zoekstrategiëen, één via de praktijkrichtlijnen en één via de medische databases.

a. Praktijkrichtlijnen

Allereerst werden de volgende praktijkrichtlijnen geëvalueerd voor relevante resultaten: de RIZIV-richtlijnen, de Domus Medica-/WOREL-richtlijnen, de KCE-richtlijnen, de NHG-richtlijnen, de NICE-richtlijnen, de richtlijnen vanuit het Farmaka Ouderenformularium en de BCF-folia, de richtlijnen uit de Nederlandse Richtlijnendatabase en richtlijnen gevonden via evidence-based practice net (EBP).

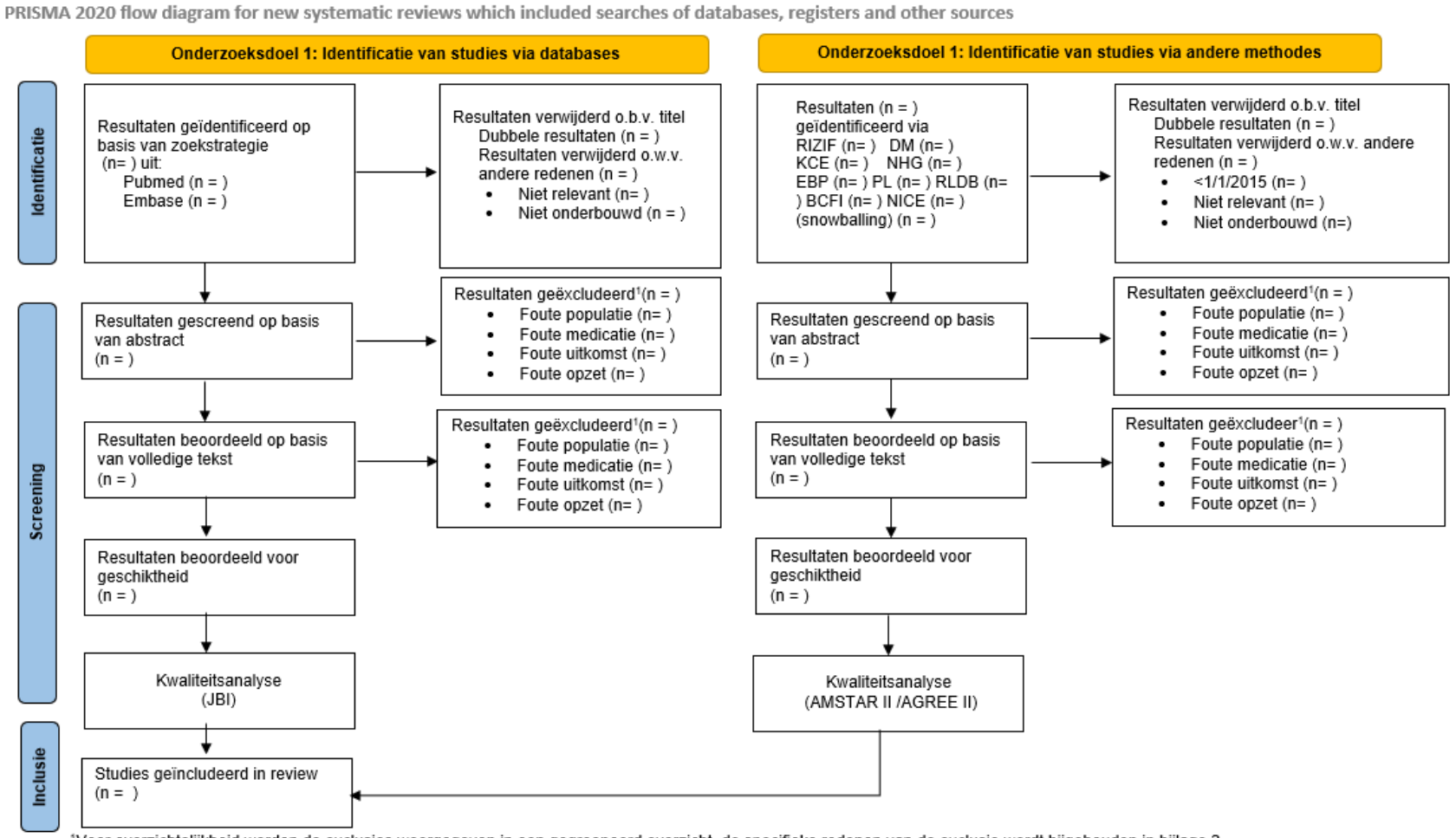
Er werd gezocht naar richtlijnen a.d.h.v. de volgende zoektermen (gecombineerd en apart):

- Voor onderzoeksvraag 1 de zoektermen: “nierinsufficiëntie, NSAID en pijn”
- Voor onderzoeksvraag 2 de zoektermen: “nierinsufficiëntie, opioïden en pijn”

De geselecteerde bronnen werden eerst gescreend op titel en abstract voor relevantie. Hierna ondergingen ze vervolgens een screeningsprocedure a.d.h.v. volgende inclusiecriteria:

- Enkel Engelse en Nederlandstalige literatuur werd geïncludeerd.
- Enkel literatuur gepubliceerd tussen 2015 en 2025 werd geïncludeerd.
- Enkel methodologisch onderbouwd onderzoek werd geïncludeerd. Comments, opinions, year reports, editorials of niet-methodologisch onderbouwde reviews werden geëxcludeerd.
- Enkel literatuur die voldeed aan de PICO’s van de onderzoeksvragen.
    - Een onderzoekspopulatie met CNI-stadium III tot V. Deze nierfunctie moet ofwel bepaald zijn a.d.h.v. een creatinineklaring of moet zijn geschat via een eGFR, preferabel via één van de volgende veelgebruikte formules: Cockroft-Gault, CKD-EPI of MDRD.
    - Een onderzoekspopulatie van 65-plussers met acute of chronische mechanische pijn. Artikels die niet-mechanische pijnen (hoofdpijn, viscerale pijn, neuropathische pijn, of kankerpijn), fibromyalgie of pijn in de palliatieve levensfase omvatten, werden geëxcludeerd.
    - Enkel literatuur die één of meerdere van de NSAID’s of opioïde preparaten geclassificeerd in tabel 1 analyseert, werd geïncludeerd voor onderzoeksvraag 1 en 2 respectievelijk. Artikels die exclusief combinatiepreparaten bevatten of die nieuwe preparaten vergelijken met één of meerdere geïncludeerde NSAID’s of opioïden werden geëxcludeerd.
    - Enkel literatuur die een uitspraak deed over de ongewenste effecten van het product in vergelijking met placebo werd geïncludeerd, met uitzondering van een directe vergelijking tussen opioïden en NSAID’s met elkaar of onderling.
- Enkel literatuur die primaire of secundaire onderzoeksresultaten bevat, werd geïncludeerd.
- Enkel literatuur waarvan de volledige tekst vrij beschikbaar is of beschikbaar is via de UAntwerpen, werd geïncludeerd.

Bijlage 2 geeft een gestructureerd overzicht van de in- en exclusiecriteria.



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Figuur 2: Prisma-onderzoeksopzet

b. Databases

Vervolgens werden systematische reviews geïncludeerd uit Pubmed en Embase. Hiervoor werd er gezocht a.d.h.v. een vraagstelling opgebouwd uit MeSH-termen (tabel 2).

Voor het eerste onderzoeksdoel werd de volgende vraagstelling gebruikt: de code voor 'nierinsufficiëntie' werd gecombineerd met die voor 'NSAID'. Voor het tweede onderzoeksdoel werd de code voor 'nierinsufficiëntie' gecombineerd met die voor 'opioïd'."

Gebruikte Mesh Termen	
Code "Nierinsufficiëntie"	**Pubmed:** ((((renal insufficiency[MeSH Terms]) OR (renal insufficiency[Title/Abstract])) OR (kidney insufficiency[Title/Abstract])) OR (renal failure[Title/Abstract])) OR (kidney failure[Title/Abstract]) **Embase** 'kidney failure'/exp OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'kidney insufficiency':ab,ti OR 'renal failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti
Code "NSAID"	**Pubmed;** ((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) OR "aceclofenac" [Supplementary Concept]) OR "Diclofenac"[Mesh]) OR "Ketorolac"[Mesh]) OR "Ibuprofen"[Mesh]) OR "Ketoprofen"[Mesh]) OR "dexketoprofen trometamol" [Supplementary Concept]) OR "Naproxen"[Mesh]) OR "Indomethacin"[Mesh]) OR "Meloxicam"[Mesh]) OR "Piroxicam"[Mesh]) OR "tenoxicam" [Supplementary Concept]) OR "Celecoxib"[Mesh]) OR "Etoricoxib"[Mesh]) OR "parecoxib" [Supplementary Concept]) OR "Nabumetone"[Mesh]) OR "Aspirin"[Mesh]) OR "Dipyrone"[Mesh]) OR "Cyclooxygenase Inhibitors"[Mesh])) OR (cyclooxygenase[Title/Abstract]) OR (NSAID*[Title/Abstract])) OR ((Non-steroidal[Title/Abstract])) OR (nonsteroidal[Title/Abstract])) AND (anti-inflammatory[Title/Abstract]))))) OR (aciclofenac[Title/Abstract])) OR (diclofenac[Title/Abstract])) OR (ketorolac[Title/Abstract])) OR (ibuprofen[Title/Abstract])) OR (ketoprofen[Title/Abstract])) OR (dexketoprofen[Title/Abstract])) OR (naproxen[Title/Abstract])) OR (indometacin[Title/Abstract])) OR (meloxicam[Title/Abstract])) OR (piroxicam[Title/Abstract])) OR (tenoxicam[Title/Abstract])) OR (celecoxib[Title/Abstract])) OR (etoricoxib[Title/Abstract])) OR (parecoxib[Title/Abstract])) OR (nabumeton[Title/Abstract])) OR (aspirin[Title/Abstract])) OR (acetylsalicyl*[Title/Abstract])) OR (metamizole[Title/Abstract])) **Embase** 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'aceclofenac'/exp OR 'diclofenac'/exp OR 'ketorolac'/exp OR 'ibuprofen'/exp OR 'ketoprofen'/exp OR 'dexketoprofen'/exp OR 'naproxen'/exp OR 'indometacin'/exp OR 'meloxicam'/exp OR 'piroxicam'/exp OR 'tenoxicam'/exp OR 'celecoxib'/exp OR 'etoricoxib'/exp OR 'parecoxib'/exp OR 'nabumetone'/exp OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR 'dipyrone'/exp OR 'prostaglandin synthase inhibitor'/exp OR 'NSAID*':ab,ti OR ('nonsteroidal':ab,ti OR 'non-steroidal':ab,ti AND 'inflammatory':ab,ti) OR 'aceclofenac':ab,ti OR 'diclofenac':ab,ti OR 'ketorolac':ab,ti OR 'ibuprofen':ab,ti OR 'ketoprofen':ab,ti OR 'dexketoprofen':ab,ti OR 'naproxen':ab,ti OR 'indometacin':ab,ti OR 'meloxicam':ab,ti OR 'piroxicam':ab,ti OR 'tenoxicam':ab,ti OR 'celecoxib':ab,ti OR 'etoricoxib':ab,ti OR 'parecoxib':ab,ti OR 'nabumetone':ab,ti OR 'acetylsalicyl*':ab,ti OR 'aspirin':ab,ti OR 'metamizol':ab,ti
Code "Opioïd"	**Pubmed**

	((((((((((((((((((("Analgesics, Opioid"[Mesh]) OR "Analgesics, Opioid" [Pharmacological Action])) OR "Fentanyl"[Mesh]) OR "Buprenorphine"[Mesh]) OR "Tramadol"[Mesh]) OR "Oxycodone"[Mesh]) OR "Methadone"[Mesh]) OR "Codeine"[Mesh]) OR "Morphine"[Mesh]) OR "Hydromorphone"[Mesh]) OR "Tapentadol"[Mesh]) OR (opioid[Title/Abstract])) OR (fentanyl[Title/Abstract])) OR (buprenorphine[Title/Abstract])) OR (tramadol[Title/Abstract])) OR (oxycodon[Title/Abstract])) OR (methadon[Title/Abstract])) OR (codeine[Title/Abstract])) OR (morphine[Title/Abstract])) OR (hydromorphone[Title/Abstract])) OR (tapentadol[Title/Abstract]) **Embase** 'opiate'/exp OR 'fentanyl'/exp OR 'buprenorphine'/exp OR 'tramadol'/exp OR 'oxycodone'/exp OR 'methadone'/exp OR 'codeine'/exp OR 'morphine'/exp OR 'hydromorphone'/exp OR 'tapentadol'/exp OR 'opiate':ab,ti OR 'fentanyl':ab,ti OR 'buprenorphine':ab,ti OR 'tramadol':ab,ti OR 'oxycodon':ab,ti OR 'methadon':ab,ti OR 'codeine':ab,ti OR 'morphine':ab,ti OR 'hydromorphone':ab,ti OR 'tapentadol':ab,ti

Tabel 2: Overzicht van de gebruikte Mesh-termen

De resultaten werden gefilterd door bovenstaande screeningsprocedure. Wanneer er te veel resultaten werden gevonden met deze vraagstellingen, werd er verder geselecteerd op systematic reviews via onderstaande code gebaseerd op Pubmed: (15)

Code "systematic review"	Pubmed: (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] Embase: 'systematic review':ab,ti OR 'systematic literature review':ab,ti OR 'systematic scoping review':ab,ti OR 'systematic narrative review':ab,ti OR 'systematic qualitative review':ab,ti OR 'systematic evidence review':ab,ti OR 'systematic quantitative review':ab,ti OR 'systematic meta-review':ab,ti OR 'systematic critical review':ab,ti OR 'systematic mixed studies review':ab,ti OR 'systematic mapping review':ab,ti OR 'systematic cochrane review':ab,ti OR 'systematic search and review':ab,ti OR 'systematic integrative review':ab,ti

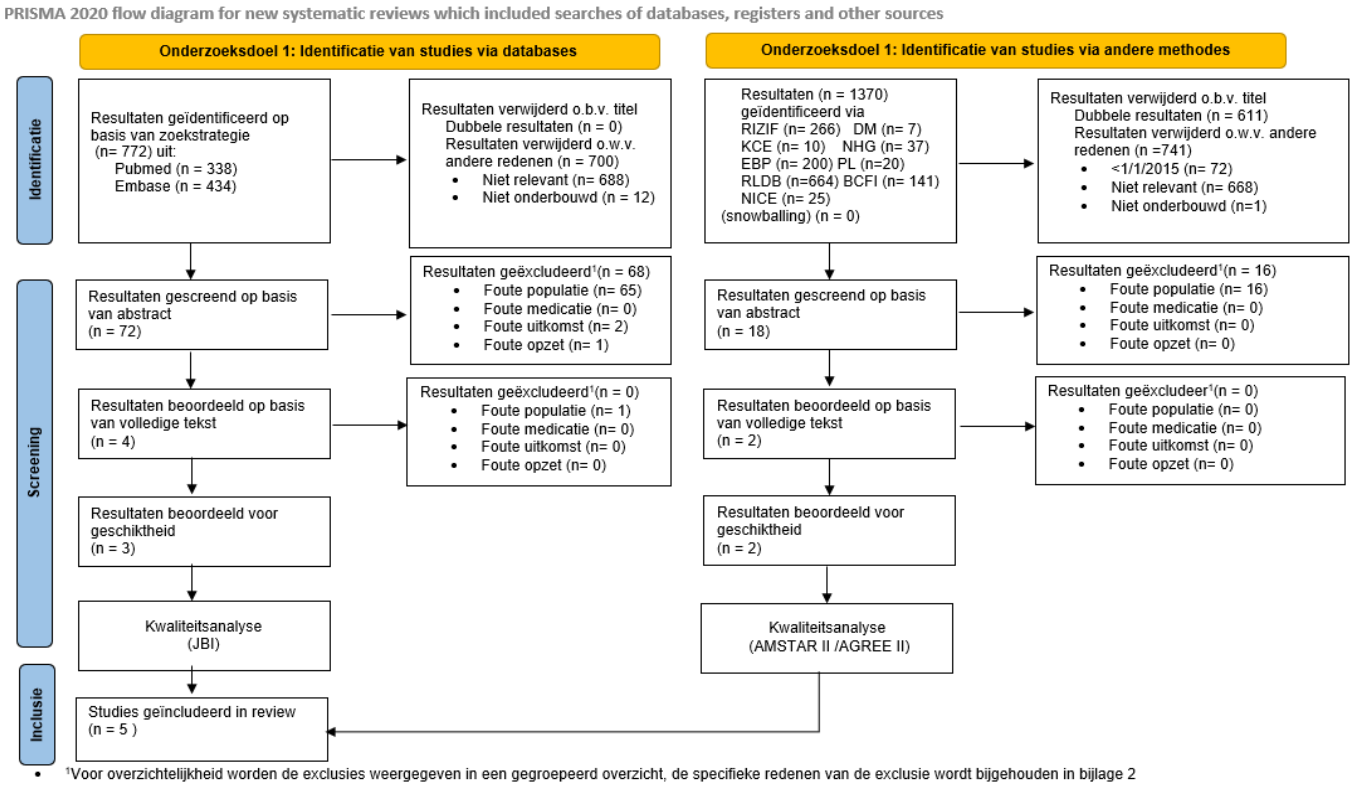
Tabel 3: Aanvullende code voor selectie systematische reviews

Indien relevant, werd er vanuit de geselecteerde richtlijnen en artikels via de snowballingmethode gezocht naar additionele relevante artikels die eveneens gescreend werden a.d.h.v. de inclusie- en exclusiecriteria. Hierna werd de kwaliteit van de geselecteerde bronnen geëvalueerd a.d.h.v. de AGREE II-tool (16) en het AMSTAR II-tool (17) voor respectievelijk richtlijnen en systematische reviews. RCT's werden via de JBI-kwaliteitsanalyse geëvalueerd (18)

Resultaten

Onderzoeksvraag 1

Flowchart



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Studieselectie richtlijnen

1370 resultaten werden bekomen bij een manuele zoektocht naar NSAID, CNI en pijn in de volgende online kennisbronnen: het RIZIF (n =266), Domus medica (DM) (n=7), Het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE) (n= 10), Het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) (n=37), het Evidence-Based Practice net (EBP) (n=200), de Pallialine-database (PL) (n=20), de Nederlandse Richtlijnendatabase (RLDB) (n= 664), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (n=141) en de richtlijnen van 'the National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) (n=25)

Eerst werden de dubbele resultaten uitgefilterd (n= 611). Alle overgebleven resultaten bleken Engels of Nederlands. 72 resultaten werden geëxcludeerd omwille van een publicatiedatum buiten onze inclusiecriteria. Al deze artikels waren gepubliceerd voor 1/1/2015. Hierna werd elk abstract geanalyseerd. 668 resultaten werden geëxcludeerd omdat uit het abstract bleek dat ze niet relevant waren voor deze studie. Uit de resterende 19 artikels werd 1 artikel verwijderd wegens onvoldoende methodologische onderbouwing. Deze studie: "*Huidige aanbevelingen betreffende het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn"* (2015) vermeldt in hun inleiding dat hun aanbevelingen zijn herleid tot de essentie zonder gewag te maken van primaire bronnen of referenties en gebaseerd is op het WZC-Formularium 2014. Echter kan de bibliografie niet teruggevonden worden, gezien het WZC-Formularium heden digitaal is omgevormd tot het Formularium ouderenzorg.(19)

Uit de overige 18 artikels werden er 16 geëxcludeerd wegens een foute onderzoekspopulatie. 13 artikels vermelden geen CNI in hun populatie. Van de overige 5 baseert 1 zich op CNI a.d.h.v. zowel de Cockroft-Gault als de MDRD-formule, 2 baseren zich op CNI a.d.h.v. de CKD-Epi formule en 2 baseren zich op een CNI gemeten a.d.h.v. eGFR-waarden zonder te verduidelijken via welke formule deze berekend werden. Al deze 5 artikels hadden resultaten die 65-plussers omvatten. Echter 3 van deze 5 artikels bespraken geen pijnstilling bij deze populatie en werden daarom geëxcludeerd. De overige 2 artikels: "*De RIZIF consensus Rationeel gebruik van niet opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn* (2019)"(7) en "*de NHG-richtlijn pijn*"(10) voldeden aan de medicatiecriteria, de uitkomstcriteria en de opzetcriteria. Er werden namelijk in beide artikels diverse NSAID's besproken, het veiligheidsprofiel van deze NSAID's werd gekaderd door vergelijkingen met placebo en andere NSAID's onderling en beide artikels verwezen naar secundaire onderzoeksresultaten om hun stellingen te staven. Deze twee artikels werden getoetst a.d.h.v. de AGREE II-(16) en AMSTAR II-criteria.(17)

Studieselectie databases

772 resultaten werden geïdentificeerd uit de Pubmed (n=338) en Embase (n=434) -databases a.d.h.v. de eerder beschreven gecodeerde zoekstrategie. Er waren geen dubbele resultaten. Alle resultaten bleken Engels en lagen in het vooraf gedefinieerde tijdsinterval. 688 resultaten werden o.b.v. hun abstract als niet relevant beschouwd. Van de overige 84 artikels werden 12 geëxcludeerd omwille van onvoldoende onderbouwde methodologie. 11 hiervan beschreven zichzelf als review zonder zich te onderbouwen met een adequate methodologie. 1 Artikel bleek een comment. Van de overige 72 artikels werden 39 geëxcludeerd omdat hun studiepopulatie geen CNI bevatte (n= 25) of hun CNI niet werd onderbouwd a.d.h.v. een eGFR (n= 14). Deze artikels bepaalden hun CNI a.d.h.v. ICD-codes (n=7), a.d.h.v. CNI gerapporteerd in het patiëntendossier van hun deelnemers (n= 5) of a.d.h.v. de aanwezigheid van patiënten op hemodialyse in hun studie (n= 2). De overige 33 artikels bevatten CNI. De Cockroft-Gault-formule werd door 6 artikels gebruikt. 1 artikel hiervan: *"Use of renal risk drugs in a nation-wide Polish older adult population: an analysis of PolSenior database."*(20) beschrijft zowel gebruik te maken van de Cockroft-Gaultformule als de MDRD-formule. De CKD-Epi-formule werd door 16 artikels gebruikt en de MDRD-formule door 12 artikels. 2 artikels maakten gebruik van een creatinineklaring om hun CNI te bepalen en 3 artikels beschreven CNI a.d.h.v. een eGFR zonder achterliggende formule. Uit deze 33 artikels met CNI hadden 26 een studiepopulatie die 65-plussers omvatte. 7 van deze 26 artikels beschreven acute of chronische mechanische pijn. 19 artikels omvatten geen pijn. 10 artikels bevatten NSAID's zonder duiding of deze voor pijnbestrijding werden gebruikt. Bij de overige 9 artikels betrof het het gebruik van aspirine voor cardiopreventieve doeleinden. De resterende 7 artikels bespraken allemaal een of meerdere geïncludeerde NSAID's. 2 artikels voldeden niet aan de uitkomstcriteria. Het betroffen epidemiologische studies die geen uitspraak gaven over het veiligheidsprofiel van NSAID's bij deze populatie. Uiteindelijk werd van de resterende 5 artikels 1 artikel geëxcludeerd omwille van een foute opzet. Het artikel van Pergolizzi et al.(21) vergeleek het veiligheidsprofiel van keterolac continu vs. keterolac bolus bij bovenstaande populatie, een vergelijking die niet relevant werd geacht voor het gebruik van NSAID's in de eerste lijn. Vervolgens werd bij nazicht de volledige tekst Nash et al.(22) geëxcludeerd. Deze studie beschrijft chronische nierinsufficiëntie a.d.h.v. CKD-EPI maar de basis eGFR-waarden in hun studie bedroegen gemiddeld rond de 70. Er kan dus niet worden gesproken van stadium 3 tot 5 chronische nierinsufficiëntie. Uiteindelijk werden 3 artikels: Chee et al(23), Zhan et al.(24), en Hsu et al.(25) geïncludeerd. Deze artikels ondergingen een kwaliteitsanalyse a.d.h.v. de JBI-questionnaire.(18)

Kwaliteitsanalyse

Ik besluit na kwaliteitsanalyse dat "*de consensusvergadering van het RIZIV over het rationeel voorschrijven van niet-opioïde analgetica"(7)* een sterk uitgebouwde review is. De review is methodologisch sterk, onafhankelijk opgesteld door experten voor gebruik in de 1ste lijn en geeft hiervoor duidelijke aanbevelingen. De limitaties zijn echter de onoverzichtelijkheid van de review, het algemeen blijven in zowel doel als studiepopulatie, het weinig aandacht hebben voor de praktische toepassing van de richtlijn en het gebruiken van veel meta-analyses. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 3.

Ik besluit na kwaliteitsanalyse dat "*de NHG-richtlijn over pijn"* (10) een sterk uitgebouwde review is. De review is duidelijk in zowel hun doel, de beoogde gebruikers, hun onafhankelijkheid, hun studiepopulatie als de onderzochte vragen. Deze vragen zijn methodologisch uitstekend onderbouwd en overzichtelijk gepresenteerd op hun digitaal platform voor richtlijnen. Hoewel hun review is opgebouwd door diverse deskundigen, is er ruimte voor input vanuit gezondheidsorganisaties en het doelpubliek (via patiëntenorganisaties) om de overgang van theoretische aanbeveling naar praktijkgebruik te faciliteren. De grootste limitaties zijn enerzijds dat de literatuurselectie en de data-extractie maar door één persoon werden uitgevoerd en anderzijds er hier ook opnieuw veel resultaten uit meta-analyses zijn opgenomen, met hierdoor mogelijks vertekening van de resultaten. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 3.

Na kwaliteitsanalyse beoordeel ik het artikel van Chee et al.(23) als beperkt betrouwbaar. Er zijn grote verschillen tussen de vergeleken populaties m.b.t. het stadium nierinsufficiëntie. De chirurg bepaalt in welke onderzoeksgroep de patiënt komt en welk postoperatief pijnstillingsregime ze krijgen. Deze confounding probeert de studie te verhelpen met propensity score matching. Hierna blijven er echter demografische verschillen zichtbaar in o.a. CNI-stadia en postoperatief NSAID-gebruik. De uitkomst, het voorkomen van ANI werd enkel gemeten na 72u, terwijl deze zich kunnen voordoen in de eerste 2 weken na blootstelling. Ook de ernst en mate van spontaan herstel werd niet onderzocht. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 4.

Na kwaliteitsanalyse beoordeel ik het artikel van Zhan et al.(24) als kwaliteitsvol en betrouwbaar. De vergeleken populaties zijn demografisch gelijk met uitzondering van een ongelijke verdeling in hart en vaatziekten en DM (meer in de controlegroep). De gebruikte medicatie en de gemeten uitkomstwaarden zijn goed gedefinieerd. Een beperking van de studie is dat het gebruik van medicatie enkel op de laatste 30 dagen voor hun jaarlijks consult werd gebaseerd. Er werd uitgebreid rekening gehouden met confounders. Om de impact van potentieel ongemeten confounders op hun resultaten te evalueren werden E-waarden bepaald. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 4.

Na kwaliteitsanalyse beoordeel ik het artikel van Hsu et al.(25) als beperkt betrouwbaar. Deze correlatieanalyse die het verband tussen determinanten (zoals NSAID-gebruik) en progressie van CNI onderzocht, had veel limitaties. Allereerst zijn er aanzienlijke demografische verschillen tussen de vergeleken groepen. Daarnaast werd de informatie bekomen via zelfrapportage. Hierbij werd gebruik van NSAID's enkel als positief beschouwd als deze dagelijks of bijna dagelijks werden gebruikt de laatste 30 dagen, waardoor sporadisch gebruik ongedetecteerd blijft. Deze sporadische gebruiker blijft geclassificeerd als NSAID-gebruiker gedurende het hele onderzoek (6 jaar) op basis van deze eenmalige meting. Deze bias en andere confounders werden nauwelijks aangehaald in hun discussie. Ten slotte blijft het onduidelijk hoe ze de resultaten van hun dropout-deelnemers hebben verwerkt. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 4.

Studiekenmerken

Voor onderzoeksdoel 1 werden 5 studies geïncludeerd. In onderstaande tabel (tabel 4) worden de eigenschappen van de studies toegelicht. Het betreft 2 reviews en 3 cohortstudies.

De review van de RIZIV-consensus dateert van 2019. Het baseert zich op de NHG-richtlijn (2018), de WOREL-richtlijn (2017), de NICE-richtlijn (2017), de ASCO-richtlijn (2016) en de DOH-richtlijn (2015) aangevuld door een systematische literatuurstudie op 5 december 2019 in Pubmed. Er werd geselecteerd voor meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele cohortstudies voor de analgetica vermeld in bijlage 1, aangevuld met veiligheidsinfo vanuit het BCFI. Hoewel de literatuurstudie zich focust op een gezonde populatie zonder comorbiditeiten, werden bevindingen over patiënten met CNI wel gerapporteerd. Een overzicht van hun aanbevelingen bij patiënten met CNI wordt weergegeven in onderstaande tabel. (tabel 4) De bevindingen van de NICE-richtlijn, ASCO-richtlijn en DOH-richtlijn worden niet meegegeven, gezien hun doelgroep respectievelijk uitsluitend patiënten met neuropathische pijn en kankerpijn omvat. (7)

De NHG-richtlijn dateert van 2018 en kwam tot stand door een systematische literatuurstudie in Pubmed, gevolgd door een duidelijke PRISMA-flowchart en een kwaliteitsanalyse a.d.h.v. AMSTAR II. Het baseert zijn stelling over het risico van NSAID’s bij patiënten met CNI op twee onderliggende reviews weergegeven in onderstaande tabel en verwijst bij het gebruik van NSAID’s bij ouderen naar de review van Oldenkamp et Al. (10)

De cohortstudies variëren van 2019 tot 2024. Het betrof 1 retrospectieve cohortstudie en 2 prospectieve cohortstudies. Het aantal deelnemers varieert van 114 tot 3939 personen. De deelnemers bevonden zich voornamelijk in nierinsufficiëntie stadia 3-4. 2 studies hadden een gemiddelde leeftijd >65 jaar. 1 studie had een aparte subcategorie 65+ die >25% bedroeg van de totale studiepopulatie. De studiemethode varieert van zelfrapportage tot het toedienen van de medicatie als interventie. Chee et al. (23) maakte gebruik van 30mg ketorolac IV. De 2 andere studies maakten gebruik van een combinatie van NSAID’s. Voor Zhan et al.(24) betrof dit orale NSAID’s, COX-2-inhibitors en aspirine >325mg. Voor Hsu et al.(25) betrof dit specifiek ibuprofen, naproxen, sulindac, piroxicam, indomethacin, tolmetin, diclofenac en de COX-2-inhibitors. Alle studies evalueerden achteruitgang van de nierfunctie ofwel via de incidentie van ANI ofwel via een achteruitgang van de nierfunctie >50%. 2 studies beoordeelden hiernaast nog het risico op overlijden en dialyse.

Auteur (Jaar)	Bronnen	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Aanbevelingen/bevindingen
RIZIF-consensus (2019) België(7)	WOREL (2017) België(26)	Richtlijn	Volwassenen met chronische pijn	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd)	Geen info over ouderen	NSAIDs	Ongewenste effecten	Gevaar van interacties met nefrotoxische medicatie
	NHG (2018) Nederland(27)	Richtlijn	Volwassenen met acute en chronische pijn	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd)	Subgroep met ouderen (65+)	NSAIDs	Ongewenste effecten	eGFR <60 ml/min: relatieve CI eGFR <30ml/min: absolute CI Gevaar van interacties met nefrotoxische medicatie Orale NSAIDs afgeraden bij kwetsbare ouderen Hier voorkeur voor topische NSAIDs
	Gooch et al (2007) Canada(28)	Prospectieve cohortstudie	10184 volwassenen	Gemiddelde eGFR is 64 (+16 SD) (MDRD)	Populatie >65+	NSAIDs, via prescriptie-data gemeten, verder onderverdeeld in laag & hoog gedoseerd	Daling in eGFR >15ml/min	OR voor daling in eGFR niet significant voor NSAID gebruik (OR: 0,82; BI: 0.59-1.15) maar wel bij hooggedoseerd gebruik (OR: 1,26; BI:1,04-1,53) binnen CNI-stadium 3
	Hemmelgarn et al (2007) Canada(29)	Prospectieve cohortstudie	10184 volwassenen	64,5% CNI Stadium 2 31,1% CNI Stadium 3 4,1% CNI Stadium 4 & 5 (MDRD)	Populatie >65+	NSAIDs, via prescriptie data gemeten	Daling in eGFR >15ml/min	OR voor daling in eGFR niet significant voor NSAID gebruik (1.00; BI: 0.90–1.20)
	Yarger et al (2011) U.S.A.(30)	Prospectieve cohortstudie	34295 volwassen	Exclusief patiënten met CNI-stadia 2-3 (MDRD)	Populatie >65+	NSAIDs, via prescriptie data, verder onderverdeeld in laag en hoog gedoseerd	Daling in eGFR >15ml/min	OR voor daling in eGFR niet significant voor laag gedoseerd (0,94; BI: 0.78–1.12) of hoog gedoseerd (1,28; BI: 0,84-1,93)

Tabel 4: Eigenschappen van geïncludeerde studies (1/3)

Auteur (Jaar)	Bronnen	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Aanbevelingen/bevindingen
NHG (2018) Nederland(10)	Launay-Vacher et al. (2005) Frankrijk(31)	Review Baseert zich op 2 RCT's	Murray et al. (1995)(32) 29 volwassenen	CNI-stadium 2-3 (o.b.v. creatinine klaring)	Populatie >65+	Ibuprofen 800mg 3x/dag vs. Piroxicam 20mg 1x/dag vs. Sulindac 2x/dag voor 1 maand	ANI adhv verschil in creatinine klaring	Risico van ANI bij ouderen is vooral afhankelijk van co-morbiditeit. Langwerkende preparaten (Piroxicam, Sulindac) hebben hoger risico. (-7.2 mL/min creatinine klaringdaling ± 3.6 SD)
			Henry et al. (1997)(33) 299 patiënten opgenomen in het ziekenhuis met (110) en zonder (189) ANI	46% van de populatie met ANI had CNI vs. 13% van de populatie zonder ANI (niet gedefinieerd)	Gemiddelde leeftijd 76 jaar (ANI) vs. 75 jaar (geen ANI)	Aanwezigheid en dosis van NSAID gedetecteerd via gestructureerd interview	Correlatie met ANI	Hogere dosissen en preparaten met langere halfwaardetijd hebben een hoger risico op ANI (OR 4.8; BI: 1.5- 15.8)
	NICE-richtlijn osteoartritis (2014) U.K.(34)	Richtlijn baseert zich op MHRA-rapport (2009)	Huerta (2005)(35) 103 volwassenen met AKI vs 5 000 controles	Geen CNI in populatie	Gemiddelde leeftijd 70 jaar (ANI) vs 60 jaar (geen ANI)	NSAIDs via prescriptie-data	ANI	OR op ANI is 3,2(BI:1.8-5.8) voor zowel kort als langdurig gebruik Risico is groter bij hogere dosis. Bij additioneel gebruik van diuretica (OR 11,7; BI: 4.2- 32.2) of CCB (OR: 7,8; BI: 3.0-20.5) verhoogt risico verder
	Oldenkamp et al. Ephor (2014) Nederland(36)	Review	Specifiek kwetsbare ouderen (Wonend in WZC of opgenomen op geriatrie)	Geen CNI gedefinieerd	Populatie >65+	Celecoxib Diclofenac Etoricoxib Ibuprofen Indometacine Meloxicam Nabumeton Naproxen Piroxicam	Ongewenste effecten	NSAID gebruik afhankelijk van specifieke GI- en CV-risico: Celexocib en Diclofenac hebben gunstig GI-profiel maar CI bij CV-risico Naproxen heeft gunstig CV- risico maar slecht GI-profiel

Tabel 4: Eigenschappen van geïncludeerde studies (2/3)

Auteur (jaar & organisatie)	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Bevindingen
Chee et al.(23) (2024) Tan Tock Seng Hospital, Singapore	Retrospectieve cohortstudie	114 Kandidaten voor een totale knie artroplastie met CNI	CNI-stadia 3-4 (CKD EPI)	Gemiddelde leeftijd is 74 jaar (59-78 SD)	30 mg Ketorolac IV vs. placebo peri-operatief	Vergelijking van de Incidentie van postoperatieve ANI a.d.h.v. t-tests of Chi-square	Verhoogde incidentie van ANI (12% vs 2%) ($p<0,041$) bij Ketorolac gebruik bij patiënten met CNI
Zhan et al.(24) (2020) CRIC U.S.A.	Prospectieve cohortstudie	3939 patiënten met CNI verzameld over nefrologie departementen van 7 ziekenhuizen	Gemiddelde eGFR is 43 (+13 SD) (MDRD)	1140 deelnemers in de 65+ categorie (28%)	Jaarlijkse rapportage van NSAID gebruik en/of opioïd gebruik de laatste 30d vs. placebo	Regressiemodel met HR voor de incidentie van - Een 50% eGFR reductie (ANI) - Nierfalen (ESRD) - Hospitalisatie - Overlijden	Bij NSAID gebruik werd een licht verhoogd risico voor achteruitgang van de nierfunctie (HR: 1,2; BI: 1.0-1.5) en hospitalisatie (RR: 1,1; BI: 1.0-1.3) gevonden vergeleken met geen NSAID
Hsu et al. (25) (2019) Chang Gung Hospital Keelung, Taiwan	Prospectieve cohortstudie	456 patiënten in opvolging bij het departement nefrologie	Gemiddelde eGFR is 55 (+38 SD) (CKD-EPI)	Gemiddelde leeftijd is 64 jaar (+14 SD)	Rapportage van dagelijks NSAID-gebruik de laatste 30d vs. placebo	Regressiemodel met HR voor de incidentie van - Een 50% eGFR reductie (ANI) - Nierfalen (ESRD) - Overlijden	NSAID-gebruik is niet onafhankelijk geassocieerd met achteruitgang nierfunctie (HR: 0,73; BI: 0,22–2,48) of overlijden (HR: 0,47; BI: 0.06–3.67).

Tabel 4: Eigenschappen van geïncludeerde studies (3/3)

Bevindingen

1. *Het renale risico van NSAID-gebruik bij ouderen met CNI*

De in de RIZIV-consensus aangehaalde richtlijnen geven enkel een globaal advies. De WOREL-richtlijn haalt aan dat NSAID's een plaats kunnen hebben bij chronische pijn, maar dat zeker bij patiënten met CNI er moet rekening gehouden worden met interfererende medicatie zoals diuretica of nefrotoxische agentia.(26)

Het advies van de NHG-richtlijn is uitgebreider. Op basis van expertopinie, beschikbare veiligheidsinformatie, farmacokinetische gegevens en onderbouwend literatuuronderzoek zien zij nierinsufficiëntie met een eGFR <60 ml/min als een relatieve contra-indicatie voor NSAID's, waarbij naar het specifieke risicoprofiel van de patiënt en zijn/haar medicatie moet gekeken worden. Een eGFR<30ml/min wordt als een absolute contra-indicatie gezien. (27) Het is namelijk bevestigd dat NSAID's de renale prostaglandinesynthese verstoren. Deze prostaglandinesynthese voorkomt dat er te sterke vasoconstrictie optreedt in situaties van een verminderd circulerend volume (dehydratie of hartfalen), bij levercirrose of bij een verminderde nierfunctie. Zo wordt er gezorgd voor een bewaarde renale perfusie. Doordat NSAID's deze cruciale rol verstoren, kunnen ze daardoor acute nierinsufficiëntie uitlokken. Daarnaast kunnen ze ook water- en zoutretentie veroorzaken en hypertensie of hartfalen doen ontstaan of verergeren. Risicofactoren voor deze complicaties zijn o.a. hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoeningen, oudere leeftijd, dehydratie door andere oorzaken en het gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen (bv. diuretica of RAS-remmers). (27)

Deze rationale wordt onderbouwd door de review van Launay-vacher et al.(31) Deze review raadt aan om als eerste keuze Paracetamol of laag gedoseerd aspirine te gebruiken. Wanneer NSAID's toch worden gebruikt, beperkt men best de bovenstaande risicofactoren voor een verminderd circulerend volume tot een minimum, houdt men de dosis en de duur zo laag mogelijk en controleert men best de nierfunctie en het ionogram enkele dagen na de opstart. Launay-vacher et al. geeft verder ook aan dat het risico op ANI bij ouderen vooral afhankelijk is van de comorbiditeit en dat preparaten met een hogere dosering of langere halfwaardetijd (bv piroxicam en sulindac) een groter risico hebben op het uitlokken van ANI.(31) Deze bevindingen zijn gebaseerd op 2 studies met patiënten met CNI. Murray et al. toonde de volgende nierfunctiedaling voor deze 2 producten respectievelijk: (-0.12 ± 0.06 mL/s) voor piroxicam en [-7.2 ± 3.6 mL/min] voor sulindac, ($P < 0.02$).(32) Henry et al. beschrijft een OR voor ANI van 4.8 (95%BI: 1.5- 15.8) bij gebruik van een NSAID met een t1/2 ≥12 h. (33)Ten slotte beschrijft farmacokinetisch onderzoek dat ibuprofen maar voor 10% en ketoprofen voor 1% wordt verwijderd via de nieren. Beide ondergaan hepatische metabolisatie tot inerte producten. Dit suggereert dat binnen het gebruik van NSAID's bij nierinsufficiëntie deze twee producten goede kandidaten zouden zijn, hoewel harde data hierover ontbreken. COX-inhibitoren worden immers ook maar voor 5% verwijderd renaal, maar blijken toch een nefrotoxisch farmacodynamisch profiel te hebben, evenwaardig aan de andere NSAID's. (31)

De NICE-richtlijn osteoartritis ondersteunt verder de NHG-richtlijn en verwijst hiervoor naar de veiligheidsmeldingen in het rapport van 'the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency' van 2014. Hier wordt beschreven dat 15% van alle ANI's door NSAID's worden veroorzaakt en dat de renale risico's zichtbaar zijn in de oudere Engelse populatie.(34) Hiervoor beroept het zich op de Welshe studie van Huerta et al.(35) Hier werd een drievoudig risico (OR: 3,2, 95%BI:1.8-5.8) op ANI waargenomen, zowel bij kort als langdurig gebruik bij ouderen zonder nierinsufficiëntie. Dit risico nam toe bij associatie met een diureticum (OR: 11,7, 95%BI: 4.2- 32.2) of een Calciumkanaalblokker (OR: 7,8, 95%BI: 3.0-20.5).

Naast de NHG-richtlijn, bracht de literatuurstudie van de RIZIV-consensusgroep 3 cohortstudies voort over het renale risico bij het gebruik van NSAID's bij ouderen met CNI. Gooch et al. haalt aan dat er geen significante daling in eGFR werd waargenomen bij algemeen NSAID-gebruik binnen CNI-stadium III (OR: 0,82, 95%BI: 0.59-1.15). Enkel hoog gedoseerd NSAID-gebruik (patiënten in die in het >90% percentiel van NSAID-dosering vielen) hadden een verhoogde OR van 1,26 (95%BI:1,04-1,53) binnen de categorie van CNI-stadium III. Binnen de categorie CNI-stadium IV en V waren er geen significante uitkomsten. (28) Ook Hemmelgarn et al.(29) en Yarger et al. (30) konden geen significante eGFR-daling aan NSAID-gebruik toeschrijven. Ten slotte geeft de BCFI-folia van 2019 aan dat zelfs in een populatie zonder CNI het gebruik van NSAID's in combinatie met volumedepletie door diverse oorzaken (diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen, hartfalen, levercirrose of perifeer arterieel vaatlijden) geassocieerd is met ANI. Deze oorzaken zijn standaard terug te vinden in de oudere populatie. Het BCFI beschrijft dan ook dat 1 op de 200 patiënten ouder dan 65 jaar een acuut nierprobleem ontwikkelt binnen de 45 dagen na de start van een NSAID-behandeling.(37) Grosser et al. wordt aangehaald om te duiden dat aangezien COX-2 constitutief wordt geproduceerd op renaal niveau, het gebruik van COX-2-selectieve NSAID's theoretisch moet gepaard gaan met een verhoogd risico op hypertensie, wat niet alleen hun negatief cardiovasculair profiel zou kunnen verklaren, maar ook bij CNI-patiënten gemakkelijker tot verslechtering zou kunnen leiden.(38)

Het besluit van de RIZIV-consensusgroep op basis van deze bronnen is dan ook dat orale NSAID's best zo laag mogelijk gedoseerd en zo kort mogelijk gebruikt moeten worden. Ze moeten gekozen worden op basis van het risicoprofiel van de patiënt en sterk afgeraden worden bij kwetsbare populaties at risk voor volumedepletie, zoals ouderen met nierinsufficiëntie. Met name COX-2-inhibitoren zouden het hoogste risico dragen op progressieve nierschade.(7)

Het literatuuronderzoek van deze studie detecteerde nog 3 additionele artikels die het renale risico van het NSAID-gebruik bij ouderen met CNI evalueerden. De enige chirurgische studie, Chee et al. (23) rapporteerde een verhoogde incidentie van 12% ANI bij peri-operatief gebruik van 30mg ketorolac IV vergeleken met 2% controle in een populatie van CNI-stadia III-IV (p<0,041). Zhan et al. (24)rapporteerde een licht verhoogd risico op een 50% egfr daling (HR: 1,2; 95%BI: 1.0-1.5) en een licht verhoogd risico op hospitalisatie (RR 1,1; 95%BI: 1.0-1.3) bij gebruik van NSAID's door een populatie met overwegend CNI-stadium III. Hsu et al. (25) rapporteerde dat NSAID-gebruik niet geassocieerd is met een 50% egfr-daling (HR:0,73; 95% BI: 0.22–2.48) of overlijden (HR:0,47; 95%BI: 0.06–3.67) bij een populatie met CNI-stadia II-III. Hiermee bevestigen ze de trend van de vorige studies: het verband tussen NSAID-gebruik en renale complicaties kan niet hard gemaakt worden in de populatie van ouderen met nierinsufficiëntie, tenzij het NSAID hoog gedoseerd is of een lange halfwaardetijd ($T^{1/2}$) heeft. Toch wordt er een duidelijk verband gezien in de algemene populatie.

2. *Extrapolatie van het cardiovasculaire & gastro-intestinale risico van NSAID-gebruik bij ouderen met CNI*

Voor de cardiovasculaire en gastro-intestinale nevenwerkingen van NSAID's kon er geen beroep worden gedaan op data bij patiënten met CNI. Hiervoor baseert men zich op de algemene populatie.

Wat het cardiovasculair risico betreft, concludeert de NHG-richtlijn dat in de algemene populatie COX-2-selectieve NSAID's, diclofenac (vanaf 150 mg daags) en mogelijks ook ibuprofen (vanaf 2400 mg daags) leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Naproxen leidt waarschijnlijk niet tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen (met uitzondering van hartfalen). (27)

Specifiek voor de ouderenpopulatie doet de NHG-richtlijn beroep op de systematic review van Oldenkamp et al. van Ephor: het Nederlands expertisecentrum voor farmacotherapie bij ouderen. (36) Deze review geeft per geneesmiddel een beoordeling of het medicijn geschikt is voor gebruik bij

kwetsbare, oude patiënten op basis van gegevens in de literatuur. De resultaten zijn hieronder weergegeven. (Tabel 5) Ephor bevestigt dat onderzoek naar het cardiovasculair risico van NSAID-gebruik beperkt is. Observationeel onderzoek wijst erop eender welk NSAID een grotere kans op hartfalen geeft. Dit kan onderbouwd worden doordat NSAID's de renale prostaglandinesynthese verstoren met hierdoor minder renale perfusie, zout en vochtretentie en bijgevolg een hogere cardiale belasting. Het risico op trombo-embolische complicaties (voornamelijk myocardinfarct en CVA) is het laagst bij gebruik van naproxen (met mogelijk zelfs een beschermend effect vs. placebo). De andere NSAID's laten veelal geen significante verschillen zien bij onderlinge vergelijking of vergelijking met placebo bij ouderen. Voor COX-inhibitoren en diclofenac zijn er geen aparte studies, maar verwijzen ze naar het significant verhoogd risico in de algemene populatie. Deze resultaten kunnen farmacodynamisch onderbouwd worden doordat COX-1-remming leidt tot een gereduceerde expressie van tromboxaan A2 (TXA2) met hierdoor een antitrombotisch effect. Remming van COX-2 verlaagt de vorming van systemisch prostacycline (PGI2), resulterend in een protrombotisch effect. Men vermoedt dat door verstoring van het evenwicht tussen TXA2 en PGI2 cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen ontstaan. Omdat Naproxen en ibuprofen COX-1 en COX-2 in gelijke mate remmen verstoren ze dit evenwicht minder dan de sterke COX-2-remmers (diclofenac, indometacine, piroxicam; celecoxib, etoricoxib en meloxicam) die juist meer protrombotisch zijn.

Geneesmiddel	Advies	$T^{(1/2)}$	Verantwoording
Diclofenac (referentie)	Wit	1-2u	CI bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese
Celecoxib	Wit	8-12u Verlengd bij ouderen	CI bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese Verlaagd GI-risico
Etoricoxib	Oranje	22u	CI bij arteriële trombo-embolische complicaties in de anamnese Geen studies bij ouderen
Ibuprofen	Wit	2u	Interactie met Acetylsalicylzuur
Indometacine	Oranje	2,6-11,2u Gem. 4,5u	Geen studies bij ouderen Geen vergelijkingen met andere NSAIDs over cardiovasculaire veiligheid aanwezig
Meloxicam	Oranje	20u Verlengd bij ouderen	Geen studies bij ouderen Geen vergelijkingen met andere NSAIDs over gastro-intestinale veiligheid aanwezig
Nabumeton	Wit	20-30u Verlengd bij ouderen	/
Naproxen	Wit	11-15u Verlengd bij ouderen	Bloedingsrisico vergelijkbaar met Acetylsalicylzuur
Piroxicam	Oranje	35-70u Gem. 50u Verlengd bij ouderen	Geen studies bij ouderen Verhoogd gastro-intestinaal risico (lange halfwaardetijd) Geen vergelijkingen met andere NSAIDs over cardiovasculaire veiligheid aanwezig

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

Oranje: Sterk negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

Tabel 5: Overzicht aanbevelingen Oldenkamp et Al. (Ephor)(36)

Wat het gastro-intestinaal risico betreft geeft NHG aan dat vooral naproxen en ibuprofen een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen geven in de algemene populatie. Voor COX-2-selectieve NSAID's en diclofenac lijkt het risico op gastro-intestinale bijwerkingen lager dan dat van naproxen en ibuprofen. Deze kleinere risicoverhoging wordt echter tenietgedaan bij het simultaan gebruik van een cardiopreventieve dosis aspirine. (27)

Het Ephor-expertisecentrum vult aan dat bij ouderen onderzoek schaars is en kwaliteit van bewijs laag. Ze beamen dat COX-2-inhibitoren een verlaagd risico hebben op gastro-intestinale bijwerkingen vergeleken met niet-selectieve NSAID's. Bij deze niet selectieve NSAID's lijkt het risico toe te nemen volgens de halfwaardetijd en de mate van COX-1-affiniteit. Zo zouden piroxicam, indomethacine en naproxen het hoogste risico hebben op gastro-intestinale bijwerkingen. Ten slotte wordt het interactiepotentieel voor bloedingen benadrukt met o.a. corticoïden of SSRI's.(36)

NHG besluit dat bij een verhoogd cardiovasculair risico naproxen de eerste keus is. Gezien hun lage halfwaardetijd kan er voor diclofenac of ibuprofen worden gekozen bij een verhoogd gastro-intestinaal risico in afwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit en in een zo laag mogelijke dosering voor een zo kort mogelijke duur. COX-2-selectieve NSAID's worden niet aanbevolen.(27)

In de RIZIV-consensus werden ook studies over de veiligheidsprofielen van de diverse voor de populatie zonder CNI geëvalueerd. Directe RCT's konden voor zowel de klassieke NSAID's (Ibuprofen, naproxen, diclofenac) als de COX-2-inhibitoren (celecoxib) geen significante toename in cardiovasculaire, renale of gastro-intestinale ongewenste effecten waarnemen vergeleken met placebo en elkaar. Voor nabumeton-gebruik daarentegen werden er vanaf een dosis van 1,5g significant meer ongewenste effecten gezien vergeleken met placebo. Al deze bevindingen werden echter als weinig betrouwbaar beoordeeld door de bibliografiegroep. (7)

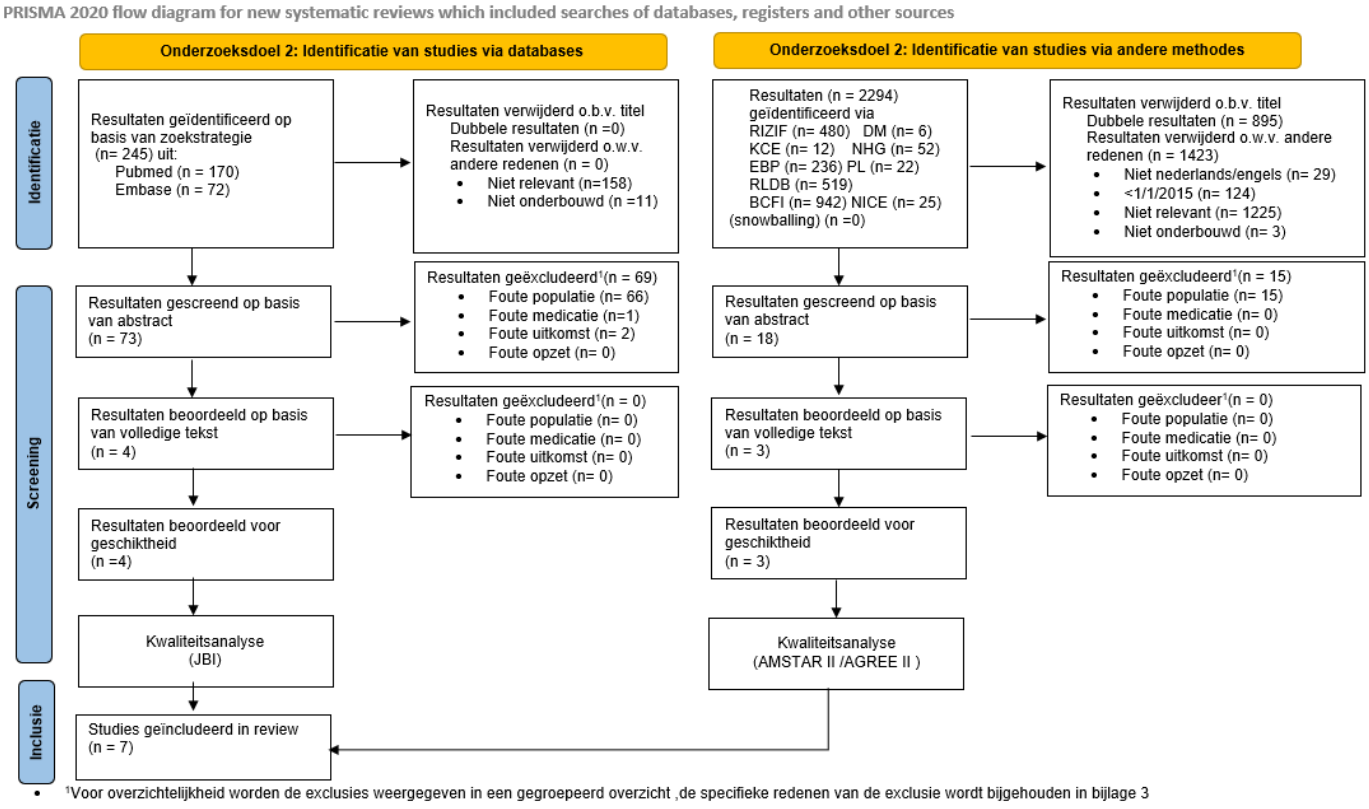
Voor de cardiovasculaire ongewenste effecten in de algemene populatie rapporteert de consensus de meta-analyse van Gunter et al. (39)waarbij er geen verschil werd waargenomen voor de eindpunten myocardinfarct, beroerte, cardiovasculair overlijden met de volgende NSAID's (celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen) vergeleken met placebo. De consensus haalt echter ook de info vanuit de BCFI-folia van 2019 aan, waar wordt besloten dat het risico op myocardinfarct of beroerte waarschijnlijk het grootst is voor de COX-2-selectieve NSAID's, gevolgd door hoog gedoseerd aceclofenac en diclofenac terwijl het waarschijnlijk het kleinst is voor naproxen. Voor ibuprofen zijn de gegevens niet eenduidig: er zijn alleen aanwijzingen van een verhoogd risico bij langdurig gebruik van hoge doses(>1200mg). Alle NSAID's verhogen het risico op zowel hypertensie als acuut hartfalen en het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten is het hoogste de eerste maand na behandeling.(37) Brayfield et Al. wordt aangehaald om te staven dat bij ouderen, met name met VG van hartfalen, een hoge dagdosis en lange halfwaardetijd moet vermeden worden. (40) Het officiële besluit van de consensus is dan ook dat NSAID's moeten vermeden worden bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico (hypertensie, hartfalen, atherosclerose) en indien nodig, moeten ze beperkt worden in dosis en duur. Ouderen met nierinsufficiëntie vallen zo goed als volledig in deze cardiovasculaire belaste populatie.

Om de gastro-intestinale ongewenste effecten te evalueren baseerde de consensus zich op de review van Castellsague et al. (41) die gepoolde resultaten van diverse observationele studies verzamelde. Zij kwamen tot de conclusie dat het relatieve risico (RR) op gastro-intestinale nevenwerkingen, vergeleken met placebo, bij ibuprofengebruik 1,94 bedroeg (95%BI: 1,62-2,32), bij diclofenacgebruik 3,33 bedroeg (95%BI: 2,51- 4,41) en bij naproxengebruik 3,67 bedroeg (95%BI:2,84-4,75). Arias et al. (42)vulde de analyse aan met een RR van 1,53 (95%BI:1,19-1,97) voor celecoxib voor gastro-intestinale ongewenste effecten. Ze halen ook de BCFI-folia van 2019 en brayfield et al. aan. Deze

besluiten dat, hoewel alle NSAID's aanleiding kunnen geven tot milde en ernstige gastro-intestinale effecten, de mate waarin NSAID's onderling hierin verschillen een onderwerp van discussie blijft. Piroxicam en ketorolac zouden een hoger risico van GI-ongewenste effecten en ulcuscomplicaties hebben zoals bloeding en perforatie. Ibuprofen (<1200mg), COX-2-selectieve NSAID's en misschien nabumeton zouden een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties hebben. De selectieve COX-2-enzyminhibitoren (coxib) zouden vooral minder gastro-intestinale neveneffecten vertonen bij langdurig gebruik vergeleken met alle traditionele niet-selectieve NSAID's.(37, 40, 43) De consensus besluit dat NSAID's moeten vermeden worden bij patiënten met een verhoogd gastro-intestinaal risico. COX-2-selectieve NSAID's worden niet aanbevolen. De voorkeur bij gastro-intestinaal belastte patiënten wordt via expert opinion gelegd op diclofenac en ibuprofen.(7)

Onderzoeksvraag 2

Flowchart



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Studieselectie richtlijnen

2336 resultaten werden bekomen bij een manuele zoektocht naar opioïden, CNI en pijn in de volgende online kennisbronnen: het RIZIV (n =480), Domus medica (DM) (n=6), het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE) (n= 12), het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) (n=52), het Evidence-Based Practice Net (EBP) (n=236), de Pallialine database (PL) (n=22), de Richtlijnendatabase (RLDB) (n= 519), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (n=984) en de richtlijnen van 'the National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) (n=25)

Eerst werden de dubbele resultaten uitgefilterd (n= 895). Hierna werden 29 Franse artikels geëxcludeerd. 124 resultaten werden geëxcludeerd omwille van een publicatiedatum voor 1/1/2015.

Hierna werd elk abstract geanalyseerd. 1225 resultaten werden geëxcludeerd omdat uit het abstract bleek dat ze niet relevant waren voor deze studie. Uit de resterende 21 artikels werden 3 artikels verwijderd wegens onvoldoende methodologische onderbouwing. Het "*BCFI- folia SEPTEMBER 2016: Opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn*"(44) werd geëxcludeerd omdat het artikel een standpunt/opinie weergaf, weliswaar onderbouwd met bronnen, maar zonder methodologische review onderliggend. Het "BCFI- *folia JULI 2019: Opioïden-geïnduceerde hyperalgesie"(45)* werd geëxcludeerd omdat het een melding van een gerapporteerde bijwerking van opioïden betrof a.d.h.v. één beschrijvende studie. Ten slotte werd *"BCFI- folia MAART 2023: Vaste associatie ibuprofen + codeïne: risico van ernstige ongewenste effecten op ibuprofen door afhankelijkheid aan codeïne"* (46) geëxcludeerd omdat het opnieuw een melding van het Europees middelenagentschap (EMA) betrof.

Uit de overige 18 artikels werden er 15 geëxcludeerd wegens een foute onderzoekspopulatie. 12 artikels vermelden geen CNI in hun populatie. Uit de overige 6 artikels baseren 2 zich op CNI a.d.h.v. de CKD-Epi -formule. 1 Artikel baseert zich op CNI a.d.h.v. een gemeten creatinineklaring en 3 baseren zich op CNI gemeten a.d.h.v. eGFR- waarden zonder verduidelijking via welke formule. Al deze 6 artikels hadden resultaten die 65-plussers omvatten. Echter 3 van deze 6 artikels bespraken geen pijnstilling bij deze populatie en werden daarom geëxcludeerd. De overige 3 artikels: "*De RIZIF consensus: Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn (2018)"(13), "de NHG-richtlijn pijn" (10) en "de RACGP-richtlijn: "Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C1: Opioids"* (47) voldeden aan de medicatiecriteria, de uitkomstcriteria en de opzetcriteria. Er werden namelijk in beide artikels diverse opioïden besproken, het veiligheidsprofiel van deze opioïden werd gekaderd door vergelijkingen met placebo en andere opioïden onderling en de artikels verwezen naar secundaire onderzoeksresultaten om hun stellingen te staven. Deze drie artikels werden getoetst a.d.h.v. de AGREE II- en AMSTAR II-criteria.(16, 17)

Studieselectie databases

245 resultaten werden geïdentificeerd uit de Pubmed (n=170) en Embase (n=72) -databases a.d.h.v. de eerder beschreven gecodeerde zoekstrategie. Er waren geen dubbele resultaten. Alle resultaten bleken Engels. 158 resultaten werden o.b.v. hun abstract als niet relevant beschouwd. Van de overige 84 artikels werden 11 geëxcludeerd omwille van onvoldoende onderbouwde methodologie. 7 beschreven zichzelf als review zonder zich te onderbouwen met een adequate methodologie. 2 Artikels bleken "letters to editors". De resterende 2 artikels hield 1 expertopinie in en 1 summary van 3 case reports. Van de overige 73 artikels werden 59 geëxcludeerd omdat hun studiepopulatie geen CNI bevatte (n= 42) of hun CNI niet onderbouwd werd a.d.h.v. een eGFR (n= 17). Deze laatste artikels bepaalden hun CNI in de plaats a.d.h.v. ICD-codes (n=5), a.d.h.v. CNI gerapporteerd in het patiëntendossier van hun deelnemers (n= 4) of a.d.h.v. de aanwezigheid van patiënten op hemodialyse in hun studie (n= 8). De overige 14 artikels bevatten CNI. De Cockroft-Gaultformule werd door 1 artikel gebruikt. De CKD-Epi- formule werd door 3 artikels gebruikt en de MDRD-formule door 4 artikels. 4 artikels maakten gebruik van een gemeten creatinineklaring om hun CNI te bepalen en 2 artikels beschreven CNI a.d.h.v. een eGFR zonder achterliggende formule. Uit deze 14 artikels met CNI hadden 12 een studiepopulatie die 65-plussers omvatte. 7 van deze 12 artikels beschreven acute of chronische mechanische pijn. 5 artikels omvatte geen pijn. Ze bevatten opioïden die gebruikt werden voor jeuk (n=1), constipatie (n=1), verslaving (n=1) of er werd geen pijn gespecificeerd (n=2). Van de resterende 7 artikels werd 1 artikel geëxcludeerd omdat het aldaar gebruikte tromethamine geen opioïde bleek te zijn. De overige artikels voldeden wel aan de medicatiecriteria door elk een of meerdere geïncludeerde opioïden te bespreken. 2 artikels voldeden niet aan de uitkomstcriteria. Het betrof 2 epidemiologische studies die geen veiligheidsprofiel van opioïden rapporteerden. De resterende 4 artikels voldeden aan de opzetcriteria en bijgevolg werden: Davani et al.(48), Zhan et

al.(24), Lee et al. (49) en You et al.(50) geïncludeerd. Deze artikels ondergingen een kwaliteitsanalyse a.d.h.v. de JBI-questionnaire.(18)

Kwaliteitsanalyse

Ik besluit na kwaliteitsanalyse dat "*de consensusvergadering van het RIZIF over het rationeel voorschrijven van opioïde analgetica"(13)* een sterk uitgebouwde review is. De review is methodologisch sterk, onafhankelijk opgesteld door experten voor gebruik in de 1ste lijn en geeft hiervoor duidelijke aanbevelingen. De limitaties zijn echter de onoverzichtelijkheid van de review, het algemeen blijven in zowel doel als studiepopulatie, het weinig aandacht hebben voor de praktische toepassing van de richtlijn en het gebruiken van veel meta-analyses. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 5.

Voor de kwaliteitsanalyse van de eerder besproken "*NHG-richtlijn over pijn"(10)* verwijs ik naar bijlage 3.

Na kwaliteitsanalyse concludeer ik dat de *"RACGP-richtlijn Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C"(47)* slechts beperkt betrouwbaar is. De review werd opgesteld door onafhankelijke experten en biedt duidelijke aanbevelingen over opioïdgebruik in de Australische eerste lijn. De richtlijn vertoont echter belangrijke limitaties, zoals het ontbreken van een transparante methodologie, het niet duidelijk afbakenen van de studiepopulatie en onvoldoende inzicht in hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 5

Ik besluit, na kwaliteitsanalyse, dat de resultaten van Davani et al. (48)maar beperkt betrouwbaar zijn. De twee vergeleken groepen verschilden in comorbiditeit en leeftijd. De ernst van de CNI werd binnen de populatie niet geschetst. Verschillende belangrijke risicofactoren voor delirium (de uitkomstwaarde) werden niet gemeten en kunnen zo de resultaten vertekenen. Hoewel de opioïddosis objectief via morfine equivalente dosissen (MED) per tijdseenheid werd gemeten, kregen patiënten met CNI lagere opioïddosissen dan de deelnemers zonder CNI. Delirium werd vastgesteld via de CAM-schaal, maar de enige meting was op dag 2 postoperatief terwijl bij patiënten met CNI de opioïden van de voorbije dagen zich kunnen opstapelen en het effect dan nog niet maximaal kan zijn. Hoewel ze in hun multivariabele analyse corrigeerden voor enkele confoundende covariaten, blijft de algemene kwaliteit van de studie door deze limitaties laag. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 6.

Voor de kwaliteitsanalyse van eerder besproken Zhan et al.(24) verwijs ik naar bijlage 4. Een aanvullende beperking van de studie m.b.t. opioïden is dat tramadolgebruik niet als opioïdgebruik werd geclassificeerd.

Ik besluit na kwaliteitsanalyse dat Lee et al.(49) kwaliteitsvol is. Deze correlatieanalyse

maakt gebruikt van propensity scorematching om zijn populaties gelijk te maken in demografie, comorbiditeiten en medicatiegebruik. De meting van de medicatie gebeurd objectief via prescriptie-data en de mortaliteit wordt gedurende een lange periode van complete follow-up beoordeeld. Er wordt geprobeerd confounders zo veel mogelijk te neutraliseren. De belangrijkste beperkingen van de studie zijn dat de precieze indicatie voor het opioïdgebruik en het onderscheid tussen intermitterend en chronisch gebruik onduidelijk zijn. Ten slotte is ook de oorzaak van mortaliteit niet beschreven, noch of dit rechtstreeks te maken had met bijwerkingen van opioïdgebruik. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 6.

Ik besluit na kwaliteitsanalyse dat You et al. (50) kwaliteitsvol en betrouwbaar is. Deze correlatie-analyse is methodologisch goed onderbouwd. De populaties zijn demografisch gelijk, de blootstelling

en uitkomst is goed gedefinieerd, confounders worden aangekaart en waar mogelijk gecorrigeerd. De grootste limitatie van deze studie zit in de opzet. Het voorschrijven van opioïden kan wijzen op een algemeen slechtere gezondheidstoestand, wat sowieso gepaard gaat met een verhoogd mortaliteitsrisico. Omdat de reden voor gebruik niet gekend is, blijft dit onduidelijk. Bijkomend waren er geen patiënten geïncludeerd die opioïden namen maar niet tot dialyse evolueerden, waardoor de populatie sowieso al meer morbide is vergeleken met de standaard CNI-populatie. Bovendien werd het mortaliteitsrisico pas gemeten vanaf dialyse, waardoor kortetermijnmortaliteit na gebruik van opioïden in het predialysestadium niet werd gedetecteerd. Een gedetailleerde weergave vindt u in bijlage 6.

Studiekenmerken

Voor onderzoeksdoel 2 werden 7 studies geïncludeerd. In onderstaande tabel (tabel 6) worden de eigenschappen van de studies toegelicht. Het betreft 3 reviews en 4 cohortstudies.

De review van de RIZIV-consensus dateert van 2018. Het baseert zich op de NHG-richtlijn (2018), de WOREL-richtlijn (2017), de NICE-richtlijn (2017), de NPC-richtlijn (2017), de CDC-richtlijn (2016), de ASCO-richtlijn (2016), de DOH-richtlijn (2015) en de KCE-richtlijn (2013), aangevuld door een systematische literatuurstudie op 5 december 2018 in Pubmed. Er werd geselecteerd voor meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies voor de analgetica vermeld in bijlage 1, aangevuld met veiligheidsinfo vanuit het BCFI. Hoewel de literatuurstudie zich richtte op een gezonde populatie zonder comorbiditeiten, werd info over patiënten met CNI wel gerapporteerd. Dergelijke gegevens bleken echter niet aanwezig in de literatuurstudie. (13) Omwille van deze schaarste van gegevens bij patiënten met CNI, werd door experten en de jury in de plaats de farmacologische UKMI-richtlijn (2016) aangehaald om hun bevindingen te staven. De bevindingen van de NICE-richtlijn, ASCO-richtlijn, DOH-richtlijn en de KCE-richtlijn worden niet meegegeven, gezien hun doelgroep respectievelijk uitsluitend patiënten met neuropathische pijn en kankerpijn omvat en de NPC-richtlijn omvatte geen info over de CNI-studiepopulatie. Een overzicht van de aanbevelingen wordt weergegeven in tabel 6.

De NHG-richtlijn dateert van 2018, maar onderging frequente updates, met de laatste herziening in 2024. De richtlijn kwam tot stand door een systematische literatuurstudie in Pubmed, gevolgd door een duidelijke PRISMA-flowchart en een kwaliteitsanalyse a.d.h.v. AMSTAR II.(10) Hun stellingen over het risico van opioïden bij patiënten met CNI vindt u in onderstaande tabel. (Tabel 6)

De Australische RACCP-richtlijn van 2017 omvat adviezen voor de eerstelijnsarts over het gebruik van opioïden. Hoewel de richtlijn opgebouwd is op basis van nationale en internationale richtlijnen en een systematische review in Pubmed, is de specifiek gevolgde methodologie niet beschikbaar. (47) Hun stellingen over opioïden bij CNI vindt u in onderstaande tabel (tabel 6)

De cohortstudies variëren van 2020 tot 2021. Het betrof 1 prospectieve cohortstudie en 3 retrospectieve cohortstudies. Het aantal deelnemers varieert van 652 tot 57764 personen. De deelnemers van Davani et al., Zhan et al. en Lee et al.(24, 48, 49) bevonden zich voornamelijk in CNI-stadia III terwijl de populatie van You et al.(50) duidelijk lagere nierfunctiewaardes had. De leeftijd varieerde van een eerder jongere populatie in Lee et al tot een eerder oudere populatie in You et al. Het medicatiegebruik werd geanalyseerd a.d.h.v. zelfrapportage (Zhan et al.), prescriptiedata (Lee et al. You et al.) en effectieve toegediende medicatie (Davani et al.). Geen van de studies maakte een onderverdeling welke opioïde preparaten gebruikt werden. Enkel Zhan et al. evalueerde achteruitgang van de nierfunctie. Zowel Zhan et al., Lee et al. en You et al. onderzochten het mortaliteitsrisico, hoewel bij You et al dit enkel het langetermijnmortaliteitsrisico betrof. Davani et al.

onderzocht enkel het voorkomen van de bijwerking delirium. Een gedetailleerde weergave vindt u in onderstaande tabel. (tabel 6)

Auteur (jaar)	Bronnen	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Aanbevelingen/bevindingen
RIZIF-consensus (2018) België(13)	NHG (2018) Nederland(27)	Richtlijn	Volwassenen met acute en chronische pijn,	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd)	Subgroep met ouderen (65+)	Opioïden	Ongewenste effecten	Voorzichtigheid bij verlengde afgifte en langwerkende opioïden
	WOREL (2017) België(26)	Richtlijn	Volwassenen met chronische pijn	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd)	Geen info over ouderen	Opioïden	Ongewenste effecten	Voorzichtigheid wordt aangeraden, vooral bij opioïdrotatie
	CDC (2016) U.S.A.(51)	Richtlijn verwijst naar de studie van Zedler et al. (2014) (52)	817 cases met ernstige opioïde bijwerkingen worden vergeleken met 8170 controles	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd) als determinant (112 cases) (428 controle)	Gemiddelde leeftijd 62 +10 SD jaar	Opioïden (MED)	Correlatie met ernstig neurologisch of respiratoir ongewenste effecten	Voorzichtigheid bij verlengde afgifte en langwerkende opioïden Kleinere therapeutisch marge voor gevaarlijke neveneffecten bij CNI (OR 1,7; BI: 1,3-2,4)
	UKMI (2016) U.K.(53)	Richtlijn, baseert zich enkel op farmaco-logische data	n.v.t.	Patiënten met CNI (niet gespecificeerd)	n.v.t.	Opioïden	Farmaco-kinetisch profiel	Fentanyl en Buprenorfine zijn farmacokinetisch de beste opties Tramadol, Methadon en Oxycodon vereisen waakzaamheid Codeïne, Hydromorfon en Morfine wordt ontraden

Tabel 6: Eigenschappen van geïncludeerde studies (1/4)

Auteur (Jaar)	Bronnen	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Aanbevelingen/bevindingen
NHG (2018) Nederland (Update 2024)(10)	Cepeda et al (2007) Colombia(54)	Systematische review met meta-analyse	Totale populatie van 1019 patiënten met osteoartritis behandeld met tramadol vs. 920 controle	Geen CNI gedefinieerd	Leeftijd in studies variërend van 20-75 jaar	Tramadol	Correlatie met ongewenste effecten	NNH bedroeg 8 (95%-BI 7-12) voor nausea, constipatie, duizeligheid, slaperigheid, jeuk of hoofdpijn: OR: 2.6 (95% BI 1.96- 3.63)
	Ephor (2021) Nederland(55)	Richtlijn, baseert zich enkel op farmacologische data	n.v.t.	Geen CNI gedefinieerd	n.v.t.	Opioïden	Farmaco-kinetisch profiel	Tramadol en Codeïne worden afgeraden Fentanyl en Oxycodon worden aangeraden
	Miller et al. (2011) U.S.A.(56)	Retrospectieve cohortstudie	17310 patiënten Waarvan 12,436 opioïdgebruikers vs. 4,874 NSAID-gebruikers	Geen CNI gedefinieerd	Gemiddelde leeftijd 81 jaar (opioïd) vs. 79 jaar (NSAID)	Oxycodon Codeïne Fentanyl vs. Diclofenac Ketorolac Ibuprofen Indometacine Meloxicam Naproxen Piroxicam	CPH- model voor het optreden van fracturen	Verhoogd risico op botbreuken in de groep van opioïd-gebruikers: HR: 4.9 [95% BI, 3.5- 6.9]

Tabel 6: Eigenschappen van de geïncludeerde studies (2/4)

Auteur (Jaar)	Bronnen	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Aanbevelingen/bevindingen
RACCP (2017) Australië(47)	Karlsson et al. (2009) Zweden(57)	RCT	134 patiënten met chronische osteoartritis (69 Buprenorfine) (65 Tramadol)	Geen CNI gedefinieerd	Buprenorfine (64,4 jaar +11 SD) Tramadol (64,2 jaar +9,3 SD)	Buprenorfine pleister (5,10 en 20µg) vs. Tramadol ER 2x per dag (75,100,150, 200 en 400mg)	Pijnscores en prevalentie ongewenste effecten	Buprenorfine lijkt even goed getolereerd te worden bij ouderen met osteoartritis vergeleken met Tramadol (88.4% vs 78.5% had minstens 1 AE)
	Chau et al. (2008) U.S.A.(58)	Review, verwijst naar enkele case reports aangevuld met farmacokinetiek	Enkele case reports	CNI, formule niet gedefinieerd	Veelal ouderen (60-80jaar)	Morfine, Hydromorfon en Codeïne	Toxiciteit bij CNI (narcose)	Morfine, Hydromorfon en Codeïne derivaten lokken meer toxiciteit uit bij CNI
	Macintyre et al. (2010) Nieuw-Zeeland(59)	Systematische review Verwijst naar AMH (2008), wat evidentie uit case reports samenvat Dit wordt aangevuld met farmacokinetiek	Info komt voornamelijk uit case reports	CNI, formule niet gedefinieerd	Veelal ouderen	Oxycodon	Toxiciteit bij CNI	Buprenorphine en Fentanyl hebben het veiligst farmacologisch profiel bij CNI Oxycodon behoeft geen dosisaanpassing gezien zijn klinisch inactief ogende metabolieten
	Diverse farmaco-kinetische studies	Farmacologische data	n.v.t.	Geen CNI gedefinieerd	n.v.t.	Opioïden	Farmaco-kinetisch profiel	Buprenorfine en Fentanyl worden aangeraden Methadon, Morfine en Codeïne worden afgeraden bij CNI

Tabel 6: eigenschappen van de geïncludeerde studies (3/4)

Auteur (Jaar)	Studie design	Populatie	Nierfunctie	Leeftijd	Interventie	Uitkomst	Bevindingen
Davani et al. (2021) U.S.A.(48)	Retrospectieve cohortstudie	652 patiënten opgenomen op spoed voor heupchirurgie	Groep van 321 patiënten met eGFR <60mg/ml vergeleken met controle (331) (CKD-EPI)	Populatie >65 jaar	Opioïden gemeten via MED operatief en postoperatief	Regressiemodel met OR voor delirium op dag 2 na heupchirurgie	Intra-operatief opioïdgebruik is gecorreleerd met verhoogd risico op delirium op dag 2 bij CNI-patiënten. (OR:1.6, BI: 1.2-2.2)
Zhan et al. (2020) U.S.A.(24)	Prospectieve cohortstudie	3939 patiënten met CNI verzameld over 7 nefrologie departementen	CNI-stadium 3 Gemiddelde eGFR is 43 (+13 SD) (MDRD)	1140 deelnemers in de 65+ categorie (28%)	Jaarlijkse rapportage van opioïd gebruik de laatste 30d vs. placebo	Regressiemodel met HR voor de incidentie van - Een 50% eGFR reductie, - Nierfalen (ESRD) - Hospitalisatie - Overlijden	Opioïdgebruik is geassocieerd met groter risico op overlijden (HR: 1,5;BI:1,2-2), hospitalisatie (RR: 1,7; BI:1,6-1,9) en nier achteruitgang (HR: 1,4; BI: 1,2-1,7) vergeleken met geen opioïdgebruik.
Lee et al. (2020) Taiwan(49)	Retrospectieve cohortstudie	26,029 patiënten met CNI en DM	CNI-stadium 3-5 (eGFR-formule niet gespecificeerd)	Gemiddeld 62.9 ± 13 jaar SD	Opioïd-gebruikers>7d/ jaar vs. placebo	Regressiemodel met HR voor mortaliteit	Opioidgebruikers hebben een verhoogd mortaliteitsrisico, HR (1.18, BI: 1.13-1.24) met name bij niet fragiele patiënten. Langer en hoger gedoseerd gebruik verhoogt het mortaliteitsrisico extra
You et al. (2020) U.S.A.(50)	Retrospectieve cohortstudie	57,764 patiënten met pre-dialyse CNI	CNI-stadia 4-5 Gemiddelde eGFR 16.0 (11.9- 23.9) (CKD-EPI)	Gemiddeld 71 ± 11 jaar SD	Aantal voorschriften opioïden 1 jaar voor dialyse	Regressiemodel met HR voor mortaliteit post-dialyse	De frequentie van opioïdgebruik pre-dialyse, is gecorreleerd met de grootte van het mortaliteitsrisico post-dialyse HR 1.07 (BI: 1.05–1.10)

Tabel 6: Eigenschappen van de geïncludeerde studies (4/4)

Bevindingen

Het risico van opioïdgebruik bij ouderen met CNI

De RIZIV-consensus besluit op basis van de richtlijnen dat de patiëntgebonden risico's en voordelen tegen elkaar af moeten gewogen worden voor de (langdurige) behandeling van chronische pijn met opioïden, maar geeft geen advies rond hoe deze afweging moet gebeuren. Ze verwijst naar onderstaande bronnen voor haar standpunt over opioïdgebruik bij ouderen met CNI.(13)

NHG raadt aan bij (kwetsbare) ouderen met nierinsufficiëntie terughoudend te zijn met opioïden en te starten met een lage dosering. (10) Ze verwijzen naar veiligheidsinfo van de MHRA via de NICE-richtlijn osteoartritis (2014) en adviezen van Ephor om te staven dat opioïden frequente bijwerkingen geven in de algemene populatie, maar dit is niet gebaseerd op studies bij nierinsufficiëntie. Zo treedt bij 50% constipatie op, 50% heeft nausea, 25% heeft braken, 25% ervaart sedatie en 25% ervaart duizeligheid. Bij ouderen specifiek is er een hoger risico op verwardheid, delier, hallucinaties, paradoxale agitatie, urineretentie bij prostaathypertrofie en een hoger risico op ademhalingsdepressie. (34, 55) Bij traditionele opioïden is vooral sedatie met hierdoor een verhoogd valrisico een bekende, gevreesde complicatie. De NHG-richtlijn verwijst voor dit laatste naar een retrospectieve cohortstudie van Miller et al. waarin werd gevonden dat bejaarden die opioïden gebruikten een duidelijk hoger fractuurrisico hadden dan bejaarden die NSAID's gebruikten. (RR 4.9 [95% BI, 3.5 tot 6.9](56).

De zwakwerkende opioïden tramadol en codeïne worden door Ephor afgeraden vanwege de slechte balans tussen de vele bijwerkingen en het beperkte effect bij kwetsbare ouderen. Dit wordt veroorzaakt door enerzijds hun zwakker farmacodynamisch profiel en anderzijds de grote genetische variatie in hun metabolisatie via het CYP2D6-enzym. Dit maakt zowel hun effect als hun bijwerkingenprofiel onvoorspelbaar. Een afwijkende activiteit van CYP2D6 komt voor bij ongeveer 48% van mensen van Europese afkomst, onderverdeeld in ongeveer 44% trage en intermediaire metaboliseerders en ongeveer 3% ultrasnelle metaboliseerders. Tramadol stapelt zich bovendien op bij nierinsufficiëntie. Er wordt daarom op basis van de beschreven productinformatie aangeraden bij een eGFR van 10–30 ml/min een maximale dosis van 100 mg per keer te behouden en een verlengd doseringsinterval van 12 uur toe te passen. Ook wordt verlengde afgifte afgeraden. Hoewel tramadol wordt gezien als een zwakker opiöid, met minder risico op respiratoire depressie, constipatie en hallucinaties dan traditionele opioïden, geeft het nog steeds vaak bijwerkingen.(55) Cepada et al. stelde voor ongewenste effecten bij tramadol een OR van 2,6 vast (95%-BI: 1.96-3.63), vergeleken met placebo in de algemene populatie. Deze ongewenste effecten hielden in: nausea, constipatie, duizeligheid, slaperigheid, jeuk en hoofdpijn. Dit komt overeen met een number needed to harm (NNH) van 8 (95%-BI: 7-12). (54) Theoretisch zou dit risico hoger ingeschat moeten worden bij nierinsufficiëntie vanwege accumulatie. Ephor besluit dat alleen bij ouderen met matige chronische pijn, bij wie paracetamol onvoldoende pijnstilling geeft en NSAID's niet geschikt zijn, laag gedoseerd tramadol een alternatief kan zijn. Codeïne wordt via CYP2D6-metabolisatie deels omgezet tot morfine en zijn metabolieten, die zich niet alleen opstapelen bij nierinsufficiëntie maar ook gevaarlijker zijn dan de minder potente tramadolmetabolieten. Een bijkomend risico is interactie met andere medicatie die via CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, zoals antidepressiva, antipsychotica en anti-aritmica. Meestal leiden deze interacties echter tot CYP2D6-remming met een lagere activiteit als gevolg.(55)

Bij sterk werkende opioïden dragen morfine, fentanyl en oxycodon de voorkeur bij kwetsbare ouderen op grond van hun farmacokinetische eigenschappen. Op gebied van sufheid en obstipatie lijkt transdermaal Fentanyl mogelijk iets gunstiger dan de overige opioïden. Buprenorfine en

tapentadol worden ook als opties genoemd, maar de evidentie hiervoor is schaars. Buprenorfine is een partiële agonist waardoor er een plafondeffect optreedt bij hoge doseringen. Tapentadol heeft een vergelijkbaar profiel als oxycodon en morfine, maar zou minder gastro-intestinale bijwerkingen hebben. (55)

Ten slotte mogen de langetermijnnevenwerkingen van opioidgebruik niet onderschat worden: o.a. tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid, verslaving, hyperalgesie. Endocriene dysfunctie zoals hypogonadisme (erectiele dysfunctie) en hypocortisolisme (zwakte, minder veerkracht) zijn bij 50% van langdurig opioïdgebruikers beschreven. In welke mate deze nevenwerkingen voorkomen binnen een populatie van ouderen met CNI is onduidelijk. (10)

De WOREL-richtlijn geeft enkel de aanbeveling om bij opioïdrotatie op te passen bij nierinsufficiëntie, gezien de standaardberekening via morfine-equivalente dosissen geen rekening houdt met het opstapelend effect dat bij o.a. morfine wordt waargenomen. Hierdoor kunnen accidentele overdoseringen plaatsvinden.(26)

De richtlijn van het CDC geeft aan dat men bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtiger moet zijn met langwerkende opioïden of preparaten met verlengde afgifte, omdat deze patiënten gemakkelijker medicatie opstapelen tot toxische levels en ze ook langer aanwezig blijven in het lichaam vergeleken met de normale populatie. Daarom raden ze aan om grondig naar de individuele voor- en nadelen voor de patiënt te kijken, met de laagste effectieve dosis te starten en langzaam op te titreren. (51) Met name voor 65-plussers met nierinsufficiëntie, beroept het CDC zich op de studie van Zedler et al. die aantoonde dat zij een hoger risico lopen op ernstige bijwerkingen. Daar was nierziekte (niet gespecificeerd) significant gecorreleerd met gevaarlijke opioïdtoxiciteit (een neurologisch of respiratoir ernstig event) met een OR van 1.7 (99%BI: 1,3-2,4)(52)

Omwille van deze schaarste van gegevens bij patiënten met CNI, werd door experten en de jury in de plaats de farmacologische UKMI-richtlijn (2016) aangehaald. De aanbevelingen van UMKI worden weergegeven in tabel 7.

Buprenorfine en fentanyl worden aangeraden bij ernstige nierinsufficiëntie. Buprenorfine is nuttig omdat het vrijwel volledig in de lever wordt gemetaboliseerd tot 2 metabolieten: één is inactief en de ander is minstens 40x zwakker en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Hierdoor zijn centrale ongewenste effecten zeldzaam. Het kan ook worden gedialyseerd. Voor cachectische ouderen met CNI moet het doseringinterval van dit transdermaal preparaat verkort worden van om de 72u naar naar om de 48u. Ondanks dit gunstig farmacokinetisch profiel, is het geen eerste keus opioïd vanwege zijn lange werkingsduur en sterke werking. De voorkeur wordt daarom gegeven aan een kort en direct werkend oraal preparaat. Na 3 tot 7 dagen kan vervolgens een opioïdrotatie plaatsvinden naar buprenorfine, gebaseerd op de benodigde 24-uursdosering. (53)

Fentanyl is eveneens geschikt bij ernstige CNI, omdat het snel gemetaboliseerd wordt door de lever tot inactieve metabolieten. Hierdoor treedt er geen klinisch relevante accumulatie op en blijft het risico op ongewenste effecten bij CNI beperkt. Ondanks dit gunstig farmacokinetisch profiel, is waakzaamheid toch geboden. Omdat het een kortwerkend maar ook zeer krachtig opioïd is, zijn er enkele casusrapporten beschreven van respiratoire depressie bij CNI-patiënten zonder voorafgaande opioïdervaring. Daarom wordt Fentanyl, net als buprenorfine, niet als eerste keus opioïd aangeraden. Er wordt geadviseerd eerst met een direct werkend preparaat te starten (bv. oxycodon) en pas na 3 tot 7 dagen (op basis van de nodige 24-uursdosis) te roteren naar fentanyl.

Hoewel zowel fentanyl als buprenorfine geschikt zijn, wordt fentanyl vaak als eerstekeus aangewezen bij CNI, omdat er meer klinische ervaring mee is.(53)

Bij Tramadol, methadon en oxycodon is waakzaamheid vereist. Tramadol en zijn metabolieten worden voor 90% via de nieren geëlimineerd. Hierdoor treedt bij ernstige nierinsufficiëntie accumulatie op. Tramadol heeft echter een gunstig farmacodynamisch profiel. Er treden bij eenzelfde pijnstillende dosis minder ernstige nevenwerkingen op, vergeleken met bv. morfine. Toch blijft er een risico op respiratoire depressie bestaan bij nierinsufficiëntie door veel interindividuele variatie in de vorming en werking van de actieve metabolieten. Daarom wordt ook hier door experts aangeraden met de laagste dosis te starten (50mg), het dosisinterval te verlengen op basis van de nierfunctie (om de 12u) en worden ER-preparaten ontraden onder een klaring van <30ml/minuut. Bij ernstige nierinsufficiëntie wordt geadviseerd te titreren met de lager gedoseerde tramadoldruppels i.p.v. de tabletten. Tramadol wordt best gemeden bij een klaring van <10 ml/minuut. (53)

Oxycodon wordt in de lever gemetaboliseerd tot actieve metabolieten. Hier treedt ook weer veel interindividuele variatie op. Daarom wordt door de experts aangeraden om laag te starten aan 50% van de normale dosis vanaf een egfr < 60ml/minuut, traag op te titreren en verlengde afgifte zo veel mogelijk te vermijden. Ook hier kan titratie met lager gedoseerde druppels plaatsvinden en wordt oxycodon best gemeden bij een klaring onder 10 ml/minuut. Als dit toch gebruikt wordt, start men best met de laagste dosis en bouwt men langzaam op.(53)

Methadon wordt voor 20% door de nieren verwerkt. De overige 80% wordt omgezet tot een inactieve metaboliet. Hierdoor is accumulatie van methadon beperkt. Door het gebrek aan voldoende veiligheidsgegevens en de grote farmacokinetische en farmacodynamische variabiliteit wordt methadon echter afgeraden.(53)

Morphine, hydromorphone en codeïne worden ontraden. Morfine wordt voor 10% door de nieren verwerkt, maar de overige 90% wordt in de lever omgezet tot actieve metabolieten met een langere halfwaardetijd, die ook door de nieren moeten geëlimineerd worden. Bij nierinsufficiëntie stapelen deze metabolieten zich naast morfine zelf op. Doordat deze metabolieten bovendien krachtiger zijn dan morfine en de bloed-hersenbarière passeren, loopt deze populatie een veel groter risico op gevaarlijke nevenwerkingen. Dus hoewel morfine door de NHG wordt aangeraden bij kwetsbare ouderen, is het geen goede keuze bij nierinsufficiëntie. Er wordt door UMKI expliciet aangeraden om een alternatief te kiezen. Wanneer men toch start met morfine, wordt aangeraden de dosis te halveren en verlengde afgifte te vermijden. Ook hier wordt het risico op intoxicaties bij opioïdrotatie aangeraden. Voornamelijk wanneer een opioïd naar morfine wordt omgezet via een opioïdconversietabel, wordt aangewezen de dosis met factor 3 te halveren bij CNI.(53, 55)

Hydromorphone wordt in de lever omgezet tot actieve metabolieten. Bij nierinsufficiëntie stapelen deze zich op vergeleken met de normale populatie (tot 4x hogere bloedwaarden). Deze metabolieten hebben dezelfde neurotoxiciteit als bij morfine. Daarom wordt hydromorphone afgeraden.(53)

Codeïne wordt voor 10% omgezet naar morfine. Maar zoals eerder aangehaald, gebeurt deze conversie niet bij iedere persoon even sterk (high responders, non-responders, …). Het effect is dus sowieso al moeilijk voorspelbaar. Bij nierinsufficiëntie is het effect nog onvoorspelbaarder door accumulatie van morfinemetabolieten en hun potente neurotoxiciteit. Schadelijke effecten zijn waargenomen bij patiënten met CNI die codeïne namen, vaak in de vorm van combinatiepreparaten. Codeïne wordt daarom afgeraden.(53, 55)

Opioïd	Dosis (Renal Drug Database met aanvulling UKMI)	ØAanbevelingen UKMI
Buprenorfine	·20-50ml/min: Normale dosering ·10-20ml/min : Normale dosering maar vermijd hoge dosering ·< 10ml/min Verminder dosis met 25-50% , verhoog indien getolereerd. Vermijd hoge dosering ·Transdermaal: Normale dosering	- Niet bij opioïdnaïve patiënten - Dialyseerbaar, metaboliet 40x zwakker - Weinig klinische gegevens
Fentanyl	·20-50ml/min: 75% van normale dosis. Verhoog i.f.v. respons ·10-20ml/min: 75% van normale dosis. Verhoog i.f.v. repons ·<10ml/min: 50% van normale dosis. Verhoog i.f.v. respons	- Niet bij opioïdnaïve patiënten - Niet dialyseerbaar, inactieve metabolieten - Bij nierinsufficiëntie moet titratie voorzichtig plaatsvinden met observatie voor tekenen van toxiciteit gezien brede interindividuele respons - Meer klinische gegevens, hierdoor 1ste keus bij CNI
Tramadol	·30-60ml/min: Normale dosering ·10-30ml/min: 50-100mg max elke 12 uur initieel. Verhoog indien getolereerd ·<10ml/min: Afgeraden	- Accumulatie zorgt voor een verlengd effect van tramadol. - Grote interindividuele variatie in actieve metabolieten - Vermijd verlengde afgifte
Oxycodone	·10-60ml/min: Start met 50% van normale dosis ·<10ml/min: Afgeraden (Off label: start met de laagste dosis en verhoog gradueel i.f.v. respons)	- Accumulatie bewezen onder 60ml/min - Grote interindividuele variatie in actieve metabolieten - Vermijd verlengde afgifte.
Methadone	·10-50ml/ml: Normale dosering ·<10ml/min: 50-75% van normale dosis. Verhoog i.f.v. respons	- Grote interindividuele variatie in actieve metabolieten - Weinig klinische gegevens
Morphine	·20-50ml/min: 50% van normale dosis ·10-20ml/min: Start met 50% van de dosis (bv. 2.5-5mg) met verlengd doseerinterval. Verhoog i.f.v. respons ·<10ml/min: Afgeraden (Off label: Start met kleine dosissen (bv.1.25-2.5mg) met verlengd doseerinterval. Verhoog i.f.v. respons)	- Accumulatie van morfine en potente neurotoxische metabolieten - Metabolieten hebben lange halfwaardetijd (2-27u i.f.v. de egfr) - Vermijd verlengde afgifte
Hydromorphone	·20-60ml/min: 25-50% van de normale dosis ·<10-20ml/min: Start met laagste dosis mogelijk en verhoog i.f.v. respons	- Accumulatie van minder potente neurotoxische metabolieten als morfine, echter nog steeds risico - Weinig klinische gegevens
Codeine	·**Algemeen afgeraden,** ·20-60ml/min: Normale dosering, dosisreductie bij ouderen ·10-20ml/min: 30mg max elke 4 uur, Verhoog indien getolereerd ·10ml/min: 30mg max elke 6 uur. Verhoog indien getolereerd	- 10% wordt omgezet naar morfine, met onvoorspelbare variatie - Accumulatie van potente neurotoxische metabolieten - Metabolieten hebben lange halfwaardetijd (2-27u i.f.v. de egfr)

Tabel 7: Overzicht van de doseringen en aanbevelingen bij CNI van UKMI (53)

Specifiek voor ouderen worden nog de volgende kanttekeningen gemaakt in de consensus:

Vanuit veiligheidsinfo van het formularium ouderenzorg (2018), wordt buprenorphine afgeraden bij ouderen omdat het erg gevoelig is aan medicatie-interacties, hoewel hier discussie is in de literatuur over de bruikbaarheid.(13) Alle opioïden kunnen bij oudere patiënten interageren met al bestaande medicatie. Vooral benzodiazepines en sederende antidepressiva zijn hiervoor berucht. Omwille van hun verminderde homeostase, is de algemene aanbeveling hier om laag te starten en langzaam op te hogen. Codeïne en tramadol worden ook ontraden omwille van moeilijk op te vangen farmacokinetische interacties met risico op overdosering volgens veiligheidsinfo van het BCFI. (37)

Samenvattend weerhoudt de consensus dat men bij ouderen met CNI meer waakzaam moet zijn met opioïdgebruik. Gezien hun kleinere therapeutische window en risico op accumulatie van metabolieten, is verhoogde monitoring aangewezen. Starten met een lage dosis van een direct werkend preparaat en langzaam opbouwen wordt aangeraden. Orale preparaten verdienen in dat stadium de voorkeur, eventueel a.d.h.v. druppels of smelttabletten. Met name tramadol en oxycodon zijn goede keuzes gezien hun relatief veiliger profiel vergeleken met respectievelijk codeine en morfine. Als chronisch gebruik geïndiceerd is, draagt Fentanyl de voorkeur.(13)

De Australische RACGP-richtlijn(47) geeft nog enkele aanvullingen.
Voor buprenorphine vermeldt de RACGP-richtlijn dat er weinig kwaliteitsvol onderzoek is. Toch lijkt zijn farmacokinetisch profiel veelbelovend als partiële agonist met plafondeffect voor respiratoire depressie zonder verminderde analgetische werking. De richtlijn acht het veilig voor gebruik bij chronische nierinsufficiëntie. In de studie van Karlsson et al. (2009) over ouderen met osteoartritis lijkt buprenorphine even goed getolereerd te worden als tramadol. Voornaamste nevenwerkingen na 7 dagen gebruik zijn hierbij: nausea (30.4%), constipatie (18.8%), en duizeligheid (15.9%) zonder tekenen van respiratoire depressie. Nierfunctie werd hier niet bepaald. (57)
Fentanyl wordt omwille van het eerder beschreven gunstig farmacokinetisch profiel ook door RACGP aangeraden bij nierinsufficiëntie. Deze richtlijn ziet fentanyl echter enkel als last-resortgebruik bij chronische kankerpijn vanwege zijn sterkte. Ter illustratie: een 25µg pleister komt overeen met 90g morfine per dag. Bij opioïdnaïve patiënten bestaat er een significant risico op toxiciteit. Daarbovenop bestaat er risico op misbruik bij langdurig gebruik voor chronische pijn. Methadon wordt door de RACGP-richtlijn afgeraden vanwege zijn lange en onvoorspelbare halfwaardetijd, wat bij nierinsufficiëntie kan leiden tot accumulatie. Daarbij is het onderhevig aan medicatie-interacties, waarbij met name SSRI's en antimycotica de dosis doen stijgen en zo toxiciteit kunnen uitlokken. (59) Methadon en oxycodon zijn ook geassocieerd met een dosisgerelateerd verlengd QT-interval en hierdoor hartstilstand. Bij oxycodon wordt aangevuld dat naast de standaardmetabolisatie via CYP3A4, er mogelijk ook CYP2D6-activiteit plaatsvindt, wat dit product onderhevig maakt aan dezelfde farmacogenetische diversiteit als codeïne en tramadol. Toch wordt het aangeraden bij ouderen met nierinsufficiëntie omdat de gevormde, zich opstapelende metabolieten, inactief worden geacht. (59) De RACGP bestudeerde ook tapentadol, een opioïd waarover in de RIZIV-consensus te weinig informatie beschikbaar was voor een advies. Door zijn werking als zwakke opioïdagonist en noradrenaline-reuptake-inhibitor, lijkt het een goede kandidaat voor chronische pijnbehandeling. De veiligheidsdata lijken voorlopig nog gunstig: weinig intoxicaties worden gemeld en het lijkt minder gastro-intestinale nevenwerkingen (nausea/constipatie) te hebben dan de andere opioïden. Het gebruik wordt ontraden bij een egfr <30ml/min.(47) Voor overige opioïden volgt de richtlijn dezelfde rationale als de UKMI-richtlijn. Voor ouderen bevestigen ze het advies van de consensus om te kiezen in functie van de comorbiditeiten, laag te starten (50% dosisreductie veelal), langzaam op te bouwen en nauwer te monitoren. Sedatie, verwardheid, vallen en respiratoire distress is namelijk bewezen vaker voor te komen in deze populatie. (47, 58)

Deze studie vond bijkomend via literatuurstudie nog 4 cohortstudies die het risico van opioïden bij ouderen met CNI onderzochten. Lee et al. stelde vast dat opioïdgebruikers een 18% hoger mortaliteitsrisico hebben (HR 1.183, 95%BI: 1.13-1.24) vergeleken met niet-gebruikers, onafhankelijk van demografie, comorbiditeiten, levensstijl en fragiliteit. Daarbij werd waargenomen dat als het opioïdgebruik werd onderverdeeld in <28d, 28-84d of >84d per jaar, het risico toenam met de duur. Voor respectievelijk < 28 dagen was er een HR van 1.113 (95%BI: 1.05 – 1.18). Voor 28 tot 84 dagen was er een HR van 1.189 (95%BI:1.12 – 1.26). Voor ≥ 84 dagen was er een HR van 1.296 (95%BI: 1.22 – 1.38). Ook voor een hogere dagelijkse dosis opoïd werd een onafhankelijk verhoogd risico op mortaliteit waargenomen. (HR 1,13 en 1,70 in respectievelijk het derde en vierde kwartiel van opioïddosering vergeleken met controlegroep zonder opioïden). Het feit dat deze verbanden enkel werden waargenomen in patiënten met CNI zonder fragiliteitskenmerken, doet vermoeden dat het vooral de 'gezondere' nierpatiënten zijn die t.g.v. opioïdgebruik schade oplopen. Dit spreekt de veelgebruikte redenering tegen dat de mortaliteit bij opioïden geen rechtstreeks gevolg is, maar een gevolg van hun gebruik in een fragiele end-of-lifepopulatie. (49)

Zhan et al. associeert opioïdgebruik ook met mortaliteit (HR 1,5; 95%BI:1,2-2), maar daarnaast ook hospitalisatie (RR 1,7; 95%BI:1,6-1,9) en nierachteruitgang (HR 1,4; 95%BI: 1,2-1,7) vergeleken met geen opioïdgebruik. (24)

De studie van You et al. vult dit aan met gecorrigeerde mortaliteitsrisico's van 1.07 (95%BI: 1.05–1.10) voor opoïdgebruik 1 jaar voor dialyse, 1.06 (95%BI: 1.04–1.09) voor 2 jaar voor dialyse en 1.07 (95%BI: 1.04–1.09) voor 5 jaar voor dialyse. De andere analgetica (NSAID's en paracetamol) waren tegelijkertijd niet geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. Deze studie is gericht op langetermijn-mortaliteit en excludeert expliciet palliatieve settingen. Ook hier werd een toegenomen frequentie van opioïdvoorschriften geassocieerd met hogere langetermijnmortaliteitsrisico's: 1.06 (95%BI:1.02–1.11), 1.06 (95%BI: 1.01–1.12), 1.11 (95%BI:1.04–1.19), en 1.22 (95%BI: 1.19–1.26) voor >1–2, >2–3, >3–4, en >4 voorschriften 1 jaar voor dialyse. Gelijkaardige resultaten werden gezien voor de 2 jaar en 5 jaar voor dialysegroep. Deze studie zag ook een sterkere associatie met mortaliteit bij patiënten met een egfr >30ml/min vergeleken met een egfr <30ml/min (aHR: 1.20 (95%BI: 1.12–1.28) en 1.09 (95%BI: 1.05–1.12) (respectievelijk t.o.v. de controlegroep.(50)

Davani et al. zag een positief verband tussen de operatief gegeven morfine-equivalente dosis opioïden en postoperatief delirium bij patiënten met CNI (OR:1.6, 95%BI: 1.2-2.2) onafhankelijk van leeftijd en dementie. Dit verband werd niet gezien bij patiënten zonder CNI. Ook was er geen verband tussen de postoperatieve (lagere) opioïddosissen en delirium bij CNI. Dit suggereert dat patiënten met CNI gemakkelijker ontregeld geraken door dezelfde morfine-equivalente dosissen vergeleken met patiënten zonder CNI en benadrukt de smalle therapeutische marge van opioïden bij nierinsufficiëntie.(48)

Discussie

Vergelijking met bestaande literatuur

Vergelijking met bestaande richtlijnen

De richtlijn 'palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen' geeft een voorkeur aan voor het gebruik van sterkwerkende opioïden indien paracetamol niet volstaat. Vanwege de palliatieve setting is het verhoogd risico op mortaliteit hier uiteraard niet relevant en moeten vooral de nevenwerkingen van opioïden onder controle gehouden worden. Daarvoor wordt geadviseerd met lage dosis te starten en langzaam op te bouwen. Eventueel kunnen nevenwerkingen zoals obstipatie, onrust en misselijkheid met respectievelijk Laxativa, Haldol en Litican onder controle gehouden worden. Voor opioïden is de eerste keus ook hier fentanyl, gevolgd door buprenorfine. Net als in deze studie worden tramadol en oxycodon als bruikbaar beschouwd met de nodige voorzichtigheid. Morfine en codeïne worden ontraden. De belangrijkste vermelde nevenwerkingen zijn sufheid, onrust, verwardheid, respiratoire depressie, obstipatie, misselijkheid, jeuk, urineretentie en valincidenten. NSAIDs worden hier enkel overwogen als er geen wens meer is om de resterende nierfunctie te behouden vanwege het verhoogde risico op hypertensie, oedeem, ANI, maagbloedingen en cardiovasculaire complicaties in deze populatie. (60) Deze gegevens zijn voornamelijk gebaseerd op farmacologische data, extrapolatie en expert opinie uit richtlijnen gezien RCT's in deze populatie ontbreken.

De richtlijn 'pijn bij patiënten met kanker' volgt ook deze redenering. De voordelen van adequate pijnstilling door opioïden wegen hier op t.o.v. het verhoogd mortaliteitsrisico en de frequente nevenwerkingen. Voor de NSAID's wordt verwezen naar de NHG-richtlijn en komt men tot dezelfde besluiten als deze thesis. Bij patiënten met kanker met verminderde nierfunctie moet er gekeken worden naar het individueel risicoprofiel van de patiënt. Onder een eGFR<30ml/min zijn NSAIDS gecontra-indiceerd. Erboven wordt best een middel met een korte halfwaardetijd (diclofenac, ibuprofen) gekozen in een lage dosering. (61)

De richtlijn 'pijn bij patiënten met COPD of hartfalen' heeft geen specifieke alinea over CNI, maar geeft aan dat bij patiënten met een gevorderd stadium van hartfalen een NSAID ontraden wordt omwille van het verhoogd risico op acute verergering ten gevolge van water- en zoutretentie en acute nierinsufficiëntie. Op basis hiervan is er een voorkeur voor opioïden, preferabel sterkwerkende opioïden gezien de slechte balans tussen het beperkt effect en de nevenwerkingen bij zwakwerkende opioïden. Er wordt hierbij geadviseerd om met lagere doseringen te starten, langzaam op te bouwen en nauw te monitoren. Dit is relevant omdat hartfalen vaak voorkomt bij patiënten met CNI. (62)

De richtlijn 'NSAID's bij postoperatieve pijn' legt net zoals deze masterproef de nadruk op het risico van NSAID's bij een verminderd circulerend volume. Postoperatief kunnen deze bij ouderen en bij nierinsufficiëntie gemakkelijker een ANI uitlokken, zeker met interfererende medicatie. Het risico op cardiale en renale complicaties wordt voor COX-2-inhibitoren als vergelijkbaar geacht t.o.v. de klassieke NSAID's, omdat er op datum van publicatie nog onzekerheid was over het veiligheidsprofiel van de vrij recent ontwikkelde COX-2 inhibitoren. De richtlijn verwijst naar Page et al., dat bij 365 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar het risico op hartfalen beoordeelde na gebruik van NSAID's in de voorafgaande week. Een OR van 2.1 (95% BI 1.2- 3.3) voor ziekenhuisopname door hartfalen werd vastgesteld. Hoewel preparaat, dosis en frequentie onbekend is, illustreert deze studie het cardiovasculair risico van NSAID gebruik bij ouderen, waar deze thesis ook al op wees. (63, 64)

De richtlijn 'musculoskeletale rugpijn' bevestigt de suggestie dat kortdurend tramadol een alternatief kan zijn voor NSAID's bij ernstige, acute lage rugpijn als NSAID's gecontra-indiceerd zijn (zoals bij CNI) Dit geldt echter alleen als paracetamol en topicale NSAIDs onvoldoende effectief zijn. Ook hier worden de korte en langetermijn-risico's van opioïden aangehaald.(65)

De RIZIV-richtlijn rond ‘het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn’ is nog strikter en stelt dat NSAID’s bij ouderen gecontra-indiceerd zijn bij matige nierinsufficiëntie (GFR < 50 ml/min). Dit is gebaseerd op de STOP-criteria (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions). Ook hypertensie en hartfalen worden als contra-indicaties gezien bij ouderen, wat aansluit bij de vorige richtlijnen. Als een NSAID desondanks op korte termijn moet worden gebruikt, dan ligt hun voorkeur op ibuprofen. Er is geen indicatie voor lange termijn gebruik en hoge dosering moet worden vermeden omdat in die situaties de meeste gevaarlijke nevenwerkingen optreden.(66)

De richtlijn ‘rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie’ is ook strikter en geeft aan dat NSAID’s gepaard gaan met een hoog risico op nefrotoxiciteit bij CNI. Ze geeft aan dat bij een eGFR >30ml/min NSAID’s enkel mogen gebruikt worden als er geen risicofactoren zijn zoals ouderdom, hartfalen of diabetes en zelfs dan enkel als de voordelen opwegen t.o.v. de nadelen op basis van het individueel risicoprofiel. Vooral hoge dosissen geven een verhoogd risico. Bij een eGFR < 30ml/min moeten ze vermeden worden op basis van farmacologische data en enkele cohortstudies. Bij deze CNI-stadia is er een verhoogd risico op ANI. Möller et al. toonde bij 4.000 reumapatiënten aan dat NSAID-gebruik geen significante invloed had op de eGFR-daling in CNI-stadia I-III, maar wel geassocieerd was met een versnelde achteruitgang van de nierfunctie in stadium IV-V. (67) Bij CNI-stadia IV-V is er ook een verhoogd risico op ernstige neveneffecten zoals hyperkaliëmie en gastro-intestinale bloedingen door hun ureum-geïnduceerde functionele trombopathie. (68) Voor dit laatste wordt verwezen naar de case-control studie van Jankovic et al. (69) die toonde dat hemodialysepatiënten onder behandeling met NSAID driemaal meer kans hebben op een maagdarmbloeding. Net als in deze thesis worden oxicams (vanwege hun lange halfwaardetijd) specifiek ontraden bij nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt ook ketoprofen afgeraden omwille van de verhoogde kans op nefrotisch syndroom. Ten slotte worden nabumeton en ketorolac ook afgeraden omdat ze zelfs in normale dosis niet veilig gebruikt kunnen worden bij een egfr >30 ml/min volgens het handboek van Ashley et al. (70), terwijl andere NSAIDs wel zouden gebruikt kunnen worden in normale dosering. De richtlijn wijst ook op het gevaar van interfererende medicatie, met name de "triple whammy": de combinatie van een NSAID met een diureticum en een RAAS-remmer, omdat dit de nierfunctie acuut kan doen stilvallen. (71, 72) De retrospectieve studie van Weng et al. illustreert dit. (73) Bij 1.284 gehospitaliseerde patiënten met gemiddelde leeftijd 66 jaar steeg de OR voor ANI van 3,55 bij NSAID-gebruik tot 12,68 voor de combinatie van een NSAID met een diureticum en 29,22 bij de “triple whammy” (NSAID + diureticum + RAAS-remmer) Dit bevestigt de bevindingen van Huerta et al., maar mogelijks zijn hart- en vaatziekten hier wel een confounder.

Voor opioïden geeft de richtlijn ‘rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie’ de algemene aanbeveling om vanwege accumulatie met een halve dosering te beginnen bij een egfr <60 ml/min en langzaam op te bouwen onder monitoring van de nevenwerkingen. Ze wijzen er ook op dat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie gevoeliger zijn voor bijwerkingen zoals sterke sedatie (sufheid), ademhalingsdepressie en hypotensie op basis van expert opinie.(72)

Hoewel in de meeste richtlijnen een voorkeur wordt aangegeven voor een NSAID met een lage halfwaardetijd zoals ibuprofen en diclofenac, pleit de studie van Chang et al. tegen het gebruik van diclofenac.(74) Bij ouderen met nierinsufficiëntie gaf de retrospectieve studie een OR van 3,05 (95% BI: 2,87–3,23) weer voor naar dialyse te evolueren voor diclofenac en indometacine gepoold. Indometacine verhoogt mogelijk deze OR, maar het suggereert wel een sterk risico bij een oudere populatie met CNI. Dit sluit mogelijks aan bij de eerder aangehaalde hogere COX-2 affiniteit van diclofenac die ook zijn slechter cardiovasculair profiel verklaart.

Ten slotte is niet alle literatuur akkoord met het gebruik van opioïden bij ouderen met nierinsufficiëntie als alternatief voor NSAID’s. Verschillende studies rapporteren een verhoogd risico

op overlijden en vallen bij het gebruik van opioïden bij ouderen met nierinsufficiëntie. Zo geeft Barrantes et al. een HR van 1,65 (95%BI: 1,04–2,60) weer voor overlijden bij chronisch gebruik van opioïden bij niertransplantatie-patiënten.(75) Herzig et al. geeft een RR van 1,7 (95%BI: 1,3–2,3) weer voor overlijden de eerste 30 dagen na ontslag bij 65-plussers zonder CNI alsook een RR van 1,3; (95% BI: 1,1–1,6) voor vallen wanneer opioïden vergeleken worden met NSAID's. Om 'confounding by indication' te beperken, waarbij patiënten die opioïden krijgen al een intrinsiek hoger risico hebben op overlijden en vallen, maakt deze studie gebruik van propensity score matching en E-waardes.(76)

Samengevat worden NSAID's in de vergelijkende literatuur afgeraden bij CNI omwille van de renale en cardiovasculaire complicaties, zeker bij een eGFR <30 ml/min. Afhankelijk van de klinische setting en het risicoprofiel van de patiënt verschillen de aanbevelingen in hoe strikt NSAID's moeten worden afgeraden. Opioïden worden als alternatief naar voren geschoven, hoewel nevenwerkingen hierbij frequent zijn en er een verhoogd mortaliteit en valrisico wordt vastgesteld. In palliatieve of kankersettings waar comfort primeert boven het beperken van risico's en nevenwerkingen, is de risico-batenafweging gunstiger voor de opioïden.

Vergelijking met bestaande RCT's

Voor de studies van onderzoeksdoel 1 konden Zhan et al. en Hsu et al. vergeleken worden met de retrospectieve studie van Wan et al. (77) Deze studie onderzocht bij 1,982,488 deelnemers zonder CNI de relatie tussen het ontstaan van ANI en het gebruik van een NSAID gedurende minstens 28 dagen a.d.h.v. een multivariabele Cox-proportional hazards regressie. ANI werd gedefinieerd als een daling van de eGFR van >30% van de beginwaarde. NSAID's waren geassocieerd met een significant hoger risico: voor een eGFR-daling van >30% werd een HR van 1.93 (95%BI: 1,89-1,96) gerapporteerd. Hierbij had de COX-2 inhibitor etoricoxib het hoogste risico (HR 3,11 (95%BI:2,78- 3,48)) terwijl ibuprofen het laagste risico had (HR 1,32 (95%BI:1,23-1,41)). Deze waarden zijn substantieel hoger dan de waardes gevonden in Zhan et al. en Hsu et al. Dit komt mogelijk doordat de cutoff een 50%-daling is i.p.v. een 30%-daling, maar ook doordat de studiepopulatie van deze twee studies minder groot is en daardoor de studie minder kracht had om een significant effect vast te stellen. Ten slotte waren in de studie van Wan et al. de confounders meer gebalanceerd. Zo was de prevalentie van hart- en vaatziekten ongeveer 20% bij zowel de NSAID-gebruikers en de controle. Bij Zhan et al. was de prevalentie van hart- en vaatziekten 35% bij de NSAID-gebruikers en 26% bij de controle. Deze verschillen in comorbiditeit kunnen een positieve HR tegenwerken. Wan et al. suggereert dit ook. In zowel hun subgroep van oudere (65+) patiënten als hun subgroep met een CCI-index >3 wordt voor alle NSAID's een lagere HR bekomen. Volgens hen leek het effect dus te worden gemaskeerd door hun kwetsbaarheid en comorbiditeiten.(77)

Voor de studies van onderzoeksdoel 2 konden Lee et al., You et al. en Zhan et al. vergeleken worden met de studie van Herzig et al. Deze studie analyseerde het risico op overlijden de eerste 30 dagen na ontslag bij 65-plussers zonder CNI. Hun RR voor gebruik van opioïden bedroeg 1,7 (95%BI: 1,3–2,3) en is beduidend hoger dan Lee et al. (HR 1.18) en You et al. (HR 1.07). Enkel Zhan et al. komt in de buurt met een HR van 1,5 (95%BI:1,2-2). Dit wordt niet veroorzaak door de steekproefgrootte. De hoger ratio bij Herzig et al. (RR 1,7) zou mogelijks te wijten kunnen zijn aan hun meer striktere propensity score matching met een 1:3 ratio vergeleken met de andere artikels. Op die manier zou het zo confounders meer neutraliseren. Zhan et al. (HR 1,5) maakt gebruik van inverse probability weighting om de groepen vergelijkbaar te maken en houdt uitgebreid rekening met confounders. Lee et al. (HR 1,18) maakt gebruik van propensity score matching maar in een 1;1 ratio terwijl You et al. (HR 1,07) geen propensity score matching gebruikt, maar wel probeert ervoor de corrigeren in hun multivariabel cox-regressiemodel. Herzig et al. onderzoekt patiënten in de eerste 30 dagen na ziekenhuisontslag terwijl de andere studies plaatsvinden binnen de chronische opvolging van CNI-

patiënten. Hierdoor lijkt het aannemelijk dat de patiënten van Herzig et al. fragieler zijn, echter via propensity score matching werden de kwetsbaarheidsfactoren (o.a. fragiliteit, mobiliteitsbeperkingen), ook gelijk gesteld tussen de groepen. Daarnaast geeft hun E waarde van 2,8 weer dat er een sterke niet gemeten confounder zou moeten zijn met een RR van minstens 2,8 om de associatie van opioïden met mortaliteit te kunnen weerleggen. Ten slotte suggereert de hogere HR voor mortaliteit bij niet-fragiele patiënten in Lee et al. dat het effect bij fragiele patiënten mogelijk wordt gemaskeerd door confounders, terwijl het duidelijker zichtbaar is bij gezondere CNI-patiënten. Voor het voorkomen van delirium kan ook met Herzig et al. worden vergeleken. Hier werd geen verschil waargenomen tussen patiënten die opioïden namen en zij die NSAID's namen. (RR 1,2; 95% BI 0,98-1,5) Gezien Davani et al. een OR rapporteert is het moeilijk om dit nauwgezet te vergelijken. Het is wel interessant te vermelden dat in de subgroep chirurgische hospitalisaties van Herzig et al. het risico op delirium wel significant hoger was bij opioïd-gebruikers (RR 1,4; 95% BI 1,1-1,7). in diezelfde subgroep bevindt zich de studiepopulatie van Davani et al.

Limitaties

Deze studie had diverse belangrijke limitaties.

De voornaamste beperking is het gebrek aan kwaliteitsvolle studies bij ouderen met CNI. Hierdoor zijn de gevonden aanbevelingen gebaseerd op enerzijds kleinere, minder kwaliteitsvolle studies binnen deze populatie en anderzijds op extrapolatie vanuit onderzoek bij patiënten met CNI of onderzoek bij ouderen.

Limitaties van de gevonden studies

Van de 3 gevonden studies bij onderzoeksdoel 1 werd enkel Zhan et al. kwaliteitsvol geacht. De resultaten van Chee et al. (23) zijn twijfelachtig omdat de incidentie van ANI wordt vergeleken tussen 2 groepen die eigenlijk niet gelijk zijn. Patiënten in de ketorolacgroep hadden duidelijk een betere nierfunctie bij aanvang dan de controlegroep. Bovendien kregen patiënten in de ketorolacgroep vaker bijkomend postoperatief NSAID's, afhankelijk van contra-indicaties en de voorkeur van de chirurg, wat een belangrijke confounder vormt in het risico op ANI. Hierdoor is er selectiebias gezien patiënten met een slechter cardiovasculair of renaal profiel minder vaak ketorolac zullen krijgen. De studie probeerde hiervoor te corrigeren met propensity score matching (voor o.a. gebruik van extra postoperatieve NSAID's). Desondanks bleven er na matching nog steeds verschillen in zowel CNI-stadium en postoperatief NSAID-gebruik. Hierdoor wordt de incidentie ANI bij de ketorolacgroep artificieel hoger gemaakt, gezien ze extra NSAID's krijgen t.o.v. de controlegroep, die omwille van slechtere nierfunctie juist veel minder NSAID's zal krijgen. De detectie van ANI op basis van een creatininemeting na 72 uur is ook onvoldoende om alle gevallen van ANI te identificeren. Laattijdig optredende ANI werd niet gedetecteerd, hoewel hier wel degelijk risico op is door accumulatie bij CNI. Daarnaast includeerde de studie enkel gehospitaliseerde patiënten, waardoor de onderzoekspopulatie waarschijnlijk kwetsbaarder is en een hoger baselinerisico op ANI vergeleken met de algemene populatie. Ten slotte is het moeilijk besluiten te trekken over het gebruik van orale NSAID's op basis van een studie uitgevoerd met IV-NSAID's gezien de verschillende farmacokinetiek. Zhan et al. (24) was het meest kwaliteitsvol, maar zowel dit artikel als Hsu et al. (25) beschouwen alle NSAID's als één homogene groep, terwijl de eerder besproken farmacokinetische studies tonen dat het specifiek product juist een grote invloed heeft op het risicoprofiel. Hierdoor is het moeilijk om harde besluiten uit de studies te trekken betreffende het profiel bij ouderen met CNI. Daarnaast is er bij beide studies extrapolatiebias door het baseren van de resultaten op enkel het medicatiegebruik in de laatste 30 dagen voor hun jaarlijks consult. Ten slotte had Hsu et al. (25) de grote beperking dat

het NSAID-gebruik in hun risicoanalyse gebaseerd is op een eenmalige zelfrapportage aan de start van de studie. Hierdoor wordt de HR over een periode van zes jaar afgeleid uit slechts deze ene meting. Het is aannemelijk dat het NSAID-gebruik in de studiepopulatie varieert gedurende deze lange periode, wat hierdoor een significant resultaat kan maskeren. Bijkomend waren de vergeleken groepen bij Hsu et al. ook niet gelijk in o.a. CNI-stadia en diabetes prevalentie.

Van de 4 gevonden studies bij onderzoeksdoel 2 waren Zhan et al., Lee et al. en You et al. voldoende kwaliteitsvol. De belangrijkste beperking van Davani et al. (48) was dat patiënten met CNI gemiddeld ouder waren, meer comorbiditeiten hadden en minder opioïden per tijdsinterval kregen vergeleken met de controlegroep. Dit vertekent hun resultaten. Verder werden in deze studie veel essentiële risicofactoren voor delirium niet gemeten zoals visus en gehoorsproblemen, malnutritie, chronische aandoeningen of fragiliteit. Door de opioïden om te zetten in MED-quota gaat de studie ook voorbij aan de belangrijke farmacokinetische en farmacodynamische verschillen tussen de producten, die met name bij een CNI-populatie belangrijk zijn. Ook is een postoperatieve observatieperiode van 2d weinig om alle deliria te kunnen meten. Zhan et al. was zoals aangehaald kwaliteitsvoller, maar includeerde tramadol niet onder de opioïden, wat een grote beperking is voor interpretatie van de resultaten, gezien tramadol een veelgebruikt opioïd is. Lee et al en You et al baseren zich op prescriptiedata. Maar een voorschrift weerspiegelt namelijk niet altijd of een patiënt het medicijn effectief heeft ingenomen, noch wat de exacte indicatie was. Bovendien kan het voorschrijven van opioïden een confounder zijn: het kan wijzen op een algemeen slechtere gezondheidstoestand, die op zich al samenhangt met een hoger mortaliteitsrisico. Het blijft dus de vraag of opioïden een oorzaak zijn van de verhoogde mortaliteit, of eerder een gevolg van een slechtere gezondheid bij de resultaten van deze studies. Daarnaast worden ook hier alle opioïden samen gegroepeerd zonder het overwegen van de productspecifieke eigenschappen. Voor You et al geldt dat enkel patiënten die evolueerden naar dialyse werden geïncludeerd. Hierdoor werd de populatie van patiënten met een stabiele nierfunctie die opioïden gebruiken niet onderzocht. Hierdoor zijn de hazardratio's waarschijnlijk vertekend vergeleken met de algemene populatie en waarschijnlijk overschat. Ten tweede worden patiënten die op korte termijn overlijden na opioïdgebruik niet gemeten, waardoor de resultaten vooral betrekking hebben op langetermijnmortaliteit en niets zeggen over het onmiddellijke veiligheidsprofiel van de opioïden.

Limitaties van richtlijnen

De grote beperking van de richtlijnen is dat ze zich vooral baseert op oudere studies, farmacokinetische data en extrapolatie vanuit de algemene bevolking.

Wat de RIZIV-consensus betreft, moet worden aangekaart dat hun zoekstrategie enkel een populatie van gezonde deelnemers zonder comorbiditeit betreft. De bibliografiegroep haalt zelf aan dat patiënten met chronische nier- of leveraandoeningen regelmatig uit de studies werden geëxcludeerd, Door de besluiten rond CNI te baseren op nevenbevindingen, gevonden bij een zoekstrategie die niet expliciet gefocust is op CNI, is er risico op searchbias. Daarnaast moet opnieuw worden vermeld dat er vele meta-analyses in deze review zijn opgenomen(39, 41-43), wat de resultaten kan vertekenen door het combineren van klinisch heterogene studies (bv. verschillende NSAID's en opioïden, verschillende dosering, verschillende methodologie en kwaliteit samenvoegen). Het kan misleidend zijn deze conclusies dan te veralgemenen naar de volledige bevolking. Er werden geen statistische methoden toegepast op de meta-analyses om de resultaten te combineren. Er werd ook niet gescreend voor publicatiebias. De consensus haalt zelf aan dat de studies, die werden gedetecteerd voor NSAID's bij ouderen met CNI, beperkt zijn in kwaliteit omwille van het hoog risico op verborgen

bias. (28-30) Voor opioïden werden geen studies gevonden bij ouderen met CNI in de RIZIF-consensus. Dus moest het veiligheidsprofiel van opioïden geëxtrapoleerd worden uit de gegevens in de algemene populatie. Hier moet echter vermeld worden dat het aantal stopzettingen omwille van ongewenste effecten zeer hoog was in alle RCT's met opioïden. De RCT's die opioïden met placebo vergelijken, vertonen uitvalspercentages van 50% of meer. Hun GRADE-beoordeling is daardoor ook vrij laag. De betrouwbaarheid van hun percentages wordt naast hoge uitval ook ondermijnd door een gebrekkig studiedesign en zoals eerder aangehaald het poolen van verschillende opioïddosissen en opioïden van verschillende sterkte. Terwijl ongewenste effecten de hoofdreden zijn om opioïden voortijdig te stoppen in de therapiegroep, is gebrek aan werkzaamheid de frequentste reden om de placebobehandeling stop te zetten. Doordat deze hoge uitvalspercentages in beide groepen niet in evenwicht zijn, leidt dit tot een hoog risico op attritionbias bij het interpreteren van de resultaten. De studies maakten meestal gebruikt van de LOCF-methode (last observation carried forward) in het weergeven van hun onvolledige resultaten. Hierdoor kan de werkzaamheid van het geneesmiddel worden overdreven en worden mogelijke nevenwerkingen onderschat. Soms werd er ook gebruik gemaakt van 'enriched enrollment' om de drop-outs te verminderen. Door de deelnemers bij deze methode eerst al te behandelen met een opioïd en na een bepaalde periode de deelnemers met voldoende tolerantie te randomiseren naar een opoïdbehandeling of placebo, is er een sterk risico op bias. Allereerst doordat gemiddeld 30-50% van de deelnemers de studie al verliet in dit initiële enrollmentstadium, zijn de tolerantie en veiligheidseindpunten van deze studies niet bruikbaar. Daarnaast wordt een eventueel gunstig effect kunstmatig vergroot. Ten slotte zijn er ook mogelijk ontwenningsverschijnselen die een rol spelen in de placebo-groep, wat een significant verschil in de gemeten ongewenste effecten tegenwerkt. De studie van Zedler et al. van het CDC werd wel uitgevoerd bij ouderen met CNI, maar hier is het groeperen van alle opioïden tot MED-verhoudingen weer een limitatie. (52) Zowel voor NSAID's als opioïden moest deze schaarse data worden aangevuld met farmacokinetische studies (UKMI, Ephor), wat de onzekerheid van de uiteindelijke aanbevelingen verscherpt. (36, 53)

Voor de NHG-richtlijn moet worden vermeld dat de literatuurselectie en de data-extractie maar door één persoon werden uitgevoerd en er hier ook opnieuw veel resultaten uit meta-analyses zijn opgenomen met hierdoor mogelijk vertekening van de resultaten. (54) Daarnaast hebben de studies bij ouderen met CNI, waarop ze zich baseren, ook limitaties. Murray et al. is een cross-overstudie waarbij er mogelijk een carry-overeffect is gezien de wash-outperiode maar 2 weken bedraagt, wat kort is voor de langwerkende NSAID's. (32) Bij Henry et al. is er dan weer een groot verschil in de aanwezigheid van al bestaande CNI (46% vs 13%) tussen de vergeleken groepen, wat de resultaten kan vertekenen. (33) Ook hier werd voor opioïden beroep gedaan op extrapolatie vanuit de gezonde populatie met dezelfde kanttekeningen als hoger vermeld en werden er farmacokinetische studies aangegrepen. (54-56)

Voor de RACPG moet vermeld worden dat een transparante methodologie ontbreekt, waardoor het onduidelijk is op basis van welke zoekstrategiëen en criteria de gevonden informatie bij patiënten met nierinsufficiêntie en bij ouderen gebaseerd is. Hun bevindingen zijn voornamelijk gebaseerd op casereports en farmacologische data. Op basis hiervan lijkt het waarschijnlijker dat de aanbevelingen gebaseerd zijn op expertinterpretatie dan op een transparant systematisch literatuuronderzoek.

Deze bovenstaande beperkingen maken dat de aanbevelingen vanuit deze richtlijnen met de nodige voorzichtigheid moeten gerapporteerd worden. Met name is het hierdoor onmogelijk om een duidelijke voorkeur voor NSAID's vs opioïden vast te stellen.

Vergelijken van HR, RR en OR

Dit onderzoek vat verschillende studies weer met verschillende beschrijving van hun resultaten. HR, RR en OR worden langs elkaar gerapporteerd. Toch is het verschil hierbij dat de OR en RR geen

tijdsdimensie hebben, terwijl een HR dit wel meeneemt. Dit betekent dat bv. de resultaten van Hsu et al. (25) moeten bekeken worden over een periode van 6 jaar, terwijl dit bij Zhan et al. (24) een periode van 1 jaar betreft, wat een heel andere betekenis kan geven aan de uitkomst. Verschillende studies rapporteren een HR, waarbij er wordt verondersteld dat de HR constant is gedurende de hele gemeten periode. (m.a.w. de proportional hazards aanname) (24-25, 49-50, 56) Daarbij is het sowieso twijfelachtig om, zoals eerder aangehaald, een constant risico voor respectievelijk 6 of 1 jaar op te stellen a.d.h.v. een eenmalig gemeten medicatiezelfrapportage. Wanneer dit medicatiegebruik (en dus dit risico) niet constant is tussen de groepen, geeft de HR het gewogen gemiddelde risico weer over tijd. Zo kan een hoog vroeg effect (zoals bv een vroeg verhoogd risico op ANI) gemaskeerd worden. Zhan et al. rapporteert een RR voor hun risico op hospitalisatie terwijl hun andere uitkomsten (overlijden, dialyse en ANI) in HR worden weergegeven. Dit baseert de studie op het feit dat deze laatste 3 gebeurtenissen maar 1 keer voorkomen per persoon en dus in een overlevingsanalyse worden bestudeerd, terwijl hospitalisatie vaker kan voorkomen per persoon per tijdsinterval. Hierdoor is een HR niet geschikt om dit te analyseren. Daarom wordt de frequentie van hospitalisaties per jaar in een Poisson-regressiemodel weergegeven, wat een RR weergeeft tussen beide groepen. Vele andere studies rapporteren een OR. (28-30, 33, 35, 48, 52, 54). In tegenstelling tot de RR, dat de verhouding van cumulatieve risico's (kansen op een ongewenst effect over de duur van de volledige follow-up) vergelijkt tussen twee groepen, en de HR, die de ratio van de risico's gedurende de tijd beschrijft, is de OR gebaseerd op de verhouding van odds (kans gedeeld door niet-kans) tussen twee groepen. OR kunnen echter het risico overschatten indien de kans op een ongewenst effect in een studie groot is.

Methodologische beperkingen

Een volgende beperking is dat er enkele aanpassingen in de methodologie zijn uitgevoerd tijdens het uitvoeren van de studie. Initieel werden enkel artikels geïncludeerd waarbij een nierfunctie was gemeten via de volgende 3 formules: Cockroft-Gault, CKD-EPI of MDRD. Echter omdat onder deze strikte criteria de resultaten te beperkend waren, werd dit uitgebreid naar studies met een nierfunctie gemeten via een eGFR, ongeacht via welke formule dit werd geschat of een nierfunctie gemeten a.d.h.v. een creatinineklaring. Dit bracht wel een zekere mate van onnauwkeurigheid met zich mee, aangezien eGFR een schatting is en verschillende formules tot uiteenlopende uitkomsten en dus een andere inschatting van de ernst van CNI kunnen leiden. Door de eGFR steeds a.d.h.v. een vooraf bepaald aantal formules te definiëren heb je zicht op de mogelijke beïnvloedende factoren in die schattingen en kan je dit effect ook nagaan op de resultaten van de studies.

Initieel werd er enkel gescreend voor studies die een populatie met CNI-stadia IV-V omvatten. Echter, gezien er nauwelijks studies werden gevonden die niet onder dialyse werden uitgevoerd in deze populatie, werd besloten om deze range uit te breiden naar CNI-stadia III tot V, omdat dit beter de eerstelijnspopulatie met CNI weergeeft. Hierdoor zijn onze aanbevelingen vooral van toepassing op CNI-stadia III eerder dan CNI-stadia IV-V.

Er moet ook vermeld worden dat ik uiteindelijk besloten heb om voor embase de aanvullende uitgebreide code voor systematische review niet te gebruiken. Met deze uitgebreide code bekom ik in embase 38 159 resultaten. Als ik embase zelf laat selecteren op review bekom ik 477 resultaten. In functie van praktische haalbaarheid, heb ik toch beslist om de selectie via embase zelf te laten gaan. Ik ben me ervan bewust dat mijn selectie hierdoor afhankelijk is van of het artikel in de databank als 'review' werd geregistreerd en dat daarom de uitgebreide code preferabel is.

Ten slotte kunnen de in- en exclusiecriteria de resultaten van de studie hebben beperkt. Door neuropathische pijn, kankerpijn en palliatieve situaties uit te sluiten probeert de studie te focussen op de standaard oudere met artrose pijnen, maar gezien veel opioïd-gebruik plaatsvindt in deze

subpopulaties, kunnen studies hierover ondervertegenwoordigd zijn. Door combinatiepreparaten of nieuwe preparaten uit te sluiten kunnen relevante, nieuwe bevindingen gemist worden. Ook het excluderen van studies die een NSAID of opioïd vermelden dat niet voor pijnstilling wordt gebruikt, kan beperkingen hebben. Hiermee excludeert deze studie vooral aspirine in de cardiopreventieve geneeskunde en opioïden in kader van verslavingszorg, Maar daardoor mist de studie ook het veiligheidsprofiel van aspirine bij CNI, terwijl dit een punt van discussie is in de actuele literatuur.

Behoefte aan aanvullend onderzoek

Meer onderzoek is nodig naar het nevenwerkingenprofiel per individueel NSAID en opioïd bij ouderen met CNI, in plaats van per geneesmiddelgroep. Ook zijn er haast geen studies bij een populatie met CNI-stadia IV-V waarbij er geen dialyse aanwezig is. Over deze populatie bestaat er de grootste onzekerheid. Daarnaast werd tapentadol niet opgenomen in de RIZIV-consensus vanwege zijn toenmalige recente ontwikkeling en beschikbaarheid. De RACGP-richtlijn en de NHG richtlijn kaarten aan dat dit zwak opioïd potentieel heeft om gebruikt te worden bij CNI met een farmacologisch profiel lijkend op oxycodon. De veiligheidsdata lijken voorlopig nog gunstig: weinig intoxicaties worden gemeld en het lijkt minder gastro-intestinale nevenwerkingen (nausea/constipatie) te hebben dan de andere opioïden. Meer onderzoek naar dit product is nodig.

Persoonlijke leerreflectie

Dit onderzoek heeft mijn kijk op analgetica bij ouderen verrijkt. Ik ben deze thesis gestart met als doel een beter inzicht te krijgen in het optimaal gebruik van analgetica bij ouderen met CNI. Dat inzicht heb ik verkregen. Voornamelijk het nadelig effect van verlengde afgifte preparaten was mij tot hiertoe onbekend. Daarnaast was het voor mij nieuw dat er een voorkeur bestaat voor preparaten met een korte halfwaardetijd en een hoge COX-1-selectiviteit.

Ik merk dat ik in de dagdagelijkse praktijk nu meer rekening houd met de comorbiditeiten en risico's wanneer ik analgetica voorschrijf bij ouderen. Bij ouderen met CNI weet ik nu ook welke preparaten onder de opioïden en NSAID's de voorkeur dragen. Daarnaast was deze thesis opstellen een waardevolle training voor het kritisch omgaan met richtlijnen en de bronnen waarop ze zich baseren.

Conclusie

De studie concludeert dat het gebruik van NSAID's bij ouderen met CNI in het algemeen afgeraden wordt, maar benadrukt dat de risico-batenafweging door de arts moet gemaakt worden op basis van het individuele risicoprofiel. Hou rekening met comorbiditeiten en geneesmiddelen die het circulerend volume kunnen verlagen om het risico op acute nierschade zo klein mogelijk te houden. Beperk daarnaast zowel de dosis als de behandelingsduur en volg de nierfunctie nauw op met een ionogram en een eGFR. Langwerkende preparaten, zoals oxicams, worden afgeraden. Gebruik onder een eGFR<30ml/min wordt sterk afgeraden. Hoewel studies bij ouderen met CNI geen significant verband aantonen tussen NSAID-gebruik en renale complicaties, zijn deze echter beperkt kwaliteitsvol. Grote studies bij ouderen zonder CNI kaarten aan dat er wel een risico is bij hoge doseringen of middelen met een lange halfwaardetijd (zoals oxicams). COX-2-remmers lijken daarbij het grootste risico op progressieve nierschade te geven. Er zijn geen specifieke studies bij ouderen met chronische nierinsufficiëntie die de cardiovasculaire en gastro-intestinale nevenwerkingen van NSAID's objectiveren. Op basis van studies bij kwetsbare ouderen wordt echter aangenomen dat het bekende risico op cardiovasculaire ongewenste effecten (bv. hartfalen) verhoogd zal zijn, vooral bij hoge dosering. Omdat patiënten met CNI vaak al een verhoogd cardiovasculair risico hebben, gaat de voorkeur uit naar naproxen als eerste keuze en ibuprofen als tweede keuze, vanwege hun gunstig cardiovasculair profiel. COX-2-selectieve NSAID's en diclofenac worden afgeraden vanwege hun trombogene activiteit. Hoewel COX-inhibitoren en diclofenac een gunstiger gastro-intestinale profiel hebben, wordt dit voordeel tenietgedaan door gelijktijdig gebruik van cardiopreventief aspirine, wat vaak aanwezig is bij ouderen met CNI.

Kortdurend gebruik van opioïden bij ouderen met chronische nierinsufficiëntie kan, maar wordt meestal afgeraden en vereist opnieuw een zorgvuldige afweging van risico's en voordelen. Studies in de algemene bevolking tonen dat ze frequent bijwerkingen geven. Door de verminderde nierfunctie kunnen opioïden en hun metabolieten opstapelen, waardoor men vermoedt dat bij deze patiënten sneller gevaarlijkere bijwerkingen kunnen optreden zoals ademhalingsdepressie, sufheid, verwardheid en delier. Dit verhoogt ook, vooral bij ouderen, het valrisico. De zwakwerkende opioïden tramadol en codeïne worden doorgaans afgeraden vanwege de slechte balans tussen hun beperkt effect en hun vele bijwerkingen, al kan laaggedoseerd tramadol soms een alternatief zijn bij ouderen met matige chronische pijn bij wie paracetamol onvoldoende pijnstilling geeft en de NSAID's niet geschikt zijn. Als tramadol toch gebruikt wordt, wordt een dosisverlaging en verlenging van het doseerinterval aangeraden vanaf CNI-stadium IV. Codeïne wordt bijkomend sterk afgeraden vanwege de omzetting naar morfine en de opstapeling van zijn krachtige metabolieten. Bij sterkwerkende opioïden hebben middelen zoals fentanyl, buprenorfine en oxycodon de voorkeur, waarbij fentanyl mogelijk iets gunstiger is m.b.t. sufheid en obstipatie. Verlengde afgiftevormen worden best vermeden en er moet rekening worden gehouden met medicatie-interacties (bv. SSRI's, benzo's…) Start met een lage dosis van een kortwerkend preparaat (bv tramadol of oxycodon) en bouw langzaam met verhoogde monitoring op tot de laagste effectieve dosis. Orale toediening heeft de voorkeur. Bij chronische pijn kan de dosis na enige tijd omgezet worden naar fentanyl. Belangrijk is dat opioïdgebruik bij ouderen met CNI geassocieerd is met een hogere mortaliteit, vooral bij hogere dosissen en langdurig gebruik. Daarnaast lijkt er een verband tussen hogere opioïddosissen en een verhoogd risico op postoperatief delier, mogelijk ten gevolge van een smalle therapeutische marge bij deze patiënten. De risico-batenbalans verschuift meer in het voordeel van opioïden in palliatieve of kankersettings waar comfort wordt verkozen boven risico's en nevenwerkingen. Meer onderzoek is nodig bij ouderen met nierinsufficiëntie om de precieze aard van deze risico's te achterhalen. Op basis van deze thesis is er geen duidelijke voorkeur voor NSAID's versus opioïden vast te stellen.

Dankwoord

Graag wil ik een aantal mensen bedanken die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van deze thesis.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor Prof. Dr. Stefan Morreel (UAntwerpen) bedanken voor zijn begeleiding. Zijn continue bereidheid om mij met constructieve feedback en waardevolle inzichten vooruit te helpen is essentieel geweest voor dit mooie eindresultaat.

Daarnaast wil ik graag Prof. Dr. Bart De Moor (UHasselt) bedanken voor zijn waardevolle nefrologische expertise, die een belangrijke bijdrage leverde aan de vormgeving van deze studie.

Ook wil ik PhD Maarten Piot bedanken voor zijn technische ondersteuning bij de lay-out. Dankzij zijn adviezen werd het structureren van tabellen en alinea's, evenals het omgaan met verspringende regels, een stuk eenvoudiger.

Ten slotte wil ik mijn familie bedanken om me te helpen gemotiveerd te blijven, ook tijdens de meer uitdagende momenten.

Verder wil ik iedereen bedanken die direct of indirect heeft bijgedragen aan deze thesis, of dit nu was door inhoudelijke hulp, praktische ondersteuning of simpelweg door er te zijn.

Bibliografie

1. Charafeddine SDR. Lichamelijke pijn. Gezondheidsenquête 2018 Sciensano. 2018.
2. Noto S. Perspectives on Aging and Quality of Life. Healthcare. 2023(Aging and Quality of Life).
3. Sciensano. Niet-Overdraagbare Aandoeningen: Musculoskeletale aandoeningen HSR, 15 Dec 2022, Brussel, België, nl/gezondheidstoestand/niet-overdraagbare-aandoeningen/musculoskeletale-aandoeningen.
4. Nivel Nivovdg. Nivel Zorgregistraties eerste lijn 12-01-2024 [Available from: https://www.vzinfo.nl/artrose/leeftijd-en-geslacht.
5. Leeuwen EV. E-learning Geneesmiddelen bij ouderen: medicatienazicht: BCFI Auditorium; 2024 [updated 2/2024. Available from: https://auditorium.flowsparks.com/?startactivity=GBO1.
6. Petrovic M SA, Vander Stichele R. Polyfarmacie bij de oudere patiënt. Tijdschrift vG. ,795-798.
7. M. De Block et al. Het rationeel gebruik van niet opioïde analgetica in de behandeling van chronische pijn. Tervurenlaan 211, 1150 Brussel: RIZIV: comite voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen; 2019.
8. Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of Chronic Kidney Disease Among Older Adults: A Focus on the Oldest Old. The Journals of Gerontology: Series A. 2012;67(12):1379-86.
9. Leemrijse C, Heins, M., Kager, C., Korevaar, J. Chronische nierschade in de huisartsenpraktijk: prevalentie en behandeling conform de NHG-standaarden. Utrecht: Nivel, 2021. 43 p.
10. Keizer D LW, Schouten F, Van den Donk M, Veldhoven CMM, Verbree Willemsen L, Vossenberg PCTJ., Damen Z K-KF, Keizer D, Luiten WE, Van den Donk M, Van ’t, Klooster S VWA, Veldhoven CMM, Vossenberg PCTJ. . NHG Standaard Pijn. 2023.
11. DOH Ireland: Department of Health. Pharmacological Management of Cancer Pain in Adults. National Clinical Guideline No. 9 Summary. November 2015. ISSN 2009-6267
12. PRAC adviseert om paracetamol met gereguleerde afgifte uit de markt te halen Centrum voor geneesmiddelenbewaking; 2018 [10/5/2024]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/query?number=F45N02F.
13. M. De Block et al. Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering. Tervurenlaan 211, 1150 Brussel: RIZIV: Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen; 2018 6/12/2018.
14. NVA. Pijn bij patiënten met kanker. [Richtlijn]. In press 2021.
15. Search Strategy Used to Create the PubMed Systematic Reviews Filter National Library of Medicine; 2019 (https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html)
16. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. 5/2009.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358: j4008.
18. Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu PF. JBI Manual for Evidence Synthesis. In: Aromataris E MZ, editor. Adelaide: JBI; 2020.
19. Invaliditeitsverzekering) HRRvZ-e. Huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn. Brussel: RIZIV, Dienst voor geneeskundige verzorging; 2015.
20. Deskur-Śmielecka E, Chudek J, Neumann-Podczaska A, Mossakowska M, Wizner B, Wieczorowska-Tobis K. Use of renal risk drugs in a nation-wide Polish older adult population: an analysis of PolSenior database. BMC Geriatr. 2019;19(1):70.
21. Pergolizzi JV, Jr., Batra A, Schmidt WK. A Novel Formulation of Ketorolac Tromethamine (NTM-001) in Continuous Infusion in Adults with and without Renal Impairment: A Randomized Controlled Pharmacologic Study. Adv Ther. 2024;41(9):3633-44.
22. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, Fink JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(7):1145-54.

23. Chee BRK, Quah ESH, Zhao CXS, Tan KGP, Thwin L. The Addition of a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in Local Infiltration Analgesia During Total Knee Arthroplasty Increases the Risk of Acute Kidney Injury in Patients Who Have Renal Impairment: A Propensity-Matched Retrospective Cohort Study. J Arthroplasty. 2025;40(4):916-22.
24. Zhan M, Doerfler RM, Xie D, Chen J, Chen HY, Diamantidis CJ, et al. Association of Opioids and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Outcomes in CKD: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2020;76(2):184-93.
25. Hsu HJ, Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Hung MJ, Chen CY, et al. The association between chronic musculoskeletal pain and clinical outcome in chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. Ren Fail. 2019;41(1):257-66.
26. Henrard G CS, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, M. V. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn.: EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn, 2017.
27. De Jong L JP, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, al. e. NHG-Standaard Pijn. . Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2018).
28. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007;120(3): 280.e1-7.
29. Hemmelgarn BR, Culleton BF, Ghali WA. Derivation and validation of a clinical index for prediction of rapid progression of kidney dysfunction. Qjm. 2007;100(2):87-92.
30. Yarger S, Nwokeji E, Trice S, Chao S, Devine J, Potyk R, et al. PUK4 CUMULATIVE EXPOSURE TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) AND THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD). Value in Health. 2011;14(3): A74-A5.
31. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, Izzedine H, Deray G. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. J Pain. 2005;6(3):137-48.
32. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunca AK, Mullin MA, et al. Acute and Chronic Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Glomerular Filtration Rate in Elderly Patients. The American Journal of the Medical Sciences. 1995;310(5):188-97.
33. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. British Journal of Clinical Pharmacology. 1997;44(1):85-90.
34. NICE. Osteoarthritis. Care and management in adults (2014). . NICE; 2014.
35. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis. 2005;45(3):531-9.
36. Oldenkamp I BJ, Van Valkenhoef G, Jansen PaF, Van Roon NSAID's: Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt. Farmacotherapeutisch Kompas. 2014; Herziene versie 2.1.
37. CBIP. B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019: BCFI CBIP.; 2019 [
38. Grosser T, Smyth, E. M. & FitzGerald, G. A. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. . Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 2018:685–709.
39. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2017;42(1):27-38.
40. 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. N Engl J Med. 1991;325(2):87-91.
41. 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 Saf. 2012;35(12):1127-46.
42. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Salgueiro Vázquez E. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. Fundam Clin Pharmacol. 2019;33(2):134-47.

43. 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(31):e11649.
44. BCFI. BCFI folia pharmacotherapeutica september 2016 Opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn BCFI folia; 2016 [Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/2628?folia=2626.
45. BCFI. BCFI folia pharmatherapeutica juli 2019 Opioïden-geïnduceerde hyperalgesie: BCFI folia; 2019 [Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/3135?folia=3112.
46. BCFI. BCFI folia maart 2023 Vaste associatie ibuprofen + codeïne: risico van ernstige ongewenste effecten op ibuprofen door afhankelijkheid aan codeïne: BCFI folia; 2023 [Available from: https://www.bcfi.be/nl/vaste-associatie-ibuprofen-codeine-risico-van-ernstige-ongewenste-effecten-op-ibuprofen-door-afhankelijkheid-aan-codeine/.
47. Practitioners TRACoG. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C1: Opioids. . 100 Wellington Parade, East Melbourne, Victoria 3002: The Royal Australian College of General Practitioners Ltd; 2017. Report No.: ABN: 34 000 223 807, ISBN: 978-0-86906-482-5.
48. Davani AB, Snyder SH, Oh ES, Mears SC, Crews DC, Wang NY, et al. Kidney Function Modifies the Effect of Intraoperative Opioid Dosage on Postoperative Delirium. J Am Geriatr Soc. 2021;69(1):191-6.
49. Lee SY, Wang J, Chao CT, Chien KL, Huang JW. Frailty modifies the association between opioid use and mortality in chronic kidney disease patients with diabetes: a population-based cohort study. Aging (Albany NY). 2020;12(21):21730-46.
50. You AS, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Park C, Sim JJ, Tantisattamo E, et al. Mortality Risk in Chronic Kidney Disease Patients Transitioning to Dialysis: Impact of Opiate and Non-Opiate Use. Am J Nephrol. 2020;51(9):715-25.
51. Dowell D HT, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States: MMWR Recomm Rep 2016.
52. Zedler B, Xie L, Wang L, Joyce A, Vick C, Kariburyo F, et al. Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among Veterans Health Administration patients. Pain Med. 2014;15(11):1911-29.
53. Crampton R BT. Which opioids can be used in renal impairment? Bristol: UK Medicines Information (UKMi); 2016.
54. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2007;34(3):543-55.
55. Policy. SIfPPa. Kennisdocument Opioïden. Leiden: SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy; 2024.: SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy.; 2024.
56. Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. J Am Geriatr Soc. 2011;59(3):430-8.
57. Karlsson M, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. Clin Ther. 2009;31(3):503-13.
58. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. Clin Interv Aging. 2008;3(2):273-8.
59. Macintyre PE SS, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 3rd ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2010.
60. (IKNL). IKN. Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen: Pijn Utrecht: IKNL; 2017.
61. (NVA). NVvA. Pijn bij patiënten met kanker. Utrecht: NVA; 2021.
62. (NVA). NVvA. Pijn bij COPD of Hartfalen. Utrecht; NVA; 2020.
63. (NVA). NVvA. NSAIDs bij postoperatieve pijn. Utrecht; NVA; 2013.
64. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med. 2000;160(6):777-84.

65. A. S. Musculoskeletal lower back pain. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2026.
66. (RIZIV) RvZ-eI. Huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn Brussel: RIZIV; 2015.
67. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):718-23.
68. Lim CC, Tan NC, Teo EPS, Kadir HBA, Kwek JL, Bee YM, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Acute Kidney Injury and Hyperkalemia in Older Adults: A Retrospective Cohort Study and External Validation of a Clinical Risk Model. Drugs Aging. 2022;39(1):75-82.
69. Jankovic SM AJ, Rakovic S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. J Nephrol. 2009; 22:502-7.
70. Ashley C CA. The Renal Drug Handbook. Third edition. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.
71. Harężlak T, Religioni U, Szymański FM, Hering D, Barańska A, Neumann-Podczaska A, et al. Drug Interactions Affecting Kidney Function: Beware of Health Threats from Triple Whammy. Adv Ther. 2022;39(1):140-7.
72. (RIZIV). RvZ-eI. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Brussel: RIZIV; 2014.
73. Weng SE, Hsu WT, Hsiao FY, Lee CM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin system blockade or diuretics and risk of acute kidney injury: A case-crossover study. Arch Gerontol Geriatr. 2024; 123:105394.
74. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, Tarng DC, Hsu CC. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study. Medicine (Baltimore). 2015;94(38):e1362.
75. Barrantes F, Luan FL, Kommareddi M, Alazem K, Yaqub T, Roth RS, et al. A history of chronic opioid usage prior to kidney transplantation may be associated with increased mortality risk. Kidney International. 2013;84(2):390-6.
76. Herzig SJ, Anderson TS, Jung Y, Ngo L, Kim DH, McCarthy EP. Relative risks of adverse events among older adults receiving opioids versus NSAIDs after hospital discharge: A nationwide cohort study. PLoS Med. 2021;18(9):e1003804.
77. Wan EYF, Yu EYT, Chan L, Mok AHY, Wang Y, Chan EWY, et al. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(6):898-907.

Bijlage 1

Overzicht: medicatie met beschreven analgetische werking (RIZIV 2019)	
Paracetamol	**Anti-epileptica**
Paracetamol	Carbamazepine Gabapentine Pregabaline
NSAID's (oraal)	**NSAID's (lokaal)**
Acetylsalicylzuur Diclofenac Dexketoprofen Ibuprofen Naproxen Celecoxib Etoricoxib Nabumeton	DMSO (dimethylsulfoxide) Diclofenac Indometacine Ibuprofen Ketoprofen Piroxicam Etofenamaat Niflumínezuur
Opioïden	**lokale anesthetica**
Fentanyl, Buprenorfine Tramadol oxycodon, methadone Codeine Morfine hydromorfon	Capsaïcine Lidocaïne Prilocaïne Tetracaïne
Antidepressiva TCA's	**Andere In orale of topische vorm**
Amitriptyline Nortriptyline	Curcumine, Glucosamine, Chondroïtine,Hyaluronzuur, Traumeel
Antidepressiva: SNRI's	**Andere middelen (off label)**
Duloxetine Venlafaxine	Benzodiazepines, baclofen Cannabinoïden

- *Bijlage 1. Overzicht medicatie met analgetische werking volgens Riziv consensus 2019*

Bijlage 2a. Onderzoeksdoel 1: NSAID

Databases	Pubmed	Embase	RIZIF	Domus medica	KCE	NHG	Ebpractice-net	Pallialine	Richtlijnen-database	BCFI folia	NICE
1. Totaal	**338**	**443**	**266**	**7**	**10**	**37**	**200**	**20**	**664**	**141**	**25**
Aantal dubbele resultaten in dezelfde database	338	443	24	0	0	6	6	12	515	34	7
Aantal dubbele resultaten vergeleken met vorige databases	338	443	0	0	0	0	2	0	5	0	0
2. Resultaten pre-screening	**338**	**443**	**242**	**7**	**10**	**31**	**192**	**8**	**144**	**107**	**18**
• Engels/Nederlands	338	443	242	7	10	31	192	8	144	107	18
○ Niet Engels/Nederlands	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
• Gepubliceerd tussen 1/1/2015 en 1/1/2025	338	434	204	6	5	28	188	7	127	107	15
○ Gepubliceerd < 2015	0	0	38	1	5	3	4	1	17	0	3
○ Resultaten geëxcludeerd obv titel en abstract (relevantie)	270	418	202	4	5	26	181	3	125	107	15
○ Resultaten geïncludeerd obv titel en abstract (relevantie)	68	16	2	2	0	2	7	4	2	0	0
○ Geen methodologisch onderbouwd onderzoek (opinions, editorials, comments, overige)	4	8	1	0	/	0	0	0	0	/	/
3. Gefilterde resultaten geselecteerd voor nazicht titel en abstract	**64**	**8**	**1**	**2**	**/**	**2**	**7**	**4**	**2**	**/**	**/**
3.1. Juiste onderzoekspopulatie	7	0	1	0	/	1	0	0	0	/	/
• CNI gedefinieerd adhv de criteria	28	5	1	0	/	1	0	1	0	/	/
○ Cockroft-Gault	4	2	1	0	/	0	0	0	0	/	/
○ CKD epi	13	3	0	0	/	1	0	1	0	/	/
○ MDRD	8	4	1	0	/	0	0	0	0	/	/
○ CNI gedefinieerd adhv creatinine clearance	1	1	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ CNI gedefinieerd adhv EGFR	3	0	0	1	/	1	0	0	0	/	/
○ CNI, niet gedefinieerd adhv criteria (geen EGFR, via code of dialyse)	13	1	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Geen CNI	23	2	0	1	/	0	7	3	2	/	/
• Patiënten > 65 jaar	22	4	1	1	/	2	0	1	0	/	/
○ Geen patiënten > 65 jaar	6	1	0	0	/	0	0	0	0	/	/
• Acute mechanische pijn	5	0	0	0	/	1	0	0	0	/	/

• Chronische mechanische pijn	4	0	1	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Viscerale pijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Hoofdpijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Neuropathische pijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Fibromyalgie	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Kankerpijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Pijn in de palliatieve setting	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/	/
○ Geen pijn vermeld	15	4	0	1	/	1	0	1	0	/	/
3.2. Juiste medicatie (volgens de inclusielijst)	7	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
• Geen medicatie	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
• Foute medicatie	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
3.3. Juiste uitkomst	5	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
• Vergelijking met placebo	3	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Vergelijking met ander agens	2	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Geen vergelijking	2	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
• Veiligheidsprofiel wordt bepaald als uitkomst	5	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Veiligheidsprofiel wordt niet bepaald als uitkomst	2	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
○ Effectenprofiel wordt bepaald als uitkomst	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
3.4. Juiste opzet	4	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
• Literatuur bevat primaire of secundaire onderzoeksresultaten	5	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Primaire onderzoeksresultaten	5	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
○ Secundaire onderzoeksresultaten	0	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Geen primaire of secundaire onderzoeksresultaten	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
○ Overige problemen met studie-opzet	1	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
• Vrije tekst beschikbaar	5	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
○ Vrije tekst aanschafbaar via universiteit	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
○ Vrije tekst niet beschikbaar	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
4. Resultaten geselecteerd voor nazicht volledige tekst	**4**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Exclusie obv volledige tekst	1	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
Alsnog Foute onderzoekspopulatie	1	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/

Alsnog Foute medicatie	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
Alsnog Foute uitkomst	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
Alsnog Foute opzet	0	/	0	/	/	0	/	/	/	/	/
5. Resultaten beoordeeld als geschikt voor inclusie	**3**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Kwaliteitsanalyse JBI (RCT)	3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Kwaliteitsanalyse AGREE II (review)	/	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
Kwaliteitsanalyse AMSTAR II (review)	/	/	1	/	/	1	/	/	/	/	/
6. Resultaten geïncludeerd	**3**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

Bijlage 2b. Onderzoeksdoel 2: Opioïden

Bronnen	Pubmed	Embase	RIZIF	Domus medica	KCE	NHG	Ebpractice-net	Pallialine	Richtlijnen-database	BCFI folia	NICE
1. Totaal	**170**	**72**	**480**	**6**	**12**	**52**	**236**	**22**	**519**	**942**	**25**
Aantal dubbele resultaten in dezelfde database	0	0	238	0	0	10	14	12	402	204	8
Aantal dubbele resultaten vergeleken met vorige databases	0	0	0	0	0	0	3	0	4	0	0
2. Resultaten pre-screening	**170**	**72**	**242**	**6**	**12**	**42**	**219**	**10**	**113**	**738**	**17**
• Engels/Nederlands	170	72	213	6	12	42	219	10	113	738	17
○ Niet Engels/Nederlands	0	0	29	0	0	0	0	0	0	0	0
• Gepubliceerd tussen 1/1/2015 en 1/1/2025	170	72	117	5	6	36	217	9	104	738	14
○ Gepubliceerd < 2015	0	0	96	1	6	6	2	1	9	0	3
○ Resultaten geexcludeerd obv titel en abstract (relevantie)	95	63	116	3	6	34	212	5	103	732	14
○ Resultaten geincludeerd obv titel en abstract (relevantie)	75	9	1	2	0	2	5	4	1	6	0
○ Geen methodologisch onderbouwd onderzoek (opinions, editorials, comments, overige)	6	5	0	0	/	0	0	0	0	3	/
3. Gefilterde resultaten geselecteerd voor nazicht titel en abstract	**69**	**4**	**1**	**2**	**/**	**2**	**5**	**4**	**1**	**3**	**/**
3.1. Juiste onderzoekspopulatie	7	0	0	0	/	0	1	0	0	0	/
• CNI gedefinieerd adhv de criteria	14	0	1	0	/	1	1	1	0	0	/
○ Cockroft-Gault	1	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ CKD epi	3	0	0	0	/	1	0	1	0	0	/
○ MDRD	4	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ CNI gedefinieerd adhv creatinine clearance	4	0	0	0	/	0	1	0	0	0	/
○ CNI gedefinieerd adhv EGFR	2	0	1	1	/	1	0	0	0	0	/
○ CNI, niet gedefinieerd adhv criteria (geen EGFR, via code of dialyse)	16	1	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Geen CNI	39	3	0	1	/	0	4	3	1	3	/
• Patiënten > 65 jaar	12	0	1	1	/	2	1	1	0	0	/
○ Geen patiënten > 65 jaar	2	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
• Acute mechanische pijn	6	0	0	0	/	1	1	0	0	0	/

• Chronische mechanische pijn	2	0	1	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Viscerale pijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Hoofdpijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Neuropathische pijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Fibromyalgie	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Kankerpijn	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Pijn in de palliatieve setting	0	0	0	0	/	0	0	0	0	0	/
○ Geen pijn vermeld	5	0	0	1	/	1	0	1	0	0	/
3.2. Juiste medicatie (volgens de inclusielijst)	6	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
• Geen medicatie	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
• Foute medicatie	1	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
3.3. Juiste uitkomst	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
• Vergelijking met placebo	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
○ Vergelijking met ander agens	1	/	1	/	/	1	0	/	/	/	/
○ Geen vergelijking	1	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
• Veiligheidsprofiel wordt bepaald als uitkomst	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
○ Veiligheidsprofiel wordt niet bepaald als uitkomst	1	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
○ Effectenprofiel wordt bepaald als uitkomst	0	/	1	/	/	0	1	/	/	/	/
3.4. Juiste opzet	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
• Literatuur bevat primaire of secundaire onderzoeksresultaten	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
○ Primaire onderzoeksresultaten	4	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
○ Secundaire onderzoeksresultaten	0	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
○ Geen primaire of secundaire onderzoeksresultaten	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
○ Overige problemen met studie-opzet	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
• Vrije tekst beschikbaar	4	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
○ Vrije tekst aanschafbaar via universiteit	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
○ Vrije tekst niet beschikbaar	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
4. Resultaten geselecteerd voor nazicht volledige tekst	**4**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Exclusie obv volledige tekst	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
Alsnog Foute onderzoekspopulatie	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/

Alsnog Foute medicatie	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
Alsnog Foute uitkomst	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
Alsnog Foute opzet	0	/	0	/	/	0	0	/	/	/	/
5. Resultaten beoordeeld als geschikt voor inclusie	**4**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Kwaliteitsanalyse JBI (RCT)	4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Kwaliteitsanalyse AGREE II (review)	/	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
Kwaliteitsanalyse AMSTAR II (review)	/	/	1	/	/	1	1	/	/	/	/
6. Resultaten geïncludeerd	**4**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**

Tabel 2: overzicht van de in- en exclusiecriteria

Bijlage 3

AGREE II	RIZIF consensus niet-opioïde analgetica	NHG-richtlijn pijn
D1: Onderwerp & doel	15/21 (71%)	19/21 (90%)
Q1: Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.	SCORE 5	SCORE 5
Q2: De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.	SCORE 7	SCORE 7
Q3: De populatie waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.	SCORE 3	SCORE 7
D2: Betrokkenheid van de belanghebbenden	19/21 (90%)	21/21 (100%)
Q4: De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit alle relevante beroepsgroepen.	SCORE 6	SCORE 7
Q5: Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/algemene bevolking), zijn nagegaan.	SCORE 4	SCORE 7
Q6: De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.	SCORE 7	SCORE 7
D3: Methodologie	47/56 (83%)	52/56 (92%)
Q7**:** Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.	SCORE 7	SCORE 7
Q8: De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.	SCORE 7	SCORE 7
Q9: De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.	SCORE 6	SCORE 5
Q10: De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven**.**	SCORE 7	SCORE 7
Q11: Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.	SCORE 7	SCORE 7
Q12: Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.	SCORE 6	SCORE 6
Q13: De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.	SCORE 6	SCORE 6
Q14: Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.	SCORE 1	SCORE 7
D4 Helderheid en presentatie	12/21 (57%)	21/21 (100%)
Q15: De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	SCORE 5	SCORE 7
Q16: De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.	SCORE 4	SCORE 7
Q17: De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.	SCORE 3	SCORE 7
D5 Toepassing	12/21 (57%)	12/21 (57%)
Q18: De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn.	SCORE 1	SCORE 3
Q19: De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.	SCORE 5	SCORE 6
Q20: De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen.	SCORE 4	SCORE 1
Q21: De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.	SCORE 2	SCORE 2
D6 Onafhankelijkheid	12/14 (85%)	14/14 (100%)
Q22: De opvattingen van de financierende instantie hebben geen invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.	SCORE 5	SCORE 7
Q23**:** Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.	SCORE 7	SCORE 7

AMSTAR II	RIZIF consensus niet-opioïde analgetica	NHG-richtlijn pijn
Q1: Did the research questions and inclusion criteria for the review include a PICO?	JA	JA
Q2: Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	JA	JA
Q3: Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	JA	JA
Q4: Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	JA	JA
Q5: Did the review authors perform study selection in duplicate?	JA	NEE
Q6: Did the review authors perform data extraction in duplicate?	JA	NEE
Q7: Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	JA	JA
Q8: Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	JA	JA
Q9: Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	JA	JA
Q10: Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NEE	NEE
Q11: If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	NEE	NEE
Q12: If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	JA	NEE
Q13: Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	JA	JA
Q14: Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	JA	NEE
Q15: If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NEE	NEE
Q16 Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	JA (no conflict of interest)	JA (no conflict of interest)

Tabel 3 Onderzoeksdoel 1 overzicht van de kwaliteitsanalyses: AMSTAR II en AGREE II

Toelichting Rizif consensus niet-opioïde analgetica

De review is opgesteld volgens de consensusvergadering-methode. Hierbij organiseert het Rizif een vergadering waarbij eerst een onafhankelijke bibliografiegroep de bevindingen uit de literatuur presenteert. Deze bevindingen worden begeleid door rapporten van onafhankelijke deskundigen. Ten slotte overlegt een jury van experten op basis hiervan welke aanbevelingen worden opgesteld. Deze consensusvergadering is gericht op de aanpak van chronische pijn in de eerste lijn door non-opioïde analgetica. Toch is het algemeen doel: "verbetering van de samenwerking tussen de voorschrijvers van farmaca voor analgetische doeleinden en alle andere zorgverleners in de chronische pijnsyndromen" vrij breed en omslachtig. Ook de doelgroep van chronische pijnpatiënten wordt algemeen gehouden. De demografie wordt niet verduidelijkt. Ernstige co-morbide aandoeningen worden geëxcludeerd zonder dat deze aandoeningen specifiek gedefinieerd worden. Hun zoekstrategie betreft dus enkel een populatie van 'gezonde' deelnemers zonder co-morbiditeit. Voor specifieke subpopulaties (ouderen, zwangeren, nier en leverproblemen) baseert de bibliografiegroep zich op enerzijds onderbouwing voor deze subgroepen in de gevonden literatuur en anderzijds op extrapolatie vanuit de gezonde populatie, met hierdoor risico's voor de betrouwbaarheid. Voor de algemene populatie werden allereerst de uitgangsvragen overzichtelijk via PICO weergegeven en uitgewerkt. De gescreende databases werden vermeld met hun specifieke

zoektermen. De inclusie en exclusiecriteria ware, uitvoerig beschreven voor studietypes, populatie, interventie, vergelijking en uitkomst. Dit werd ook gevisualiseerd met PRISMA flowcharts. Daarnaast werden door de bibliografiegroep steeds kritische reflecties gemaakt bij elk van de uitgangsvragen, waarin hun beperkingen alsook de methodologische hindernissen werden toegelicht. De bibliografiegroep beoordeelde de kwaliteit van de gevonden evidentie a.d.h.v. het GRADE-systeem. Op basis van de resultaten werden aanbevelingen opgesteld door de jury. Via de subtitels in de review is steeds terug te vinden welke vergelijkende interventies werden besproken met hun concrete aanbevelingen. Echter de opbouw van de review met de 3 verschillende rapporten (één van een bibliografiegroep, een deskundigenpanel en hierna beraadslaging door een jury) maakt het geheel minder overzichtelijk en leesbaar, maar wel breed onderbouwd. De aanbevelingen variëren van concreet, specifiek en ondubbelzinnig bv bij NSAID's of Paracetamol tot eerder algemene aanbevelingen die erg vatbaar zijn voor interpretatie bv bij pijnmedicatie voor ouderen. Als eindbesluit worden er een reeks suggesties gegeven rond wat 'het rationeel voorschrijven van non-opioïde analgetica' inhoud. Deze zijn echter weinig overzichtelijk. Een duidelijk plan om de richtlijn toe te passen, te faciliteren of op te volgen ontbreekt. Er wordt opvolging gepland via Farmanet en steekproeven. Er wordt de nadruk gelegd op betere communicatie met belanghebbende instanties voor verspreiding en er worden adviezen op overheidsniveau gegeven om de aanbevelingen te faciliteren bv. aanpassing terugbetaling, voorschriftplichtigheid medicatie of een gezamenlijk medicatieplatform voor artsen en apothekers. Het kostenplaatje wordt enkele keren aangehaald, maar speelt een erg beperkte rol. Feedback vanuit de algemene populatie werd voordien via 1 publieksvertegenwoordiger. Daarnaast wordt het patiënt/cliëntperspectief rond pijnbeleving meegenomen a.d.h.v. de Sciensano gezondheidsenquête van 2018. De Amstar II vragenlijst bevestigt de sterke methodologische onderbouwing van de AGREE II vragenlijst maar legt bloot dat er vele meta-analyses in deze review zijn opgenomen, wat de resultaten kan vertekenen. Resultaten van klinisch heterogene studies worden namelijk vaak gecombineerd: bv. Studies met verschillende vormen van neuropathische pijn, verschillende studieduur, verschillende verwerking van ontbrekende waarden en een verschillende methodologische kwaliteit kunnen worden gepoold. Het kan misleidend zijn de conclusies dan te veralgemenen naar de volledige bevolking. Er werden geen statistische methoden toegepast op de meta-analyses voor de resultaten te combineren. Er werd ook niet gescreend voor publicatie-bias.

Toelichting NHG-richtlijn Pijn

Het objectief en de doelpopulatie zijn duidelijk beschreven, hoewel een verwacht voordeel van de richtlijn in de praktijk niet wordt vermeld. De richtlijn wordt opgesteld door een panel van niet-belanghebbende deskundigen en is specifiek opgesteld voor gebruik in de eerste lijn. Initieel gebeurde er een knelpuntanalyse in overleg met focusgroepen, patiëntenfederaties en beroepsorganisaties. Op basis hiervan werden uitgangsvragen opgesteld a.d.h.v. PICO's. Hierop volgde een literatuuronderzoek a.d.h.v. MESH termen, waarvan de resultaten overzichtelijk werden weergegeven in een PRISMA-stroomdiagram. De inclusie en exclusiecriteria werden duidelijk meegegeven. Hierna volgde een kwaliteitsanalyse a.d.h.v. de AMSTAR II vragenlijst. Enkel artikels die aan enkele minimale eisen voldeden (componenten PICO beschreven; PICO aansluitend bij uitgangsvraag; systematische search uitgevoerd; geïncludeerde artikelen beschreven; recente zoekdatum) werden gebruikt. De aanbevelingen werden via het GRADE systeem opgesteld. Daarbovenop werden ze overzichtelijk gepresenteerd in hun digitale richtlijn met vooraan de kernaanbevelingen en daaropvolgend subtitels. In deze subtitels vindt men steeds gemakkelijk een aanvullende paragraaf met achtergrond, uitgangsvraag (PICO), resultaten, conclusie, bewijskracht van aanbeveling en overwegingen. In dit laatste hoofdstuk worden de beperkingen van de gebruikte studies/analyses toegelicht. Er is echter geen algemene discussie waarbij de beperkingen van de richtlijn en zijn methodiek in het algemeen worden toegelicht. Er worden meerdere beleidsopties afzonderlijk afgewogen met elk hun eigen PICO. Er wordt bij hun aanbevelingen ook rekening gehouden met de balans tussen voordelen/winst en schade/bijwerkingen/risico's bij elk medicijn en elke doelgroep. Na het opstellen van hun aanbevelingen volgt een commentaarronde, waarbij diverse instanties de mogelijkheid hebben om feedback te geven voor publicatie. Daarna werd de standaard beoordeeld door 2 leden van de NHG-adviesraad standaarden. Een opvolgplan werd opgesteld met een geplande herziening in 2028. Wat toepassing van de richtlijn betreft, is er geen methode geïmplementeerd om de impact of opvolging van de richtlijn te monitoren buiten de nieuwe knelpuntanalyse in 2028. Er werd ook geen kostenanalyse uitgevoerd of rekening gehouden met de bijbehorende kosten voor de patiënt bij het opstellen van hun aanbevelingen. De richtlijn beschrijft zelf dat ze rekening houdt met belemmerende factoren voor implementatie adhv focusgroepen en de commentaarronde, maar de specifieke zaken waarmee rekening werd gehouden, werden niet beschreven. Ondanks deze limitaties ligt de focus van de richtlijn duidelijk op de praktische toepassing ervan met regelmatig verwijzingen naar externe hulpmiddelen zoals questionnaires, score-systemen of patiëntenrichtlijnen (thuisarts.nl). De AMSTAR II screening kaderde dat het niet dubbel uitvoeren van de literatuurselectie en de data-extractie een limitatie is van de studie. Hiernaast bevat deze richtlijn ook veel resultaten uit meta-analyses met hierdoor mogelijks vertekening van de resultaten. Risico op bias en heterogeniciteit van de populatie werd ook maar sporadisch beschreven door de onderzoekers. Wanneer heterogeniciteit werd beschreven, werd een verklaring niet gesuggereerd.

Bijlage 4

JBI criteria	Chee BRK	Zhan M	Hsu HJ
1.Were the two groups similar and recruited from the same population?	NO	YES	NO
2.Were the exposures assigned similarly to both exposed and unexposed groups?	NO	NO	YES
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	YES	YES	NO
4. Were confounding factors identified?	YES	YES	NO
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	YES	YES	NO
6. Were the participants free of the outcome at the start of the study?	YES	YES	YES
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	YES	YES	YES
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	NO	YES	YES
9. Was the follow up complete? If not, were reasons for loss to follow up described and explored?	NO	NO	NO
10. Were strategies to address incomplete follow up utilised?	NO	NO	NO
11. Was appropriate statistical analysis used?	YES	YES	YES

Tabel 4 Onderzoeksdoel 1 overzicht van de kwaliteitsanalyses: JBI

Toelichting Chee BRK et Al.

Na kwaliteitsanalyse beoordeel ik het artikel van Chee BRK et al. als beperkt betrouwbaar. Het betreft een retrospectieve cohortstudie waarin het optreden van AKI na gebruik van ketorolac wordt vergeleken bij patiënten met en zonder chronische nierinsufficiëntie (CNI). Er zijn echter belangrijke verschillen tussen de groepen. Zo hadden patiënten in de ketorolac-groep duidelijk een betere nierfunctie bij aanvang dan de controlegroep. Daarnaast bestonden er variaties in het postoperatieve beleid: pijnstilling werd samengesteld op basis van een combinatie van aspirine, NSAID's en opioïden, afhankelijk van contra-indicaties en de voorkeur van de chirurg. Deze heterogeniteit in behandeling beïnvloedt de vergelijkbaarheid van de populaties. Bovendien kregen patiënten in de ketorolacgroep vaker bijkomend postoperatief NSAID's (zoals celecoxib 200 mg 2x/dag of etoricoxib 90mg 1x per dag), wat een belangrijke confounder vormt in het risico op AKI. De studie probeerde hiervoor te corrigeren met propensity score matching (voor onder andere leeftijd, geslacht, BMI, ASA-score, diabetes en gebruik van NSAID's). Desondanks bleven er na matching nog steeds verschillen bestaan, met name in CNI-stadium en NSAID-gebruik. Ook de invloed van de chirurgische voorkeur mag niet onderschat worden: het is aannemelijk dat patiënten met een slechter cardiovasculair of renaal profiel minder vaak ketorolac kregen, wat tot selectie bias kan leiden. Daarnaast werd geen rekening gehouden met andere medicatie die het risico op AKI kan beïnvloeden, zoals ACE-inhibitoren of sartanen. Verschillen in gebruik of dosering hiervan tussen de groepen kunnen de resultaten vertekenen. De detectie van AKI gebeurde volgens de AKIN-classificatie (2007) op basis van creatininemeting na 72 uur. Dit is echter onvoldoende om alle gevallen van AKI te identificeren, aangezien laattijdig optredende AKI niet werd meegenomen. Bovendien werd noch de ernst van AKI, noch het herstel ervan geëvalueerd. Ten slotte includeerde de studie enkel gehospitaliseerde patiënten, waardoor de onderzoekspopulatie waarschijnlijk kwetsbaarder is en een hoger baseline risico op AKI heeft dan de algemene populatie. Hoewel de auteurs deze beperkingen erkennen, bleef de correctie beperkt tot propensity score matching. Er werd geen duidelijke strategie beschreven voor het omgaan met ontbrekende variabelen.

Toelichting Zhan et Al.

Ik beoordeel het artikel van Zhan et al. als voldoende kwaliteitsvol en betrouwbaar. Het betreft een prospectieve cohortstudie met als doel een veiligheidsanalyse uit te voeren van opioïden versus NSAID's bij patiënten met nierinsufficiëntie. Demografisch waren er geen grote verschillen tussen beide groepen, waaronder ook geen verschillen in nierfunctie tussen deelnemers in de opioïd- en NSAID-groep. Het enige verschil was de ongelijke verdeling in de prevalentie van hartfalen en DM tussen de therapiegroep en controlegroep. Tijdens elke jaarlijkse studievisite werd het medicatiegebruik systematisch bevraagd en gecontroleerd. Wanneer een NSAID of opioïd werd gebruikt, werd dit beschouwd als een blootstelling. Deelnemers die ooit een NSAID of opioïd hadden gebruikt, bleven echter gedurende de volledige studieperiode (6,8 jaar) in deze categorie ingedeeld. Dit kan aanleiding geven tot vertekening, aangezien medicatiegebruik in de praktijk vaak wijzigt. Daarnaast werd tramadol niet als opioïd geclassificeerd.Door de studieopzet was het niet mogelijk om de blootstelling gelijkmatig over de populatie te verdelen, wat resulteerde in een aanzienlijk grotere controlegroep in vergelijking met de groepen die NSAID's of opioïden gebruikten. Om recall bias te beperken, werd deelnemers gevraagd een lijst van hun medicatie of de medicatie zelf van de afgelopen 30 dagen mee te brengen. Hierbij werden naam, frequentie, dosis en toedieningsweg nauwkeurig gedocumenteerd. Er werden vier uitkomsten opgevolgd: (1) nierfalen met opstart van nierfunctievervangende therapie (RRT), (2) nierfalen met opstart van RRT gecombineerd met een reductie van ≥50% in eGFR, (3) mortaliteit en (4) het aantal hospitalisaties. Deze gegevens werden verzameld via ziekenhuisrapporten door het studiepersoneel, waarna correlatie-analyses werden uitgevoerd. Om de impact van potentiële ongemeten confounders op de associaties te evalueren, werden E-waarden berekend, inclusief bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast werd rekening gehouden met mogelijke confounding door andere geneesmiddelenklassen, met name anxiolytica en anti-epileptica. Enkel anti-epileptica bleken geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit, waarna hiervoor werd gecorrigeerd in de analyse. Deze correctie had geen significante invloed op de resultaten. Tot slot werd gebruikgemaakt van censurering wanneer één van de bovenstaande events zich voordeed. Ook bij loss to follow-up werd vanaf dat moment censurering toegepast.

Toelichting Hsu HJ

Ik beoordeel het artikel van Hsu HJ als van lage kwaliteit. Het betreft een prospectieve cohortstudie die zich richt op de associatie tussen chronische musculoskeletale pijn en de achteruitgang van de nierfunctie. NSAID-gebruik werd hierbij meegenomen als één van de determinanten in de analyse. De verschillende determinanten werden via interviews met de deelnemers verzameld, waarna de nierfunctie en eventuele complicaties, zoals overlijden en dialyse, gedurende zes jaar werden opgevolgd. Hoewel het NSAID-gebruik vergelijkbaar was tussen deelnemers met musculoskeletale pijn en de overige deelnemers, waren er aanzienlijke demografische verschillen tussen de groepen. Zo verschilden onder andere geslacht, prevalentie van diabetes mellitus, hyperurikemie en het stadium van nierinsufficiëntie, wat de resultaten potentieel kan vertekenen. De meetmethode op basis van zelfrapportage brengt niet alleen risico op recall bias met zich mee, maar is ook onnauwkeurig. NSAID-gebruik werd enkel als aanwezig beschouwd bij dagelijks of bijna dagelijks gebruik in de afgelopen 30 dagen, waardoor intermitterend gebruik (bijvoorbeeld gedurende één week) ten onrechte als afwezig kan worden gecategoriseerd. Bovendien werd het NSAID-gebruik enkel bij de start van de studie bevraagd. Tijdens de lange follow-upperiode is het dus onbekend of deelnemers al dan niet NSAID's gebruikten, terwijl net in deze periode de evolutie van de nierfunctie werd gemeten. Musculoskeletale pijn werd geëvalueerd aan de hand van de COPPCORD-vragenlijst, een screeningsinstrument voor reumatische aandoeningen. Hoewel deze vragenlijst focust op symptomen zoals pijn, stijfheid en zwelling, blijft het onduidelijk welke afkapwaarde werd gehanteerd om een positieve score te definiëren. De diagnose van musculoskeletale pijn werd nadien wel bevestigd door een reumatoloog. Een belangrijke beperking is dat opioïdgebruik, een relevante confounder in studies rond pijn bij oudere patiënten, niet werd gerapporteerd. Bovendien werden deze en andere mogelijke confounders niet erkend of gecorrigeerd in de discussie van hun studie. Wat de uitkomstmeting betreft, werd nagegaan of de nierfunctie stabiel was in de drie maanden voorafgaand aan inclusie. Tijdens de follow-up werd de nierfunctie consequent bepaald via de CKD-EPI-methode. Een daling van meer dan 50% ten opzichte van de baseline, de start van dialyse of overlijden werd beschouwd als progressie van nierinsufficiëntie. Echter werd hierbij niet vermeld hoe de 13 deelnemers die uitvielen (drop-outs) in de analyse werden verwerkt.

Bijlage 5

AGREE II	RIZIF consensus opioïde analgetica	NHG-richtlijn pijn	RACGP-richtlijn
D1: Onderwerp & doel	15/21 (71%)	19/21 (90%)	11/21 (52%)
Q1: Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.	SCORE 5	SCORE 5	SCORE 5
Q2: De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 3
Q3: De populatie waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.	SCORE 3	SCORE 7	SCORE 3
D2: Betrokkenheid van de belanghebbenden	19/21 (90%)	21/21 (100%)	18/21 (85%)
Q4: De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit alle relevante beroepsgroepen.	SCORE 6	SCORE 7	SCORE 6
Q5: Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/algemene bevolking), zijn nagegaan.	SCORE 4	SCORE 7	SCORE 5
Q6: De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 7
D3: Methodologie	47/56 (83%)	52/56 (92%)	22/56 (39%)
Q7**:** Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 2
Q8: De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 1
Q9: De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.	SCORE 6	SCORE 5	SCORE 1
Q10: De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven**.**	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 1
Q11: Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 7
Q12: Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.	SCORE 6	SCORE 6	SCORE 3
Q13:De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.	SCORE 6	SCORE 6	SCORE 6
Q14: Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.	SCORE 1	SCORE 7	SCORE 1
D4 Helderheid en presentatie	12/21 (57%)	21/21 (100%)	20/21 (95%)
Q15: De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	SCORE 5	SCORE 7	SCORE 7
Q16: De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.	SCORE 4	SCORE 7	SCORE 7

Q17: De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.	SCORE 3	SCORE 7	SCORE 6
D5 Toepassing	12/21 (57%)	12/21 (57%)	11/21 (52%)
Q18:De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn.	SCORE 1	SCORE 3	SCORE 1
Q19: De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.	SCORE 5	SCORE 6	SCORE 6
Q20: De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen.	SCORE 4	SCORE 1	SCORE 3
Q21: De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.	SCORE 2	SCORE 2	SCORE 1
D6 Onafhankelijkheid	12/14 (85%)	14/14 (100%)	13/14 (92%)
Q22: De opvattingen van de financierende instantie hebben geen invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.	SCORE 5	SCORE 7	SCORE 6
Q23**:** Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.	SCORE 7	SCORE 7	SCORE 7

AMSTAR II	**RIZIF consensus opioïde analgetica**	**NHG-richtlijn pijn**	**RACGP-richtlijn**
Q1: Did the research questions and inclusion criteria for the review include a PICO?	JA	JA	NEE
Q2: Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	JA	JA	NEE
Q3: Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	JA	JA	NEE
Q4: Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	JA	JA	NEE
Q5: Did the review authors perform study selection in duplicate?	JA	NEE	NEE
Q6: Did the review authors perform data extraction in duplicate?	JA	NEE	NEE
Q7: Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	JA	JA	NEE
Q8: Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	JA	JA	NEE

Q9: Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	JA	JA	NEE
Q10: Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NEE	NEE	NEE
Q11: If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	NEE	NEE	NEE
Q12: If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	JA	NEE	NEE
Q13: Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	JA	JA	NEE
Q14: Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	JA	NEE	NEE
Q15: If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NEE	NEE	NEE
Q16 Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	JA (no conflict of interest)	JA (no conflict of interest)	JA (no conflict of interest)

Toelichting Rizif consensus opioïde analgetica

De review is opgesteld volgens de consensusvergaderingsmethode. Hierbij organiseert het RIZIF een bijeenkomst waarin een onafhankelijke bibliografiegroep eerst de literatuurbevindingen presenteert, aangevuld met rapporten van onafhankelijke deskundigen. Vervolgens formuleert een jury van experten hierop de aanbevelingen. De consensusvergadering richt zich op de aanpak van chronische pijn in de eerste lijn met opioïde analgetica. Hoewel de richtlijn voornamelijk bedoeld is voor eerstelijnszorgverleners, is het algemene doel vrij breed en complex geformuleerd: het verbeteren van de samenwerking tussen voorschrijvers van analgetica en andere zorgverleners betrokken bij chronische pijnsyndromen. Ook de doelgroep blijft ruim gedefinieerd, zonder duidelijke afbakening van demografische kenmerken zoals leeftijd of geslacht. Ernstige comorbiditeiten worden uitgesloten, maar zonder specifieke definiëring, waardoor de kan besloten worden dat de studiepopulatie vooral de 'gezonde' populatie benadert. Voor specifieke subgroepen (zoals ouderen, zwangeren en patiënten met nier- of leverproblemen) baseert de bibliografiegroep zich deels op beperkte literatuur en deels op extrapolatie vanuit de algemene populatie, wat de betrouwbaarheid kan beïnvloeden.

Voor de algemene populatie zijn de uitgangsvragen duidelijk en gestructureerd uitgewerkt volgens het PICO-model. De gebruikte databanken en zoektermen worden expliciet vermeld, en de inclusie- en exclusiecriteria zijn uitgebreid beschreven voor studietype, populatie, interventie, vergelijking en uitkomst. Dit proces wordt visueel ondersteund met PRISMA-flowcharts. Daarnaast bevat de review per uitgangsvraag kritische reflecties van de bibliografiegroep, waarin

beperkingen en methodologische uitdagingen worden besproken. De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld met het GRADE-systeem. Op basis van deze analyse formuleerde de jury de uiteindelijke aanbevelingen, die via duidelijke subtitels gekoppeld zijn aan specifieke vergelijkingen en interventies. Toch gaat de overzichtelijkheid deels verloren door de complexe opbouw met drie afzonderlijke rapporten (bibliografiegroep, deskundigenpanel en jury). De aanbevelingen variëren van concreet en toepasbaar voor de algemene populatie tot eerder vaag en interpretatiegevoelig, bijvoorbeeld voor ouderen. In de conclusie worden verschillende suggesties gedaan rond 'rationeel voorschrijven', maar deze zijn weinig gestructureerd. Een duidelijk implementatie- of opvolgingsplan ontbreekt. Er wordt opvolging voorzien via Farmanet en steekproeven en er ligt nadruk op betere communicatie met betrokken instanties. Daarnaast worden beleidsaanbevelingen gedaan, zoals aanpassingen in terugbetaling, voorschriftplicht en de ontwikkeling van een gedeeld medicatieplatform voor artsen en apothekers. Kosten komen slechts beperkt aan bod. Het perspectief van de patiënt wordt beperkt meegenomen, onder meer via één publieksvertegenwoordiger en gegevens uit de Sciensano-gezondheidsenquête van 2018.De AMSTAR II-beoordeling bevestigt de sterke methodologische onderbouwing van de AGREE II, maar wijst op een belangrijk aandachtspunt: het frequent gebruik van meta-analyses. Hierbij worden vaak klinisch heterogene studies gecombineerd, bijvoorbeeld met verschillen in type neuropathische pijn, studieduur, omgang met uitval en ontbrekende data, en variaties in methodologische kwaliteit van RCT's. Dit kan leiden tot vertekende resultaten voor de volledige populatie. Bovendien werden geen geavanceerde statistische methoden toegepast om de resultaten van de meta-analyses te combineren en werd er niet gescreend op publicatiebias.

Toelichting NHG-richtlijn Pijn

Hierbij verwijs ik naar de bovenstaande kwaliteitsanalyse van bijlage 3.

Toelichting RACGP-richtlijn: "Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C1: Opioids"

Ik concludeer op basis van de kwaliteitsanalyse dat de "RACGP-richtlijn Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C" een beperkt betrouwbare richtlijn is. De review is opgebouwd volgens de Red Book-guidelines for preventive activities in general practice, ontwikkeld door de RACGP om Australische eerstelijnsartsen te ondersteunen met bondige en begrijpelijke aanbevelingen i.v.m. opioïden. Deze richtlijnen richten zich voornamelijk op de algemene, vaak asymptomatische en laagrisico-populatie, maar voorzien ook aangepaste adviezen voor specifieke risicogroepen om kwaliteitsvolle zorg te waarborgen. Zo worden er inderdaad aangepaste aanbevelingen gegeven voor verschillende subgroepen, zoals patiënten met nierinsufficiëntie. Het blijft echter onduidelijk op basis van welke criteria deze subgroepen geselecteerd zijn. Het doel en de verwachte meerwaarde van de richtlijn worden slechts summier beschreven, namelijk het verbeteren van de patiëntenzorg en het verminderen van huisartsgerelateerde ongewenste effecten van opioïdgebruik. Een belangrijke beperking is het gebrek aan een transparante en uitgebreide methodologie. Er wordt enkel vermeld dat gebruikgemaakt werd van bestaande richtlijnen en een systematische literatuursearch in PubMed en Medline, zonder specificatie van PICO-vragen of gebruikte MeSH-termen. Voor aanvullende informatie rond de opbouw van de richtlijn wordt verwezen naar de RACGP-website, maar daar is geen verdere methodologische onderbouwing terug te vinden. Dit geeft de richtlijn een methodologisch zwakke indruk.

Hoewel de inhoud thematisch gestructureerd rond de verschillende aspecten van het voorschrijven van opioïden, worden geen expliciete onderzoeksvragen geformuleerd volgens het PICO-principe. Daarnaast ontbreekt een overzicht van de selectieprocedure met inclusie en exclusiecriteria. Een beoordeling van de kwaliteit van de evidentie ontbreekt, inclusief risico op bias en interpretatie van meta-analyses. De manier waarop evidentie werd vertaald naar aanbevelingen is onduidelijk. Enkel een korte toelichting over hoe de aanbevelingen te interpreteren, wordt gegeven. De richtlijn is wel overzichtelijk opgebouwd: de kernaanbevelingen staan vooraan, gevolgd door thematisch gegroepeerde adviezen per doelgroep. De aanbevelingen zijn bondig en praktisch toepasbaar. Er wordt aandacht besteed aan de risico-batenafweging en de adviezen worden ondersteund door bronvermelding. Toch lijken de aanbevelingen eerder gebaseerd op expertinterpretatie dan op een transparante synthese van de literatuur. Naast opioïden worden ook andere behandelopties besproken, zoals NSAIDs, paracetamol en niet-farmacologische interventies. Er wordt regelmatig verwezen naar externe hulpmiddelen zoals vragenlijsten en scoresystemen, al zijn deze voornamelijk terug te vinden in de bijlagen. Positief is dat de richtlijn vaak praktische handvatten biedt voor toepassing in de eerste lijn. Tot slot wordt kort verwezen naar de mogelijke kostenbesparingen voor het Australische gezondheidssysteem en een vermindering van misbruik door het opvolgen van deze adviezen rond zorgvuldiger voorschrijven. Gezien de professionele band van enkele auteurs met het Australische gezondheidssysteem kan een zekere mate van invloed niet volledig worden uitgesloten, al zijn daar geen directe aanwijzingen voor. De richtlijn werd gecontroleerd door externe experts voor publicatie. Er waren twee consultatiemomenten waarbij belanghebbende organisaties (zoals patientenorganisaties) input konden geven aan de vorming van de richtlijn. Er is geen beleid uitgestippeld om het effect van de richtlijn op te volgen of wanneer dat er herziening moet plaatsvinden.

Bijlage 6

JBI criteria	Davani AB	Zhan M	Lee SY	You AS
1.Were the two groups similar and recruited from the same population?	NO	YES	YES	YES
2.Were the exposures assigned similarly to both exposed and unexposed groups?	NO	NO	NO	NO
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	YES	YES	YES	YES
4. Were confounding factors identified?	YES	YES	YES	YES
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	YES	YES	YES	YES
6. Were the participants free of the outcome at the start of the study?	YES	YES	YES	YES
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	YES	YES	YES	YES
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	NO	YES	YES	NO
9. Was the follow up complete? If not, were reasons for loss to follow up described and explored?	YES	NO	YES	NO
10. Were strategies to address incomplete follow up utilised?	YES	NO	YES	NO
11. Was appropriate statistical analysis used?	YES	YES	YES	YES

Toelichting Davani et Al.

Ik beoordeel het artikel van Davani et al. als beperkt betrouwbaar. Het betreft een retrospectieve cohortstudie waarin bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) de peri- en postoperatieve morfinedosis wordt gecorreleerd met het optreden van delirium op de tweede postoperatieve dag na heupchirurgie. Deze groep wordt vergeleken met patiënten zonder CNI. Er bestaan echter aanzienlijke verschillen tussen beide groepen. Patiënten met CNI waren gemiddeld ouder, hadden meer co-morbiditeiten (vooral cardiovasculaire aandoeningen) en een hogere ASA-score. Bovendien kregen zij over de verschillende tijdsintervallen lagere dosissen opioïden dan patiënten zonder CNI. CNI werd gedefinieerd op basis van een eGFR <60 ml/min, berekend met de CKD-EPI-formule aan de hand van een initiële meting op de spoedgevallendienst bij opname voor een heupfractuur. De verdeling van de ernst van de nierinsufficiëntie binnen de populatie werd echter niet beschreven. Daarnaast is een eGFR-bepaling op spoed vaak geen betrouwbare weerspiegeling van de werkelijke nierfunctie. De auteurs gebruikten een Pearson-correlatieanalyse om de initiële eGFR te vergelijken met een waarde van zes maanden vóór hospitalisatie om zo te bevestigen dat deze waarde de werkelijke egfr weerspiegelt. De Pearson coëfficiënt bedroeg 0.747 ($p<0.0001$), wat een sterk verband tussen de spoed egfr en de voorgaande egfr suggereert. Verder werden, naast dementie en algemene comorbiditeiten, geen andere belangrijke risicofactoren voor delirium meegenomen, zoals visus- en gehoorstoornissen, voedingstoestand, chronische aandoeningen en fragiliteit. Dit wijst op mogelijke residuele confounding in de resultaten. De opioïddosis werd uitgedrukt in morfine-equivalente dosissen per tijdsinterval (perioperatief, op de post-anesthesiezorgafdeling en op de eerste postoperatieve dag). Hoewel dit een objectieve maat is, houdt deze benadering geen rekening met verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek tussen opioïden, wat net bij oudere patiënten met CNI van groot belang is en de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden. Ook de meting van de uitkomstmaat (postoperatief delirium) kent beperkingen. Hoewel patiënten preoperatief werden gescreend met de CAM-schaal om bestaand delirium uit te sluiten, is een observatieperiode van slechts twee dagen onvoldoende om alle gevallen van postoperatief delirium te detecteren. Dit is des te relevanter omdat opioïden zich bij patiënten met CNI kunnen opstapelen. Het delirium werd wel vastgesteld met de CAM-schaal door een ervaren geriater, wat de diagnostische betrouwbaarheid ten goede komt. De datakwaliteit werd bewaakt door patiënten met incomplete gegevens uit te sluiten. In de multivariate analyse werd ook gecorrigeerd voor factoren die onafhankelijk geassocieerd waren met delirium, zoals leeftijd, ASA-score, dementie en verandering in eGFR tussen opname en de eerste postoperatieve dag. Desondanks leiden de opgesomde beperkingen tot een eerder zwakke bewijskracht.

Toelichting Zhan et Al.

Hierbij verwijs ik naar de bovenstaande kwaliteitsanalyse van bijlage 4.

Toelichting Lee et Al.

Ik beoordeel het artikel van Lee et al. als voldoende kwaliteitsvol. Het betreft een retrospectieve cohortstudie waarin, op basis van klinische gegevens en prescriptiedata, een correlatieanalyse werd uitgevoerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (stadia 3–5) en diabetes mellitus. Het mortaliteitsrisico werd gedurende een gemiddelde follow-up van 4,2 jaar geëvalueerd bij patiënten die opioïden gebruikten (meer dan 7 dagen per jaar) in vergelijking met patiënten zonder opioïdengebruik. Het gebruik van prescriptiedata brengt echter een risico op selectie-bias met zich mee. Zo werd de indicatie voor het gebruik van opioïden niet vastgesteld, noch kon men nagaan of de medicatie effectief werd ingenomen of dat het om intermitterend dan wel chronisch gebruik ging. Daarnaast is er bij dit soort studies naar mortaliteitsrisico altijd een belangrijk risico op confounding, aangezien de onderzochte variabele (opioïdengebruik) op zich al geassocieerd kan zijn met een slechtere gezondheidstoestand. Om dit te corrigeren, werden palliatieve patiënten vooraf geëxcludeerd en werd gekozen voor een drempel van meer dan 7 dagen opioïdengebruik per jaar in plaats van per week of maand. Verder werden de deelnemers via propensity score matching gematcht, zodat beide groepen vergelijkbaar waren op vlak van demografische kenmerken, comorbiditeiten en medicatiegebruik. De relatief lange follow-upperiode draagt bij aan een betrouwbare inschatting van het mortaliteitsrisico, zeker aangezien patiënten met onvoldoende follow-upgegevens werden uitgesloten. Tot slot werden Kaplan-Meier survivalanalyse en Cox proportional hazards regressiemodellen gebruikt, waarbij gecorrigeerd werd voor demografische factoren, levensstijlvariabelen, comorbiditeiten, medicatiegebruik en frailty. Hierdoor kunnen de resultaten als betrouwbaar worden beschouwd.

Toelichting You et Al.

Ik beoordeel het artikel van You et al. als voldoende kwaliteitsvol. Het gaat om een retrospectieve cohortstudie op basis van voorschrift- en ziekenhuisdata. In de studie werd een cohort van veteranen met chronische nierinsufficiëntie (CNI) gevolgd die tussen 2007 en 2014 dialyse ondergingen. De onderzoekers voerden een correlatieanalyse uit tussen enerzijds het gebruik en de frequentie van opioïdvoorschriften in het jaar vóór de start van dialyse, en anderzijds het mortaliteitsrisico na de start van dialyse. Er werden geen grote demografische verschillen gevonden tussen de groepen: patiënten die opioïde analgetica gebruikten, patiënten die niet-opioïde analgetica gebruikten en patiënten zonder analgetica verschilden niet significant in co-morbiditeiten, stadium van CNI of algemene demografie. De indeling van de groepen gebeurde op basis van voorschriftdata. Dit is een objectieve methode, maar er is toch risico voor bias. Een voorschrift weerspiegelt namelijk niet altijd of een patiënt het medicijn effectief heeft ingenomen, noch wat de exacte indicatie was. Bovendien kan het voorschrijven van opioïden een confounder zijn: het kan wijzen op een algemeen slechtere gezondheidstoestand, die op zich al samenhangt met een hoger mortaliteitsrisico. Het blijft dus de vraag of opioïden een oorzaak zijn van de verhoogde mortaliteit, of eerder een gevolg van een slechtere gezondheid. De studie probeert deze confounding op drie manieren te beperken. Ten eerste door gebruik te maken van labodata en co-morbiditeiten uitgebreid mee te nemen in de regressiemodellen. Ten tweede door sensitiviteitsanalyses uit te voeren, waarbij onder andere rekening werd gehouden met pijnscores, het verschil tussen ambulant en intramuraal gebruik van opioïden, en het onderscheid tussen kort- en langwerkende opioïden. Ten derde werden subgroep-analyses uitgevoerd voor klinisch relevante groepen, zoals patiënten met verschillende pre-dialyse nierfunctie en verschillende raciale achtergronden. Er zijn echter drie belangrijke beperkingen. Ten eerste werd de populatie van patiënten met een stabiele nierfunctie die opioïden gebruiken niet onderzocht; enkel patiënten die evolueerden naar dialyse werden geïncludeerd. Ten tweede worden patiënten die op korte termijn overlijden na opioïdgebruik niet gemeten, waardoor de resultaten vooral betrekking hebben op langetermijn-mortaliteit. Ten derde werden gegevens bij verlies aan follow-up gecensureerd, zonder dat hiervoor een verklaring werd gegeven.