

Methylprednisolon voor patiënten met vergevorderde kanker?

Achtergrond

Pijn bij kanker heeft verschillende oorzaken en de behandeling is complex¹. Door hun sterke anti-inflammatoire werking worden corticosteroiden soms aanzien als adjuvante analgetica² en in de palliatieve zorg worden ze frequent gebruikt als behandeling van kankergerelateerde pijn³, hoewel hun werkzaamheid voor deze indicatie weinig wetenschappelijk onderbouwd is⁴.

Samenvatting

Duiding

Julien Mathonet, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3221-8.

Bestudeerde populatie

- patiënten met kanker; minstens 18 jaar oud; gerekruteerd in 5 centra voor palliatieve zorg en oncologische poliklinieken in Noorwegen; gemiddelde pijn op een **numerieke ratingschaal** (NRS: schaal van 0 tot 10, resp. geen pijn tot ergst mogelijke pijn) van ≥ 4 en ≤ 8 gedurende de voorbije 24 uren; verwachte levensduur van minstens 4 weken; behandeld met opioïden voor matige tot ernstige kankergerelateerde pijn; zowel ambulante als gehospitaliseerde patiënten
- van de 592 gescreende patiënten werden er 50 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd van 64 jaar (SD 2 jaar); gemiddeld opioïdengebruik van 222 mg equivalent orale morfine; gemiddelde pijnscore op de NRS van resp. 4,76 en 4,36
- exclusiecriteria: NRS-score ≥ 8 in de voorbije 24 uren; gebruik van corticosteroiden tijdens de 4 voorbije weken; diabetes; gastroduodenaal ulcus; gebruik van NSAID; radiotherapie of systemische kankerbehandeling opgestart in de laatste 4 weken; ruggenmergcompressie; botchirurgie vereist; ernstige cognitieve verslechtering; verandering van opioïdengebruik tijdens de 48 uren vóór inclusie
- meeste patiënten in een vergevorderd kankerstadium met palliatieve zorg; bij 96% is de kanker gemetastaseerd; gemiddelde Karnofskyscore = 66 (score van 0 tot 100 voor performantie bij het uitvoeren van dagelijkse taken, waarbij een hogere score overeenkomt met een betere performantie); 26,5% van de patiënten kreeg een systemische behandeling (chemotherapie en/of hormonale therapie)
- meest voorkomende vormen van kanker: longkanker (23%), gastro-intestinale kanker (23%) en gynaecologische kanker (19%).

Onderzoekopzet

- multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde, **parallelgroepen** studie
- interventie: tweemaal per dag 16 mg methylprednisolon (n=26) versus tweemaal per dag placebo (n=23) gedurende 7 dagen
- telefonische opvolging door een studieverpleegkundige gedurende de 7 interventiedagen om de opvolging van het protocol te garanderen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde pijnintensiteit op dag 7 (op basis van de **Brief Pain Inventory**) tussen de methylprednisolongroep en de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ verandering in morfinegebruik in beide groepen van dag 0 tot dag 7 (absolute gemiddelde verschillen en relatieve verschillen in orale morfine-equivalenten); dagelijkse registratie van pijn-

Klinische vraag

Wat is het effect van methylprednisolon versus placebo op pijn, vermoeidheid en eetlust bij volwassenen met kanker die al een pijnbehandeling met opioïden krijgen?

intensiteit in rusttoestand (Edmonton Symptom Assessment System: NRS van 0 tot 10), gerapporteerd als **AUC**; verandering in vermoeidheid en eetlust tussen dag 0 en dag 7 (op basis van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30 (5), schaal van 0 tot 100, waarbij 100 overeenkomt met maximale vermoeidheid en maximaal verlies van eetlust); globale tevredenheid over de interventie op dag 7 (numerieke ratingschaal van 0 [geen voordeel] tot 10 [veel voordeel])

- ongewenste effecten op dag 7 via semigestructureerde interviews
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in gemiddelde pijnintensiteit op dag 7 (-0,08; 95% BI van -0,97 tot 1,13); gemiddelde pijnscore op dag 7 in de methylprednisolongroep = 3,60 (95% BI van 2,79 tot 4,41) en in de placebogroep = 3,68 (95% BI van 2,99 tot 4,37); na correctie voor verschillen tussen de 2 groepen in pijnintensiteit bij aanvang van de studie bleef het verschil niet significant
- secundaire uitkomstmaten : geen verschil tussen beide groepen in gebruik van opioïden (dezelfde stijging van het gebruik in beide groepen) en in pijnintensiteit bij rust; statistisch significante verbetering van de vermoeidheid in de methylprednisolongroep versus placebo; ten opzichte van de aanvangswaarde een verbetering van 17 punten (95% BI van -27 tot -6) in de methylprednisolongroep versus een niet-significante verslechtering van 3 punten (95% BI van -5 tot 11) in de placebogroep; statistisch significante verbetering van de eetlust in de methylprednisolongroep versus placebo; verbetering ten opzichte van de aanvangswaarde van 24 punten (95% BI van -38 tot -11) in de methylprednisolongroep versus een niet-significante verslechtering van 2 punten (95% BI van -8,1 tot 11,2) in de placebogroep; significant meer voldoening over de behandeling na 7 dagen in de methylprednisolongroep (NRS-score van 5,4; 95% BI van 4,05 tot 6,7) dan in de placebogroep (NRS-score van 2,0; 95% BI van 0,71 tot 3,29)
- ongewenste effecten: geen significante verschillen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat 32 mg methylprednisolon per dag geen supplementaire pijnstilling biedt aan patiënten met kanker die al behandeld worden met opioïden. De supplementaire behandeling met methylprednisolon verminderde wel de vermoeidheid, verbeterde de eetlust en verhoogde de patiënttevredenheid. Het klinische nut op lange termijn moet nog onderzocht worden.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT lijkt goed opgezet en de beschrijving is vrij helder (op basis van de 'Good Clinical Practice Guidelines'). De randomisatie gebeurde computergestuurd door personeel dat niet bij de studie betrokken was. Bij de randomisatie stratificeerden de auteurs volgens studiecentrum en in functie van pijn door botmetastasen. De **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing** zijn kort beschreven en lijken correct.

Om de klinisch relevante drempel van 1,5 (op een schaal van 0 tot 10) te halen voor het gemiddeld verschil in pijnintensiteit moesten de auteurs 22 patiënten includeren in beide onderzoeksgroepen.

Bij de selectie van de patiënten willen we enkele bemerkingen plaatsen. De rekruteringsperiode in de 5 centra heeft lang geduurd: uiteindelijk konden de auteurs na 4 jaar 50 van de 592 gescreende patiënten includeren. De lijst met exclusiecriteria was lang. Vanuit onderzoeksstandpunt lijkt deze procedure adequaat, maar we kunnen ons afvragen of de onderzoekspopulatie nog overeenkomt met de groep van ambulante kankerpatiënten in de laatste levensfase. 28% van de patiënten kon niet deelnemen omdat ze in de voorbije 4 weken een dosis corticosteroiden hadden gebruikt.

Door de korte studieduur is de studie-uitval gering (1 in elke groep).

De auteurs drukken de resultaten van de primaire uitkomstmaat 'pijnintensiteit' uit in gemiddeld verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen. Naast deze gemiddelde scores ware het ook interessant geweest om te weten hoeveel patiënten significant verbeterden.

Resultaten in perspectief

In deze RCT had methylprednisolon geen significant effect op de pijn na 7 dagen noch bij dagelijkse evaluatie, terwijl het gebruik van opioïden niet verschilde tussen beide groepen.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat 32 mg methylprednisolon per dag als adjuvans aan opioïden geen klinisch relevant effect heeft op pijn bij kankerpatiënten in de laatste levensfase. De resultaten zijn echter moeilijk extrapoleerbaar naar kankerpatiënten in de ambulante zorg. Op korte termijn kan deze aanpak wel een gunstig effect hebben op vermoeidheid en verlies van eetlust.

Voor de praktijk

De GAIN-richtlijn beveelt het gebruik van corticosteroiden als pijnstilling niet aan¹⁴. Behalve in zeer specifieke situaties is het niet aangewezen om corticosteroiden voor te schrijven als adjuvante pijnstilling bij kankerpatiënten^{14,15}. De hier besproken studie stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

Bij patiënten in de palliatieve zorg kunnen corticosteroiden overwogen worden voor een korte periode om vermoeidheid tegen te gaan en de eetlust te stimuleren. Er zijn echter geen gegevens bekend over de gevolgen bij langdurig gebruik. De evidentie beperkt zich tot de aanpak van specifieke oorzaken. Bij deze indicaties dient een behandeling met corticosteroiden nauwkeurig gepland en regelmatig geëvalueerd te worden. Al bij de start moet voorzien worden hoe de molecule zal afgebouwd worden¹⁶. De hier besproken studie stelt ook deze aanbeveling niet in vraag.

Vermoeidheid, eetlust en globale patiënttevredenheid, de secundaire uitkomstmaten, verbeterden wel significant. Wanneer er geen significant verschil is voor de primaire uitkomstmaat, hebben de secundaire uitkomstmaten alleen een 'hypothesevormende' waarde, zelfs als de resultaten statistisch significant zijn⁶. Verder wijst het betrouwbaarheidsinterval voor vermoeidheid op een verschil dat klinisch niet relevant is.

Met een dergelijke kleine steekproef was het niet mogelijk om subgroepanalyses uit te voeren, wat wel interessant zou geweest zijn gezien het mogelijke nut van corticosteroiden in zeer specifieke gevallen van kankergerelateerde pijn.

De auteurs stelden weinig ongewenste effecten vast. Ook andere studies bevestigen dat corticosteroiden bij deze populatie en bij een zo korte behandelingsduur weinig ongewenste effecten veroorzaken^{7,8}, maar wijzen erop dat de toxiciteit van corticosteroiden toeneemt bij accumulatie van de doses en bij een langere gebruiksduur^{9,10}.

De korte studieduur van 7 dagen vormt een probleem, en de auteurs wijzen hier zelf ook op. We moeten er rekening mee houden dat het effect pas later optreedt, samen met de ongewenste effecten.

Deze studie laat dus niet toe om uitspraken te doen over de plaats van corticosteroiden binnen de globale strategie voor pijnstilling bij patiënten met gevorderde kanker.

Andere studies

Recent zijn er weinig studies van goede methodologische kwaliteit gepubliceerd over het effect van corticosteroiden op kankergerelateerde pijn. De hier besproken studie is volgens de auteurs de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie.

In enkele studies van twijfelachtige methodologische kwaliteit had een corticosteroidenbehandeling een matig effect op pijn bij kankerpatiënten^{4,7}.

Goed opgezette studies toonden aan dat corticosteroiden een pijnstillend effect hebben in specifieke situaties zoals hoofdpijn bij hersentumoren¹¹ of pijn bij gemetastaseerde prostaatkanker¹².

Het effect van corticosteroiden op symptomen van kankergerelateerde vermoeidheid en verlies van eetlust is goed aangetoond^{8,13}, maar alleen over een korte periode.

Referenties zie website

Financiering van de studie Telemark Hospital Trust en South-Eastern Norway Regional Health Authority, overheidsinstellingen die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.