

Transmucosaal fentanyl versus oxycodon instant voor doorbraakpijn bij patiënten met chronische pijn

Duiding: J. Devulder, Pijnkliniek UZ Gent, vakgroep anesthesiologie Universiteit Gent

Referentie: Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112:693-702.

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van transmucosaal fentanyl versus oxycodon instant bij chronische pijnpatiënten met doorbraakpijn?

Achtergrond

Chronische pijnpatiënten kunnen doorbraakpijn ervaren ondanks een goede pijncontrole onder langwerkende opioïden. Doorbraakpijn kan geassocieerd zijn met belangrijk functieverlies en psychologisch lijden¹. Meestal is deze pijn van korte duur en bereikt ze een piek na 10 minuten. Daarom is een snel inwerkende orale pijnstiller wenselijk om deze vorm van pijn te bestrijden. Kortwerkende orale opioïden, zoals oxycodon, al of niet in combinatie met paracetamol, bereiken hun pijnstillend effect pas na 30 tot 60 minuten. Dat is te laat om de piek van de doorbraakpijn te neutraliseren. In deze studie wordt het effect en de veiligheid vergeleken van twee snelwerkende opioïden: getitreerd transmucosaal fentanyl versus getitreerd oxycodon instant.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen en niet-zwangere vrouwen tussen 18 en 80 jaar met chronische pijn (≥ 3 maanden) als gevolg van diabetische perifere neuropathie, postherpetische neuropathie, trauma fibromyalgie, artrose, rugpijn, nekpijn, complex regionaal pijn (CRP) syndroom, chronische pancreatitis of kanker; orale inname van meer dan 60 mg morfine per dag of een equipotente dosis transdermaal fentanyl, oraal oxycodon of hydromorfon of een stabiele dosis van een ander opioïd gedurende minstens 7 dagen; stabiele pijnscore ($\leq 6/10$) 24 uur voor inclusie; één tot vier episodes per dag van doorbraakpijn, die minder dan vier uur duurden en minstens gedeeltelijk reageerden op toediening van een bijkomend opioïd
- exclusiecriteria: oncontroleerbare of snel toenemende pijn verschillend van doorbraakpijn; allergie of andere contraïndicatie voor het nemen van deze preparaten; een middelenslaving hebben of gehad de laatste vijf jaar (alcohol, medicaties), psychiatrische patiënten, vrouwen die borstvoeding gaven of patiënten waarvan een heelkundige ingreep in de nabije toekomst verwacht werd
- 486 patiënten gescreend waarvan uiteindelijk 323 geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar waarvan 40% mannen.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, **dubbelplacebogecontroleerde**, gerandomiseerde, cross-over studie
- voorafgegaan door twee open label titratiefasen waarbij voor alle patiënten de optimale dosis (voldoende pijnreductie voor minstens twee op drie episodes van doorbraakpijn) van transmucosaal fentanyl (200, 400, 600 of 800 μg) en oxycodon instant (15, 30, 45 of 60 mg) gezocht werd
- behandeling van tien episodes van doorbraakpijn met transmucosaal fentanyl (en niet-actief oraal instant product) versus oraal oxycodon instant (en niet-actief transmucosaal product)
- op verschillende tijdstippen werd via een elektronisch dagboek de pijnintensiteit geëvalueerd op een elfpunten schaal van 0 (=geen pijn) tot 10 (=ergst mogelijke pijn) en de pijnvermindering op een vijfpunten schaal van 0 (=geen) tot 4 (volledige remissie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in pijnintensiteit vóór en 15 minuten na inname, gemeten met een elfpunten schaal
- secundaire uitkomstmaten: verschil in pijnintensiteit en pijnverlichting vanaf 5 tot 60 minuten na inname, respectievelijk gemeten met een elf- en een vijfpunten schaal
- veiligheid en ongewenste effecten
- **modified intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 15 minuten na inname was de pijnintensiteit significant meer gedaald met transmucosaal fentanyl dan met oraal oxycodon instant: 0,82 (SD 1,12) versus 0,6 (SD 0,88) of een verschil van 0,22 punten (95% BI van 0,18 tot 0,29; $p < 0,0001$)
- secundaire uitkomsten:
 - ~ significant meer daling van pijnintensiteit met transmucosaal fentanyl versus oraal oxycodon op alle tijdstippen vanaf 5 tot 60 minuten na inname
 - ~ significant meer pijnverlichting met transmucosaal fentanyl versus oraal oxycodon op alle tijdstippen vanaf 10 tot 60 minuten na inname
- ongewenste effecten: geen verschil tussen fentanyl en oxycodon, 51% van de patiënten had last van minstens één nevenwerking, 12% stopte de behandeling omwille van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Transmucosaal fentanyl resulteert in een snellere pijnstilling en wordt goed verdragen in vergelijking met oraal oxycodon instant voor de behandeling van doorbraakpijn bij opioïd tolerante patiënten.

Financiering van de studie: Cephalon, de firma die transmucosaal fentanyl op de markt brengt.

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur heeft belangen bij een andere firma; de tweede auteur heeft geen belangenconflicten en de derde en de laatste auteur werken voor Cephalon.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is van goede methodologische kwaliteit. Volgens de powerberekening zijn er voldoende patiënten geïncludeerd. Beide producten werden bij alle patiënten op een gerandomiseerde manier getitreerd tot de optimale dosis. De randomisatie en de blinding van de dubbelblinde fase verliepen correct. De gebruikte meetinstrumenten en de interpretatie van de klinische relevantie zijn voldoende onderbouwd.

Toch zijn er een aantal minpunten te vermelden: bij het nakijken van de studiepoulatie treft men voornamelijk patiënten aan met problemen van het bewegingsstelsel (rugpijn, nekpijn, fibromyalgie, traumapijn en CRP-syndroom); neuropathische pijn was ondervetegenwoordigd (3%) en er was slechts één patiënt met kankerpijn, die bovendien niet in de analyse was opgenomen. De gemiddelde pijnscore bedroeg 5,1 (SD 1,1) tijdens de voorbije 24 uur, wat er toch kan op wijzen dat bij de meeste patiënten de pijn onvoldoende onder controle was. Als gevolg van de titratiefase werd reeds van bij het begin een populatie geselecteerd die goed reageerde op de studiemedicatie. Bij 56 (17%) geïncludeerde patiënten in de dubbelblinde studie was de dosis van de studiemedicatie niet op een correcte manier getitreerd. Een sensitiviteitsanalyse met inclusie van deze groep toonde echter geen effect aan op het resultaat. Voor de werkzaamheidsanalyse includeerde men alleen patiënten met minstens één episode van doorbraakpijn, behandeld met fentanyl of oxycodon. Voor de ongewenste effecten daarentegen werden alle patiënten (ook de gescreende) in de analyse opgenomen. Het nut van oxycodon instant vergeleken met orale morfine is niet bewezen voor de indicatie doorbraakpijn². Een vergelijking tussen transmucosaal fentanyl en orale morfine (minder duur) waarvan de werking in deze indicatie wel is onderzocht zou veel leerrijker geweest zijn.

Interpretatie van de resultaten

Doorbraakpijn wordt beschreven als een korte pijnopstoot die zijn piekintensiteit bereikt na tien minuten en niet langer duurt dan vier uur. Drie vormen van doorbraakpijn zijn bekend: incident pijn, idiopathische pijn en einde dosis pijn³. Bij gecontroleerde chronische pijn treedt voornamelijk incident pijn op, vaak als gevolg van een activiteit of een beweging. Ze treedt zeer vlug op en duurt meestal slechts een half uur. Idiopathische pijn houdt meestal iets langer aan en de oorsprong is onbekend. Bij einde dosis pijn is de patiënt zo tolerant geworden aan de toegediende opioïden dat er een pijnopstoot komt geruime tijd voor het geplande toedieningstijdstip van het opioïd. Hier bestaat de behandeling uit een hogere dagdosis of een verkorting van de gebruikintervallen. De patiëntenpopulatie uit de hoger beschreven studie lijkt voornamelijk incident pijn te hebben alhoewel dit niet gespecificeerd is.

Uit de titratiefase bleek dat er een verband was tussen de optimale dosis transmucosaal fentanyl en de optimale dosis oraal oxycodon instant. Het pijnstillende effect van 200 µg transmucosaal fentanyl kwam overeen met 15 mg oraal oxycodon instant. Daarentegen was er geen verband tussen de basismedicatie en de getitreerde dosis oxycodon en fentanyl. Dit pleit ervoor dat men adjuvante pijnmedicatie eveneens moet titreren volgens de noodzaak van de patiënt. De auteurs vonden tussen beide producten een significant verschil van 0,22 punten op een schaal van 0 tot 10 voor de daling in pijnintensiteit 15 minuten na inname. We kunnen ons de vraag stellen of dit verschil klinisch relevant is. Uit een enquête na de studie bleek echter wel dat

de patiënten transmucosaal fentanyl statistisch significant beter apprecieerden dan oraal oxycodon instant. Er werden slechts 3 522 periodes bestudeerd gedurende een gemiddelde periode van 15,9 dagen. Uit deze studie kunnen we dan ook niet afleiden wat er op langere termijn zal gebeuren met de pijnintensiteit, het aantal episoden van doorbraakpijn en het gedrag (zoals gewenning) van de patiënt. Een Cochrane analyse over doorbraakpijn bij kankerpatiënten besloot dat men met oraal transmucosaal fentanyl lagere pijnintensiteit scores en betere pijnstillingsscores bereikte dan met placebo (1 studie) en morfine (1 studie met 75 patiënten)⁴.

Ongewenste effecten

Van de 320 patiënten die de studiemedicatie kregen rapporteerden 162 patiënten minstens één ongewenst effect. De ongewenste effecten waren typisch voor opiaten. Nausea kwam het frequentst voor. De ongewenste effecten traden voornamelijk op tijdens de titratiefase. Desondanks stopten toch nog 39 patiënten de studie wegens ongewenste effecten, 33 tijdens de titratiefase en 3 tijdens de dubbelblinde fase.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat transmucosaal fentanyl de doorbraakpijn beter onderdrukt dan oraal oxycodon instant bij een geselecteerde groep chronische pijnpatiënten met problematiek van voornamelijk het bewegingsapparaat, en die vooraf goed reageerden op de te onderzoeken behandelingen. Het verschil in effect tussen beide preparaten is echter klinisch beperkt relevant.

Voor de praktijk

De SIGN-richtlijn over de aanpak van doorbraakpijn bij chronische pijnpatiënten met kanker beveelt aan om doorbraakpijn op een correcte manier te diagnosticeren en te behandelen met een snelwerkend opiaat. Deze richtlijn spreekt zich niet uit over een verschil in werkzaamheid tussen verschillende producten⁵. In deze studie bleek transmucosaal fentanyl meer en sneller pijnverlichting te geven dan oraal oxycodon instant, maar de verschillen waren klinisch weinig relevant. Alhoewel er in vergelijking met oxycodon tienmaal méér nausea voorkwam, stopten niet méér patiënten met transmucosaal fentanyl omwille van ongewenste effecten. In tegenstelling tot oxycodon instant is transmucosaal fentanyl nog niet op de markt in België.

Referenties

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
2. Oxycodone, forme à libération immédiate : pas plus d'utilité démontrée que pour la forme LP. *Rev Prescr* 2005;25:9-1 à 9-3 (site web).
3. McCarberg B. The treatment of breakthrough pain. *Pain Medicine* 2007;8(Suppl1):S8-13.
4. Zepetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. November 2008.