

# Nut van orale of transdermale toediening van opioïden voor de behandeling van knie- of heupartrose?

## Referentie

da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 9.

## Duiding

Michel De Jonghe en Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van opioïden via orale of transdermale weg voor de vermindering van pijn of voor functieverbetering bij patiënten met artrose van knie en/of heup en welke zijn de ongewenste effecten en de risico's van afhankelijkheid?

## Achtergrond

Artrose is de meest frequente gewrichtsaandoening en is bij ouderen een belangrijke oorzaak van pijn, functionele beperkingen en verlies van autonomie. De medicamenteuze aanpak bestaat vooral uit pijnstillers en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (1,2). Paracetamol blijkt echter vaak niet voldoende werkzaam bij ernstige pijn of op lange termijn en het langdurige gebruik van NSAID's kan aanleiding geven tot soms ernstige ongewenste effecten. Opioïden kunnen een alternatief zijn, maar de evidentie over de werkzaamheid en de veiligheid voor pijn die niet door kanker veroorzaakt wordt, is tegenstrijdig. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration is een update van de review die verscheen in 2009.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE en CINAHL tot 28 juli 2008; voor de update: CENTRAL, MEDLINE en EMBASE tot 15 augustus 2012
- manuele zoektocht in referentielijsten van de gevonden artikels, verslagen van congressen; contact met experts en auteurs
- verschillende registers van klinische studies voor het opsporen van lopende studies
- laatste update van de zoektocht: 20 september 2012.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde**, gecontroleerde studies die orale of transdermale opioïden vergeleken met placebo of geen interventie; minstens 75% van de deelnemers met klinisch of radiologisch bevestigde knie- of heupartrose
- exclusiecriteria: studies die het effect evalueerden van tramadol, studies die alleen patiënten includeerden met inflammatoire artritis zoals reumatoïde artritis
- in vergelijking met de vorige versie van de review konden de auteurs 12 RCT's toevoegen wat het totaal op 22 RCT's bracht met 8 275 patiënten: 22 vergelijkingen voor de orale toediening (10 studies met oxycodon, 4 met tapentadol, 3 met codeïne, 2 met morfine, 2 met oxymorfon)

en 1 met hydromorfon) en 5 vergelijkingen voor de transdermale toediening (4 studies met buprenorfine en 1 met fentanyl)

- geen taalrestrictie.

#### Bestudeerde populatie

- gemiddeld 344 patiënten per studie
- analyse van knie- of heuppijn: 5 180 patiënten in de experimentele versus 3 095 in de controlegroep
- analyse van functionele capaciteiten: 2 124 patiënten in de experimentele versus 1 429 in de controlegroep
- geen patiëntkenmerken vermeld
- gemiddelde follow-up van 4 weken (range van 3 dagen tot 6 maanden)
- gemiddelde dagdosis opioïden: equivalent aan 59 mg morfine (range van 13 tot 160 mg).

#### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - pijn (22 RCT's), evaluatie op basis van een **visueel analoge schaal** (VAS) van 10 cm
  - functionele capaciteit (12 RCT's), evaluatie op basis van een WOMAC-schaal (Western Ontario and Mc Master Universities Arthritis index) van 0 tot 10 punten
  - resultaten uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD)
- secundaire uitkomstmaten:
  - aantal patiënten met ongewenste effecten (21 RCT's)
  - risico van studie-uitval omwille van ongewenste effecten (3 RCT's)
  - risico van ernstige ongewenste effecten (hospitalisatie, langdurige hospitalisatie, blijvende of belangrijke beperkingen, congenitale of aangeboren afwijkingen, levensbedreigende gebeurtenissen of sterfte)
  - aantal patiënten met symptomen van afhankelijkheid aan opioïden (craving of fysieke ontwenningsverschijnselen) (3 RCT's)
- **intention to treat**-analyse, metaregressie-analyses, heterogeniteit volgens **I<sup>2</sup> van Higgins**, analyses volgens het random effects model in het geval van heterogeniteit.

#### Resultaten

- primaire uitkomstmaten: evaluatie van pijn (VAS) en functionele capaciteit (WOMAC): opioïden versus placebo of geen behandeling: *zie tabel*, geen verschillen naargelang de aandoening (knie of heup)

	Pijn SMD* (95% BI)	Functionele capaciteit SMD* (95% BI)
Alle opioïden	-0,28 (-0,35 tot -0,20), verschil van 0,7 cm in pijnscore op VAS-schaal in het voordeel van opioïden	-0,26 (-0,35 tot -0,17)
Codeïne oraal	-0,51 (-1,01 tot -0,01)	-0,42 (-0,74 tot -0,10)
Oxycodon oraal	-0,31 (-0,47 tot -0,15)	-0,30 (-0,58 tot -0,01)
Oxymorfon oraal	-0,39 (-0,58 tot -0,21)	-0,38 (-0,56 tot -0,19)
Tapentadol oraal	-0,31 (-0,46 tot -0,16)	niet significant
Morfine oraal	-0,25 (-0,42 tot -0,09)	-0,20 (-0,38 tot -0,02)
Buprenorfine transdermaal	-0,19 (-0,3 tot -0,09)	-0,23 (-0,40 tot -0,05)
Fentanyl transdermaal	-0,22 (-0,42 tot -0,03)	-0,28 (-0,48 tot -0,09)
Hydromorfon oraal	niet significant	niet significant

\* SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil

- secundaire uitkomstmaten:
  - aantal patiënten met ongewenste effecten: 2 490 op 3 222 patiënten in de interventiegroepen versus 891 op 1 676 patiënten in de controlegroepen: RR 1,49; 95% BI van 1,35 tot 1,63; NNH=14
  - risico van studie-uitval omwille van ongewenste effecten: RR 3,76; 95% BI van 2,93 tot 4,82; NNH=21
  - risico van ernstige ongewenste effecten: RR 3,35; 95% BI van 0,83 tot 13,56
  - aantal patiënten met symptomen van opioïdafhankelijkheid: 25 op 397 patiënten in de opioïdgroepen versus 5 op 255 in de controlegroepen (OR 2,76; 95% BI van 2,02 tot 3,77).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het geringe gemiddelde verschil in het voordeel van opioïden (tramadol is hier niet onderzocht) op pijnintensiteit en functionele capaciteit bij patiënten met knie- en heupartrose niet opweegt tegen het verhoogde risico van ongewenste effecten. Voor pijn is de klinische relevantie van de resultaten twijfelachtig omdat het minimale klinisch relevante verschil van 0,37 gestandaardiseerd gemiddeld verschil (dat overeenkomt met een verschil van 0,9 cm op een VAS-schaal van 10 cm) zich niet binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval bevindt.

### **Financiering van de studie**

Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland; Swiss National Science Foundation, Switzerland; Marie Curie Intra-European Fellowship.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Twee auteurs selecteerden de studies op basis van titels en abstracts en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar volgens een vooraf vastgelegd stramien. Bij tegenstrijdigheden kwamen ze onderling tot consensus. Het stroomdiagram van de meta-analyse is goed leesbaar. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit van de studies en vooral de risico's van bias bij de randomisatieprocedure. De **geheimhouding van de toewijzing** en de blinding zijn goed beschreven. Voor het toekennen van het niveau van bewijskracht baseerden ze zich op de GRADE-aanbevelingen (3). De auteurs geven duidelijk de uitkomstmaten aan. De meetinstrumenten (VAS, WOMAC) zijn vooraf vastgelegd, gevalideerd en als in- of exclusiecriteria gebruikt. De auteurs richtten zich op de klinische werkzaamheid en de klinische relevantie van de resultaten met vooraf vastgelegde criteria. De eindanalyse gebeurde volgens het intention to treat-principe. Ook de berekening van de aan morfine equivalente doses van de verschillende moleculen is vermeld.

### **Resultaten in perspectief**

De klinische vraag is belangrijk zowel voor de arts als voor de patiënt. Artrose is de meest frequente gewrichtsaandoening met een negatieve impact op functionele capaciteit (bij 80% van de patiënten) en op autonomie (25% van de patiënten heeft het moeilijk met dagelijkse activiteiten) en is een belangrijke bron van pijn (4). Op wereldschaal 9,6% van de mannen en 18% van de vrouwen ouder dan 60 jaar last van artrose (4). Uitkomstmaten zoals pijn en functionele capaciteiten zijn dus klinisch relevant. De VAS- en de WOMAC-schalen zijn gevalideerd voor de evaluatie van beide uitkomstmaten. Het minimale klinisch relevante verschil definieerden ze als een SMD van -0,20 (0,5 cm op een 10 cm-VAS-schaal) wat overeenkomt met een klein klinisch verschil tussen interventie en controle. -0,50 (1,25 cm op een 10 cm-VAS-schaal) wijst op een matig verschil en -0,80 (2 cm op een 10 cm-VAS-schaal) op een groot verschil. Ook voor de WOMAC-schaal werd het klinisch relevante verschil vooraf vastgelegd. Bijna alle resultaten zijn statistisch significant, maar, zoals de auteurs benadrukken, is de klinische relevantie van de verschillen voor pijn en functionaliteit quasi nihil, behalve eventueel voor oxymorfon dat in België niet beschikbaar is. Bovendien treden frequent ongewenste effecten op en verdrievoudigt de kans op afhankelijkheid aan opioïden.

De klinische vraag is relevant, maar de auteurs vergelijken de weinig krachtige opioïden niet met paracetamol en dat is net wat artsen interesseert. We weten dus niet of deze moleculen meer effect hebben bij patiënten die niet meer reageren op paracetamol in vergelijking met patiënten die wel nog reageren op paracetamol. We weten evenmin of sommige subgroepen van patiënten al dan niet goed reageren op deze behandelingen.

### **Ongewenste effecten en medicamenteuze interacties**

Alle weinig krachtige opioïden veroorzaken dezelfde ongewenste effecten als morfine en de ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk. De individuele farmacologische eigenschappen en de invloed van genetische kenmerken van de patiënt op het vlak van de cytochroom P450-iso-enzymen (CYP2D6 of CYP3A4) maken de effecten moeilijk voorspelbaar en verklaren de ongewenste effecten, met inbegrip van de risico's van ernstige overdosering. Ze stellen de patiënt ook bloot aan het risico van medicamenteuze interacties wat een herevaluatie vereist van de baten/risicoverhouding bij de introductie of het stopzetten van een ander geneesmiddel (5,6).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat orale en transdermale opioïden (behalve tramadol dat niet opgenomen was in deze analyse) in vergelijking met placebo of geen behandeling geen klinisch relevant effect hebben op pijn en functionele capaciteiten bij patiënten met artrose van knie of heup. Het risico van ongewenste effecten en van opioïdafankelijkheid neemt echter toe.

## **Voor de praktijk**

Er bestaat geen curatieve behandeling voor artrose. Geen enkele therapeutische aanpak heeft een meerwaarde boven een andere voor de behandeling van pijn en de vermindering van functionele capaciteiten, wat niet verhindert om een aangepaste behandeling aan te bevelen. NICE beveelt een evaluatie aan van de invloed van artrose op het volledige leven van de patiënt, met inbegrip van de eventuele co-morbiditeit (2). De richtlijn stelt voor om de patiënt volledig en persoonsgericht te informeren over de aandoening en uit te leggen dat zelfzorg een noodzakelijk element is van de behandeling. Als hoeksteen van de aanpak raadt NICE spierversterkende oefeningen en aërobe fitness aan, gewichtsvermindering indien aangewezen, mogelijk in combinatie met warmte- of koudeapplicatie. De medicamenteuze aanpak bestaat volgens NICE uit paracetamol (maximaal 4 gram per dag) omwille van de werkzaamheid en het geringe risico van ongewenste effecten met de aanbevolen dosis. Indien nodig kan een oraal of lokaal NSAID toegevoegd worden of paracetamol vervangen. Opioïden zijn slechts aanbevolen wanneer de conventionele aanpak faalt of onvoldoende resultaat geeft. Deze aanpak moet per patiënt bekeken worden en vereist volledige informatieverstrekking aan de patiënt. Aan deze aanbevelingen zouden we kunnen toevoegen dat het nodig is om de patiënt regelmatig op te volgen om de doelstellingen te evalueren en om de behandeling aan te passen aan de noden van de patiënt.

### **Referenties**

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.
2. Osteoarthritis: care and management. NICE clinical guideline (CG177) 2014. Url. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177>; website geraadpleegd op 04/09/2015.
3. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. GRADE working group. Url. <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>; website geraadpleegd op 29/08/2015.
4. Musculoskeletal conditions affect millions. WHO 27.10.2003. Url. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases>; site geraadpleegd op 29/08/2015.
5. Narcotische analgetica. Plaatsbepaling. BCFI. Url. [http://www.bcfi.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG\\_H.cfm](http://www.bcfi.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_H.cfm); website geraadpleegd op 12/01/2016).
6. Prescrire Rédaction. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. *Rev Prescrire* 2015;35:831-8.