

Oxycodon voor kankerpijn bij volwassenen

Referentie

Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 2.

Duiding

Jacques Devulder, Pijnkliniek Universitair Ziekenhuis Gent, Vakgroep Anesthesiologie Universiteit Gent

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de tolerantie van oxycodon in vergelijking met placebo of andere behandelingen bij volwassenen met matige tot ernstige kankerpijn?

Achtergrond

In 1986 werd door de Wereldgezondheidsorganisatie morfine als eerste keuze sterk werkend opioïd in de stapsgewijze behandeling van matige tot ernstige kankerpijn aangeraden (1). Daaropvolgende observationele studies suggereerden dat deze aanpak bij 73% van de patiënten tot voldoende pijnstilling kan leiden (2). Als gevolg van een andere farmacokinetiek kan de effectiviteit en de tolerantie tussen morfine en oxycodon verschillen, waardoor sommige bronnen suggereren om oxycodon in plaats van morfine als eerste keuze sterk opioïd bij matige tot sterke kankerpijn aan te bevelen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE en MEDLINE In-Process, EMBASE, Science Citation Index, Conference proceedings Citation Index, BIOSIS, PsycINFO en Pubmed; tot maart 2014
- literatuurlijsten en auteurs van gevonden studies, Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- geen restricties op het vlak van taal, datum en vorm van publicatie.

Geselecteerde studies

- 17 gerandomiseerde gecontroleerde (waarvan 7 met parallelle groepen en 10 cross-over) studies die oxycodon (in om het even welke dosis, bereiding of toedieningsvorm) vergeleken met placebo of andere actieve medicatie (morfine, hydromorfon, oxymorfon, tapentadol, codeïne in om het even welke dosis, bereiding of toedieningsvorm) voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen; studieduur varieerde van een eenmalige toediening tot toediening gedurende één jaar
- exclusie van studies over de aanpak van doorbraakpijn en van studies die oxycodon in combinatie met andere medicatie (naloxon of paracetamol) vergeleken met oxycodon alleen of placebo.

Bestudeerde populatie

- 1 390 volwassenen met kankerpijn, ouder dan 18 jaar met een gemiddelde of mediane leeftijd van 45 tot 69 jaar, bijna evenveel mannen als vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnintensiteit en pijnverlichting, op een transparante manier door de patiënt gerapporteerd
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, levenskwaliteit, patiëntvoorkeur.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling (SMD 0,1 met 95% BI van -0,06 tot 0,26; $I^2=35%$; N=3 studies)
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling (SMD=0,14 met 95% BI van -0,04 tot 0,32; $I^2=38%$; N=5 studies)
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling enerzijds en hydromorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie), oxymorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie) en tapentadol met vertraagde vrijstelling (N=1 studie) anderzijds
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in ongewenste effecten en patiëntvoorkeur tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling (N=3 studies); één studie toonde wel significant minder ongewenste effecten met oxycodon met vertraagde vrijstelling
 - geen verschil in ongewenste effecten (N=4 studies), patiëntvoorkeur (N=4 studies) en levenskwaliteit (N=1 studie) tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling; in twee studies zag men wel significant meer braken met morfine en in één studie zag men significant meer constipatie met oxycodon
 - geen verschil in ongewenste effecten (behalve meer duizeligheid) en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en hydromorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie)
 - geen verschil in ongewenste effecten, levenskwaliteit en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en oxymorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie)
 - geen verschil in ongewenste effecten tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en tapentadol met vertraagde vrijstelling (N=1 studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review suggereert dat er geen verschil is in de mate van pijnverlichting en het voorkomen van ongewenste effecten tussen oxycodon en andere sterke opioïden, waaronder morfine, dat als gouden standaard sterk opioïd beschouwd wordt. Dit besluit is volgens hen in overeenstemming met dat van andere recente reviews en suggereert dat ondanks het lage evidentieniveau, het onwaarschijnlijk is dat grotere vergelijkende studies van oxycodon versus morfine zullen volgen omwille van de afwezigheid van grote verschillen in de huidige analyse. Dat betekent dat men voor klinische doeleinden zowel oxycodon als morfine als eerstelijns oraal opioïd kan gebruiken voor de verlichting van kankerpijn.

Financiering van de studie

Het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) steunt het National Collaboration Center for Cancer (NCC-C) dat de aanzet gaf tot deze review.

Belangenconflicten van de auteurs

Voor geen enkele auteur zijn er belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is correct uitgevoerd. Telkens stonden twee auteurs onafhankelijk van elkaar in voor de selectie van de studies, de extractie van de studiegegevens en de analyse van de methodologische kwaliteit volgens de Cochrane methodologie (4) van de geïnccludeerde studies. Slechts voor twee studies kon men op basis van volledige rapportering besluiten dat zowel randomisering als concealment of allocation correct waren uitgevoerd. Vandaar dat voor de meeste studies **allocation bias** niet uitgesloten is. In meer dan de helft (11 van de 17) van de studies kon men de patiënten op een correcte manier blinderen waardoor zowel de kans op **performance bias** als op **detection bias** (pijnintensiteit en ongewenste effecten door de patiënt gerapporteerd!) laag was. Een verhoogde kans op **attrition bias** was dan wel weer mogelijk omdat de globale studie-uitval ongeveer 20% bedroeg voor de uitkomstmaat effectiviteit en 15% voor de uitkomstmaat ongewenste effecten. Slechts in drie studies werd zowel voor effectiviteit als voor veiligheid een intention to treat-analyse uitgevoerd. Door het kleine aantal studies waren sensitiviteitsanalyses op basis van studiedesign en studiekwaliteit niet mogelijk. Omdat er voor elke uitkomstmaat slechts weinig patiënten beschikbaar waren, kon men geen subgroepanalyses op basis van dosis, titratieschema, samenstelling, toediening, studieduur, patiëntkarakteristieken uitvoeren.

Interpretatie van de resultaten

Om het verschil in effectiviteit en veiligheid tussen verschillende vormen van oxycodon en tussen oxycodon en andere sterke opioïden te analyseren kon men de gegevens van respectievelijk slechts 1 110 en 1 170 patiënten gebruiken.

Men vond geen verschil in pijnintensiteit tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling. Hierbij moeten we wel opmerken dat kortwerkend oxycodon slechts om de 6 uur in plaats van om de aanbevolen 4 uur (5) toegediend werd.

Evenmin kon men een verschil in pijnintensiteit, aantal ongewenste effecten en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling vaststellen. Omdat in deze meta-analyse slechts 300 kankerpatiënten waren opgenomen, is de graad van evidentie echter zeer beperkt. Bovendien rapporteerde slechts één studie over levenskwaliteit. De onderzoekers pleiten daarom voor meer studies met een uitkomstmaat die goede pijncontrole combineert met een aanvaardbaar aantal ongewenste effecten. Op basis van de huidige analyse lijkt het echter onwaarschijnlijk dat oxycodon superieur of inferieur is aan morfine om kankerpijn te bestrijden. Deze conclusie ligt in lijn met deze van een systematische review die ook observationele studies includeerde (6) en met deze van een meta-analyse die cross-overstudies uitsloot, maar wel ook studies over chronische niet-kankerpijn includeerde (7).

Besluit van Minerva

Deze review van de Cochrane Collaboration toont aan dat er evidentie van zeer lage kwaliteit bestaat die aantoont dat er geen verschil is in pijnvermindering en voorkomen van ongewenste effecten tussen oxycodon en andere sterk-werkende opioïden om kankerpijn bij volwassenen te bestrijden.

Voor de praktijk

Bij patiënten met kankerpijn moet de WGO-pijnladder gevolgd worden (zeer laag niveau van bewijskracht; sterke aanbeveling) (1). Wanneer sterk-werkende opioïden nodig zijn voor de behandeling van matige tot ernstige kankerpijn, is orale morfine de eerste keuze (zeer laag niveau van bewijskracht; sterke aanbeveling) (1). De huidige evidentie toont aan dat de werkzaamheid van orale morfine goed vergelijkbaar is met deze van andere beschikbare sterk-werkende opioïden zoals oxycodon wanneer titratie tot effect wordt uitgevoerd (zeer laag niveau van bewijskracht). Daarom kunnen afhankelijk van de voorkeur en de tolerantie van elke individuele patiënt andere orale sterk-werkende opioïden in hun equi-analgetische dosis als alternatief voor morfine in de eerstelijnsbehandeling van matige tot ernstige kankerpijn overwogen worden (1).

Productnamen

- Hydromorfon = Palladone®
- Oxycodon = OxyNorm®, OxyContin®, Oxycodon Sandoz®, Targinact®
- Oxymorfon: niet verkrijgbaar in België
- Tapentadol = Palexia®, Yantil®

Referenties

1. Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Ondersteunende therapie bij kanker - deel 3: Behandeling van pijn: meest voorkomende praktijken. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211A. Geconsulteerd via EBMPacticeNet. Laatste update: 27-5-2014.
2. Bennett MI. What evidence do we have that the WHO analgesic ladder is effective in cancer pain? Systematic reviews in pain research: methodology refined. McQuay H, Kalso E, Moore RA (editors). Seattle: IASP Press, 2008:303-13.
3. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:402-9.
4. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Pijn en koorts. Narcotische analgetica. Enkelvoudige preparaten. Oxycodon. BCFI 2016.
6. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. Systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011;25:454-70.
7. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1477-91.