

# Corticosteroiden voor de behandeling van kankerpijn

## Referentie

Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. Cochrane Database Systematic Rev 2015, Issue 4.

## Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met kankerpijn het effect van corticosteroiden versus placebo, geen interventie, een standaardbehandeling of een niet-farmacologische pijnbehandeling op zelfgerapporteerde pijnintensiteit en pijnverlichting?

## Achtergrond

Pijn is het frequentste symptoom bij kankerpatiënten en in veel gevallen zijn er krachtige analgetica nodig om deze pijn te bestrijden (1,2). Opioiden vormen de basisbehandeling maar co-analgetica zoals corticosteroiden worden regelmatig toegevoegd. Door het verminderen van oedeem zouden ze pijn door hersenoverdruk als gevolg van een hersentumor of pijn door compressie van ruggenmerg of zenuwen door een tumor kunnen voorkomen. Door hun anti-inflammatoire werking zouden ze pijn door kapselspanning bij levermetastasen of door een snel in grootte toenemende milt kunnen tegengaan. Ook remmen corticosteroiden de prostaglandinesynthese wat bij botmetastasen een analgetisch effect zou kunnen hebben. Ze zouden ook de bijwerkingen (misselijkheid en braken) van opioiden kunnen verminderen. Pijnstilling door een antitumoraal effect is ook beschreven bij hematologische maligniteiten (maligne lymfomen, ziekte van Kahler).

In de palliatieve zorg krijgen heel wat patiënten corticosteroiden voorgeschreven, echter niet altijd met een duidelijk opvolgplan waardoor dikwijls ongewenste effecten optreden (vooral bij langdurig gebruik) terwijl klinische voordelen vaak uitblijven (3-6).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2014, Issue 4; MEDLINE (OVID); EMBASE (OVID); CINAHL; Science Citation Index (Web of Science); Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science) (tot september 2014)
- referentielijsten van gevonden studies
- [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); [www.controlled-trials.com/mrct](http://www.controlled-trials.com/mrct); WHO International Clinical Trials Registry Platform; [www.google scholar.com](http://www.google scholar.com)
- auteurs van onvolledig gepubliceerde studies.

### Geselecteerde studies

- vijftien gerandomiseerde gecontroleerde studies die corticosteroiden (3 met oraal en 5 met intraveneus dexamethason, 2 met oraal en 3 met intraveneus methylprednisolon, 1 met oraal prednison en 1 met oraal prednisolon) vergeleken met placebo (N=7) of een andere

farmacologische of niet-farmacologische behandeling (zoals bestraling of vertebroplastie) (N=6) of studies die twee dosissen corticosteroïd met elkaar vergeleken (N=2).

#### *Bestudeerde populatie*

- 1 926 patiënten (20 tot 598 per studie) ouder dan 18 jaar met pijn als gevolg van verschillende vormen van kanker.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde pijnintensiteit en pijnverlichting gemeten met gevalideerde schalen (**visueel analoge schaal** (VAS), verbale of numerieke waardeschaal)
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, levenskwaliteit, patiënttevredenheid, andere relevante uitkomstmaten zoals kosteneffectiviteit.

#### **Resultaten**

- zelfgerapporteerde pijnintensiteit na 1 week was statistisch significant lager in de interventie- dan in de controlegroep (gemiddeld verschil -0,84 met 95% BI van -1,38 tot -0,30) (N=6 studies met n=315 patiënten); geen subgroepanalyse (welk corticosteroïd, toedieningswijze, dosis, primaire pathologie, specifiek pijnsyndroom) mogelijk wegens onvoldoende gegevens
- geen gegevens over patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit
- verbetering van levenskwaliteit in drie van de vier studies die deze uitkomstmaat evalueerden
- ongewenste effecten: niet alle studies gaven informatie over ongewenste effecten, enkele studies rapporteerden weinig of geen ongewenste effecten in vergelijking met controle of placebo; de meest voorkomende ongewenste effecten waren rusteloosheid, slapeloosheid, gastro-intestinale en cardiovasculaire gebeurtenissen, Cushingoïd gelaat, angst, vochtretentie, hypocalcemie en hyperglycemie

#### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat er zwak bewijs bestaat voor het effect van corticosteroïden op pijncontrole bij kankerpatiënten. In sommige studies werd een significant effect op pijnverlichting aangetoond maar weliswaar alleen op korte termijn. Dit zou belangrijk kunnen zijn voor patiënten in slechte klinische toestand. Meer onderzoek met een groter aantal deelnemers is nodig om de veiligheid en de effectiviteit van corticosteroïden voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen te evalueren en om de ideale dosis, behandelingsduur en toedieningswijze te bepalen.

#### **Financiering van de studie**

Het National Institute for Health Research (NIHR) financiert de Cochrane PaPaS-groep (Pain, Palliative and Supportive Care).

#### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs vermelden geen belangenconflicten.

## **Bespreking**

#### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. Verschillende relevante databanken werden doorzocht en de zoekstrategie is correct gerapporteerd. Vier auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies volgens vooraf vastgelegde criteria en bij onenigheid werd een meerderheidsbeslissing genomen om studies al dan niet op te nemen. Ook de extractie van gegevens en het evalueren van het risico op bias gebeurde door respectievelijk vier en zes auteurs onafhankelijk van elkaar. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies was laag. Het risico op selectiebias was hoog en het aantal patiënten per studie was meestal klein (tien studies hadden minder dan 50 deelnemers). Minder dan de helft van de studies beschreven de randomisatiemethode en twee

studies hadden een hoog risico op allocation bias. In vijf studies was geen blinding van patiënten en artsen mogelijk omwille van verschillende dosisintervallen, omwille van een open-label studieopzet of omdat de artsen informatie kregen over de toewijzing aan de onderzoeksgroepen. In vier van deze vijf studies was tevens geen blinding van de effectbeoordelaars voorzien. Daarnaast was er een hoog risico op rapporteringsbias in verschillende studies. **Sensitiviteitsanalyses** die moesten nagaan wat de invloed op de resultaten was van het risico op bias en de kleine studiepopulaties waren niet mogelijk door een tekort aan studies.

### **Interpretatie van de resultaten**

Slechts zes van de vijftien geïncludeerde RCT's met vergelijkbare uitkomstmaat voor pijnintensiteit één week na de interventie konden gepoold worden. Het is onduidelijk of een reductie van 0,8 (met breed betrouwbaarheidsinterval!) op 10 punten in gemiddelde pijnscore met corticosteroiden versus placebo of controle klinisch relevant is. Algemeen wordt aangenomen dat men pas vanaf een vermindering van 2 punten (op een 10-puntenschaal) en/of een afname van de pijnintensiteit met 30% (7) mag spreken van een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit. Het is op basis van de resultaten tevens onmogelijk om een uitspraak te doen over de optimale behandelingsduur met corticosteroiden, alsook over de optimale dosis en toedieningsvorm. De resultaten moeten daarnaast met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens de kleine studiepopulatie en het grote risico van selectiebias (lage bewijskracht volgens GRADE) (*zie hoger*).

Een meta-analyse van de secundaire uitkomstmaten was niet mogelijk door een tekort aan gegevens of omdat de gegevens te heterogeen waren of omdat de uitkomstmaten en meetinstrumenten inconsistent gebruikt werden. Door het niet of onvolledig rapporteren in de individuele studies is het tevens onmogelijk om het voorkomen van ongewenste effecten correct in te schatten.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit en gebaseerd op een beperkt aantal RCT's met meestal een hoog risico op selectiebias besluit dat er weinig evidentie is om corticosteroiden gedurende een korte periode van slechts één week te gebruiken bij de behandeling van kankerpijn. De balans tussen deze winst in pijnverlichting en ongewenste effecten is tevens onduidelijk.

## **Voor de praktijk**

De richtlijn kankerpijn van [www.pallialine.be](http://www.pallialine.be) (7) en van het KCE (8) beveelt aan om corticosteroiden te gebruiken in geval van metastatische ruggenmergcompressie (GRADE 1B), hoofdpijn door intracraniale overdruk (GRADE 1C), pijn door obstructie van een hol orgaan (GRADE 1C), kapselpijn door leverdistentie (GRADE 1C). De rol van corticosteroiden bij neuropathische pijn door zenuwcompressie of –infiltratie en bij botpijn is onduidelijk (GRADE 1C) (7). De toepassingsduur is waarschijnlijk beperkt door een progressieve afname in effectiviteit en door het optreden van ongewenste effecten (7). Daarom stelt men voor om te starten met dexamethason 5-10 mg (PO of SC) 's morgens en op geleide van de klachten af te bouwen om na 1 week eventueel volledig te stoppen wanneer het effect uitblijft (7). De hier beschreven systematische review van de Cochrane Collaboration voegt niets nieuw toe aan de huidige aanbeveling.

### **Productnamen**

- Dexamethason = Aacidexam®
- Prednison = Lodotra®

## Referenties

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
2. Foley MK. How well is cancer pain treated? *Palliat Med* 2011;25:398-401.
3. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-6.
4. Hardy J, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001;15:3-8.
5. Riechelmann RP, Krzyanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer* 2007;15:1407-12.
6. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al, (editors). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4<sup>th</sup> Edition. Oxford Press, 2010.
7. [www.pallialine.be](http://www.pallialine.be).
8. 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 [EBMPracticeNet](http://EBMPracticeNet). Laatste update: 27/5/2014.