

Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen?

Referentie

da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite à l'UCL in samenwerking met Michel De Jonghe, médecin généraliste et membre du Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Wat zijn de klinische voordelen van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), paracetamol en andere opioïden voor pijnverlichting bij knie- en heupartrose?

Achtergrond

Het BCFI bracht in de *Folia Pharmacotherapeutica* van februari 2019 in herinnering dat opioïden ongewenste effecten hebben, zoals hyperalgie (1). Dit ongewenste effect kan aanhouden na stopzetting van de behandeling met fentanyl en andere opioïden. Daarom is het belangrijk om ook andere behandelingen onder de loep te nemen, zoals de combinatie paracetamol en een anti-inflammatoir middel. In een editoriaal van Jacqui Wise in de *BMJ* van november 2017 wordt melding gemaakt van een gerandomiseerde studie door Chang et al. die op dezelfde datum verscheen in de *JAMA* (2,3). Deze studie vergeleek opioïden met gebruikelijke analgetica voor acute pijn geassocieerd met een trauma van de onderste ledematen. De auteurs vonden geen voordeel voor opioïden. Het voorschrijven van opioïden wordt ook ontmoedigd in de behandeling van chronische lagerugpijn (4). De behandeling van chronische pijn vereist een globale aanpak, volgens het biopsychosociale model, met aandacht voor een actieve levensstijl en het mentale welzijn van de patiënt (2). Een studie gewijd aan de behandeling van artrosepijn, in het bijzonder gonartrose en coxartrose, is dus welkom (5).

Samenvatting

Studieopzet

Systematische review met netwerkmeta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, Pubmed en Embase
- referentielijsten van gevonden artikels en systematische reviews

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies met meer dan 100 patiënten die NSAID's, opioïden en paracetamol in de behandeling van artrose evalueerden
- selectie van 192 studies met in totaal 102.829 patiënten
- 90 verschillende geneesmiddelenpreparaten werden gebruikt: 68 op basis van NSAID's, 19 op basis van opioïden en 3 op basis van paracetamol; er waren 56 orale en 10 topische preparaten

Bestudeerde populatie

- patiënten waren tussen 48 en 72 jaar oud ; de verdeling volgens geslacht varieert tussen 13% tot 91% vrouwen; de mediane duur van de artrose was 6,64 jaar (tussen 5,3-8,6 jaar).

Uitkomstmaten

- pijn werd beoordeeld op een visueel analoge schaal (VAS) (0=geen pijn; 10=ondraaglijke pijn)
- ook de functionele status en de veiligheid werden geanalyseerd

Resultaten:

- op vlak van pijnvermindering tonen de resultaten dat :
 - 5 orale preparaten (diclofenac 150 mg/dag, etoricoxib 60 en 90 mg/dag en rofecoxib 25 en 50 mg/dag) met een waarschijnlijkheid van $\geq 99\%$ doeltreffend waren om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
 - topisch diclofenac (70-81 en 140-160 mg/dag) was met een waarschijnlijkheid van $\geq 92,3\%$ doeltreffend om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
 - alle opioïden waren met een waarschijnlijkheid van $\leq 53\%$ doeltreffend om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
- op vlak van de lichaamsbeweging leidden alle interventies tot een verbetering ten opzichte van placebo, behalve nabumeton 1 000 mg/dag en paracetamol < 2 gram/dag; de beste scores werden verkregen met rofecoxib (25 mg/dag) en naproxinod (NSAID van de CINOD-klasse) (100 mg/dag)
- bij 18,5%, 0% en 83,3% van de respectievelijk orale NSAID's, topische NSAID's en opioïden was er een verhoogd risico van stopzetting als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
- bij 29,8%, 0% en 89,5% van de respectievelijk orale NSAID's, topische NSAID's en opioïden was er een verhoogd risico van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat etoricoxib 60 mg/dag en diclofenac 150 mg/dag de meest werkzame orale NSAID's lijken te zijn voor artrosepijn, maar waarschijnlijk niet geschikt zijn bij comorbiditeit of voor langdurig dagelijks gebruik, wegens de lichte toename van het risico van ongewenste effecten voor beide geneesmiddelen. Bovendien was er bij diclofenac 150 mg/dag een verhoogd risico van stopzetting van de behandeling wegens ongewenste effecten. Topisch diclofenac 70-81 mg/dag zou doeltreffend en veiliger zijn door de verminderde systemische blootstelling en de lagere dosis, en zou moeten worden beschouwd als een eerste keuze medicamenteuze behandeling bij gonartrose. Het klinisch voordeel van een behandeling met opioïden, ongeacht het preparaat of de dosis, weegt niet op tegen de ongewenste effecten die ze kunnen veroorzaken bij patiënten met artrose.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd methodologisch goed uitgevoerd. De rapportage gebeurde volgens de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses). Twee onderzoekers voerden onafhankelijk van elkaar een literatuurzoektocht uit in 3 databanken en doorzochten handmatig de referentielijsten van de gevonden artikels en systematische reviews. Ook de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Het risico van bias in de studies werd geëvalueerd op zeven domeinen: randomisatie, blindering van de toewijzing, blindering van de patiënt, blindering van de therapeut, blindering van de beoordelaar van de uitkomstmaat 'pijn', blindering van de beoordelaar van de uitkomstmaat "functie" en volledigheid van de gegevens met betrekking tot de uitkomsten. Dat gebeurde echter volgens een methode die niet duidelijk wordt beschreven. Voor geen enkele uitkomst is er een graad van evidentie beschikbaar.

Interpretatie van de resultaten

De belangrijkste methodologische kritiek op deze meta-analyse betreft de heterogeniteit van de patiëntenreeksen en de beoordeelde geneesmiddelen (er worden 90 verschillende preparaten

vergeleken), het feit dat de meeste studies (80%) werden verricht met commerciële steun en de korte observatieperiode. De follow-up bedroeg slechts 8,6 weken (tussen 6 en 12 weken), wat zeer kort is voor een chronische pathologie, zonder precisering over de opvolging van eventuele pijnpieken. De medicamenteuze behandeling van artrose heeft een andere tijdsdimensie: een pijnstillende behandeling voorafgaand aan knieartroplastiek duurt gemiddeld 13 jaar (6). De pijn bij een technisch perfect uitgevoerde totale knieartroplastiek kan verband houden met hyperalgie als gevolg van het chronisch opioïdengebruik in de jaren voor de artroplastiek (7). Verschillende studies bevestigen dat, waaronder een vergelijkende studie uit 2017 met 156 geopereerde patiënten (8). Dit is echter niet het enige betrokken mechanisme (9,10). Ten slotte werd paracetamol, dat men als referentiemolecule had kunnen beschouwen, slechts in een zeer gering aantal studies bestudeerd. Het belangrijkste besluit, in de geest van deze tijd, is echter het bannen van opioïden, zelfs op betrekkelijk korte termijn, in de behandeling van zowel artrosepijn als niet-kankerpijn (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Société Française de Rhumatologie (Franse Vereniging voor Reumatologie) schrijft in haar publieksaanbevelingen dat “men ter behandeling van artrosepijn paracetamol in een dosis van 2 tot 3 g per dag moet proberen (9). Is de pijn chronisch, dan gaat de voorkeur eerder naar regelmatige inname in de loop van de dag dan te wachten tot de pijn opnieuw optreedt. De duur van de behandeling met pijnstillende medicatie moet zo kort mogelijk zijn. Sterkere analgetica met morfinederivaten mogen alleen in uitzonderlijke gevallen worden gebruikt. NSAID's kan men gebruiken om de congestieve opflakking van artrose te verlichten. Ze kunnen soms als eerste keuze worden gebruikt. De duur van de behandeling met NSAID's moet zo kort mogelijk zijn.”

Paracetamol, op de juiste manier gebruikt in combinatie met een NSAID met voldoende pijnstillende werking zoals ibuprofen, volstaat meestal om patiënten te helpen (9) (deze associatie wordt overigens aanbevolen in het editoriaal van Wise (2)).

Het RIZIV organiseerde een consensusvergadering over het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn, waarvan het rapport verscheen op 6 december 2018 onder de verantwoordelijkheid van het Comité voor de beoordeling van de medische praktijken inzake geneesmiddelen (CEG). Dat rapport telt in totaal 167 bladzijden en beschrijft uitvoerig de schadelijke effecten en toxiciteit van opioïden die niet thuishoren in de behandeling van artrose, zelfs niet in combinatie (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse vertoont methodologische beperkingen die inherent zijn aan deze studieopzet. De resultaten suggereren dat topische NSAID's (diclofenac 70-81 mg/dag) werkzaam zijn tegen pijn bij knie- en heupartrose, zonder significante ongewenste effecten en met optimale therapietrouw. Orale NSAID's (diclofenac 150 mg/dag) en coxibs (etoricoxib 60 mg/dag) lijken de beste resultaten te geven op het gebied van werkzaamheid op pijn en functioneren. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen en het gebruik is beperkt in geval van comorbiditeit. Opioïden hebben geen enkele plaats in deze behandeling, noch qua klinische werkzaamheid, noch qua veiligheid.

Referenties

1. Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2019.
2. Wise J. No difference in efficacy of opioids and non-opioid analgesics for arm or leg pain. *BMJ* 2017;359: j5146. DOI: 10.1136/bmj.j5146
3. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1661-7. DOI: 10.1001/jama.2017.16190
4. Ballantyne JC. Avoiding opioid analgesics for treatment of chronic low back pain. *JAMA* 2016;315:2459-60. DOI: 10.1001/jama.2016.6753

5. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
6. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, et al. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States : impact of extending indications for total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:203-215. DOI: 10.1002/acr.22412
7. Puolakka PA , Rorarius MG, Roviola M, et al. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:455-60. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335b31c
8. Smith SR, Bido J, Collins JE, et al. Impact of preoperative opioid use on total knee arthroplasty outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99:803-8. DOI: 10.2106/JBJS.16.01200
9. Société française de rhumatologie. Comment se traite aujourd’hui l’arthrose ? Modifié le 10/09/2019. URL: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-se-traite-aujourd'hui-larthrose>
10. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1804-13. DOI: 10.1093/rheumatology/kes075
11. Wilton J, Abdia Y, Chong M, et al. Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. *BMJ* 2021;375:e066965. DOI: 10.1136/bmj-2021-066965
12. RIZIV. Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 06/12/2018. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.