

Vergelijking van oxycodon en morfine ten aanzien van langdurige opioïdgebruik.

Gepubliceerd: 27-03-2025 Laatste bijgewerkt: 22-05-2025

Het doel van deze studie is om oxycodon en morfine als eerstekeusopioïd voor postoperatieve pijn na orthopedische chirurgie met elkaar te vergelijken met betrekking tot: De proportie patiënten met nieuw langdurig opioïdgebruik (>6 maanden)....

Ethische beoordeling	Niet beschikbaar
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bot en gewricht therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie-onderzoek eerder bij de mens toegepast

Samenvatting

ID

NL-OMON57504

Bron

Onderzoeksportaal

Verkorte titel

Oxycodon versus morfine - langdurig postoperatief opioïdgebruik

Aandoening

- Bot en gewricht therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Operaties aan botten, gewrichten, spieren en pezen.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Maartenskliniek

Overige ondersteuning: Sint Maartenskliniek

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Geneesmiddel

Toelichting

N.a.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

<p>De proportie patiënten met nieuw langdurig (>6 maanden) opioïdengebruik. Langdurig opioïdengebruik wordt gedefinieerd als het gebruik van enig type opioïden, ongeacht de dosis, 6 maanden na orthopedische chirurgie.</p>

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opioïden zijn effectief bij de behandeling van acute postoperatieve pijn. Echter, kortdurend gebruik kan onbedoeld overgaan in langdurig gebruik, met risico's zoals bijwerkingen, tolerantie, hyperalgesie en afhankelijkheid [1-3]. De prevalentie van langdurig opioïdengebruik na orthopedische chirurgie varieert sterk in de literatuur (1,4%-24%) [4-9]. Een recente studie in de Sint Maartenskliniek toonde aan dat 12,5% van de orthopedie patiënten na de operatie langdurig opioïden gebruikte, en 1 op de 30 een nieuwe langdurige opioïdengebruiker werd [10]. Dit bevestigt dat langdurig opioïdengebruik nog steeds een probleem is en dat preventieve maatregelen nodig zijn.

Om dit aan te pakken, is eind 2022 een werkgroep opgericht in de Sint Maartenskliniek. Deze werkgroep richt zich, mede naar aanleiding van de publicatie van de FMS-richtlijn Gepast Opioïden Gebruik, op verantwoord opioïdengebruik en het ontwikkelen van preventieve maatregelen. Een belangrijk voorstel van de werkgroep is het aanpassen van het voorkeursbeleid voor opioïden in het postoperatieve pijnprotocol.

Wereldwijd is oxycodon het meest gebruikte opioïd en ook in de Sint Maartenskliniek is oxycodon het eerstekeusopioïd voor postoperatieve pijn. Er zijn echter aanwijzingen dat oxycodon door zijn farmacologische eigenschappen een groter verslavingsrisico heeft dan de klassieke morfine [11-13]. Een Deense studie onder ruim 20.000 patiënten met een heupfractuur toonde aan dat morfinegebruikers bijna twee keer minder kans hadden op langdurig opioïdengebruik dan oxycodongebruikers [7]. Daarnaast blijkt uit verschillende onderzoeken dat oxycodon en morfine vergelijkbaar zijn in pijnverlichting en bijwerkingen zoals misselijkheid, braken, obstipatie en sufheid [14-20]. Op basis van deze inzichten heeft de werkgroep voorgesteld om in de Sint Maartenskliniek morfine in plaats van oxycodon als eerstekeusopioïd te gebruiken bij postoperatieve pijn. Dit voorstel is op 16 mei 2023 goedgekeurd door de geneesmiddelencommissie en wordt op 4 september 2023 ingevoerd. Hoewel de huidige literatuur suggereert dat morfine veiliger is dan oxycodon wat betreft het

risico op langdurig opioïdengebruik, ontbreekt het nog aan voldoende lange termijnstudies. Daarom is aanvullend wetenschappelijk onderzoek nodig om deze bevindingen verder te onderbouwen en zo bestaande richtlijnen aan te scherpen. De switch van oxycodon naar morfine als eerste keus postoperatieve opioïd biedt een kans om een prospectieve studie op te zetten om het effect hiervan op de ontwikkeling langdurig postoperatief opioïdengebruik te onderzoeken.

1. Aroke, E.N., et al., A Practical Approach to Acute Postoperative Pain Management in Chronic Pain Patients. *J Perianesth Nurs*, 2020. **35**(6): p. 564-573.
2. Brush, D.E., Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol*, 2012. **8**(4): p. 387-92.
3. Sehgal, N., J. Colson, and H.S. Smith, Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Rev Neurother*, 2013. **13**(11): p. 1201-20.
4. Huang, P., et al., Opioid use and patient outcomes in an Australian hip and knee arthroplasty cohort. *ANZ J Surg*, 2022. **92**(9): p. 2261-2268.
5. Orfield, N.J., et al., New Long-Term Opioid Prescription-Filling Behavior Arising in the 15 Months After Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2020. **102**(4): p. 332-339.
6. Prentice, H.A., et al., Preoperative Risk Factors for Opioid Utilization After Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2019. **101**(18): p. 1670-1678.
7. Simoni, A.H., et al., The association between initial opioid type and long-term opioid use after hip fracture surgery in elderly opioid-naïve patients. *Scand J Pain*, 2020. **20**(4): p. 755-764.
8. Singh, J.A. and D.G. Lewallen, Predictors of use of pain medications for persistent knee pain after primary Total Knee Arthroplasty: a cohort study using an institutional joint registry. *Arthritis Res Ther*, 2012. **14**(6): p. R248.
9. Soffin, E.M., et al., Association between sex and perioperative opioid prescribing for total joint arthroplasty: a retrospective population-based study. *Br J Anaesth*, 2021. **126**(6): p. 1217-1225.
10. Melis, E.J., et al., Long-term postoperative opioid use in orthopaedic patients. *Eur J Pain*, 2024. **28**(5): p. 797-805.
11. Connors, N.J., et al., Relative addictive potential of opioid analgesic agents. *Pain Manag*, 2021. **11**(2): p. 201-215.
12. Kibaly, C., et al., Oxycodone in the Opioid Epidemic: High 'Liking', 'Wanting', and Abuse Liability. *Cell Mol Neurobiol*, 2021. **41**(5): p. 899-926.

13. Wightman, R., et al., Likeability and abuse liability of commonly prescribed opioids. *J Med Toxicol*, 2012. **8**(4): p. 335-40.
14. Guo, K.K., et al., Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 2018. **18**(1): p. 132.
15. Bruera, E., et al., Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(10): p. 3222-9.
16. Ueberall, M.A. and G.H. Mueller-Schwefe, Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin*, 2015. **31**(7): p. 1413-29.
17. Corli, O., et al., Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol*, 2016. **27**(6): p. 1107-1115.
18. Silvasti, M., et al., Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. **42**(5): p. 576-80.
19. Backlund, M., et al., Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1997. **9**(1): p. 30-5.
20. Pedersen, K.V., et al., Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study. *Urolithiasis*, 2013. **41**(5): p. 423-30.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om oxycodon en morfine als eerstekeusopioïd voor postoperatieve pijn na orthopedische chirurgie met elkaar te vergelijken met betrekking tot:

- De proportie patiënten met nieuw langdurig opioïdengebruik (>6 maanden).
- De totale proportie patiënten met langdurig opioïdengebruik (>6 maanden).
- De dagdosis opioïden tijdens het kliniekverblijf.
- Pijnscores in de eerste postoperatieve dagen en na 6 maanden.
- De dagdosis opioïden na 6 maanden.
- Het optreden van bijwerkingen na 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Studiedesign

Deze niet-gerandomiseerde klinische trial omvat twee cohorten van volwassen patiënten die

een orthopedische operatie hebben ondergaan.

Eerste cohort: Patiënten die behandeld worden volgens het huidige postoperatieve pijnprotocol met oxycodon als eerstekeusopioïd. Patiënten die tussen april 2023 en augustus 2023 geopereerd worden, kunnen deelnemen aan dit cohort.

Tweede cohort: Patiënten die behandeld worden volgens het nieuwe postoperatieve pijnprotocol, waarbij morfine als eerstekeusopioïd wordt gebruikt. Dit protocol gaat in op 4 september 2023. Patiënten die tussen september 2023 en januari 2024 geopereerd worden, kunnen deelnemen aan dit cohort.

Selectie en uitnodiging van patiënten

Patiënten die een orthopedische operatie ondergaan, worden zes maanden later retrospectief geselecteerd uit het elektronische patiëntendossier via een speciaal hiervoor ontwikkelde rapportage. Patiënten die geen toestemming hebben gegeven voor wetenschappelijk onderzoek en/of het gebruik van hun e-mailadres worden geëxcludeerd. De overgebleven, geschikte patiënten ontvangen een persoonlijke e-mail namens de apotheker van de Sint Maartenskliniek. Omdat de patiënten medicatie hebben ontvangen van de apotheek, bestaat er een behandelrelatie tussen de apotheker en de patiënt, conform de WGBO. De e-mail bevat een korte introductie over het onderzoek en een link naar een beveiligde, persoonlijke, online vragenlijst.

Dataverzameling

De vragenlijst bestaat uit de volgende onderdelen:

- Informatie over de studie
- Een informed consent-vraag
- Pijnscores in rust en bij beweging (NRS)
- Een vragenlijst over huidig opioïdengebruik (type, dosis en frequentie)
- Een vragenlijst over opioïdgerelateerde bijwerkingen

De patiënt kan de vragenlijst alleen invullen na het geven van informed consent. Het invullen duurt maximaal 10 minuten.

Daarnaast worden de volgende gegevens uit het patiëntendossier verzameld: Leeftijd

- Geslacht (man/vrouw/anders)
- Type ingreep (voet/enkel, heup, bovenste extremiteit, knie en wervelkolom)
- Pijnscore bij ontslag in rust en bij beweging (NRS)
- Opioïdgebruik tijdens het kliniekverblijf op basis van de toedienregistratie (OMEDD)

- Opioidgebruik voorafgaand aan de opname en op de dag van ontslag (type, dosis en frequentie)

Sample size berekening

Voor de inschatting van de effect size van de interventie (de switch van oxycodon naar morfine als eerstekeuze postoperatief opioid) op nieuw langdurig opioidgebruik en de daarvoor benodigde sample size zijn de volgende overwegingen gemaakt:

- De enige studie naar langdurig opioidgebruik waarin zowel morfine als oxycodon afzonderlijk worden gerapporteerd, is de retrospectieve cohortstudie van Simoni et al. (2020) [1]. In deze studie onder patiënten met een heupfractuur was het percentage langdurig opioidgebruik (t = 1 jaar) 14% onder oxycodongebruikers en 9% onder morfinegebruikers. Deze studie omvatte uitsluitend patiënten die vóór de heupfractuur geen opioïden gebruikten (opioid-naïeve patiënten).
- Op basis van bovenstaande studies moet rekening worden gehouden met een kleine effect size van de interventie, naar schatting circa 0.33.
- Het uitgangsrisico van nieuw langdurig postoperatief opioidgebruik na in een heterogene postoperatieve orthopedische patiëntenpopulatie, gebaseerd op een eerdere studie in de Sint Maartenskliniek, wordt geschat op 3% [2].
- Rekening houdend met een effect size van 0.33 zou de verwachte daling van het percentage nieuwe langdurige opioidgebruikers van 3% naar 2% zijn. Hiervoor is een totale sample size van 7.650 nodig (zie tabel).
- De overstap van oxycodon naar morfine is gepland voor 4 september 2023. Dit betekent dat de inclusie van patiënten in het eerste cohort beperkt is tot deze datum. Vanuit praktisch oogpunt is het haalbaar om de inclusie te starten met patiënten die in april 2023 zijn geopereerd. Hierdoor kan de inclusie in het eerste cohort maximaal nog vijf maanden duren. Uit eerder onderzoek in de Sint Maartenskliniek blijkt dat er ca. 400 geschikte orthopedische patiënten per maand zijn. De response rate in deze eerdere studie was circa 50%. Indien patiënten gedurende vijf maanden voor en vijf maanden na de switch worden geworven, kunnen ongeveer 1000 patiënten in het eerste en 1000 patiënten in het tweede cohort worden geïncludeerd.
- Bovenstaande resulteert in een power om een daling van 3% naar 1% aan te tonen (zie tabel).

Verwachte daling (%)	Eerste cohort (oxycodon)	Tweede cohort (morfine)	Totale sample size
3% → 2%	3.825	3.825	7.650
3% → 1%	768	768	1.536

Statistische analyse

Baselinekarakteristieken

Er worden descriptieve analyses gedaan t.a.v. de baselinekarakteristieken. Mogelijk verschillen tussen de cohorten worden als confounders meegenomen in de analyse van de primaire uitkomst.

Primaire uitkomst

De proportie patiënten met nieuw langdurig (>6 maanden) opioïdengebruik in beide cohorten wordt geanalyseerd volgens een intention-to-treat-analyse en een per-protocol-analyse. De vergelijking tussen de cohorten wordt uitgevoerd met een Chi-square-toets.

1. Simoni, A.H., et al., The association between initial opioid type and long-term opioid use after hip fracture surgery in elderly opioid-naïve patients. *Scand J Pain*, 2020. **20**(4): p. 755-764.
2. Melis, E.J., et al., Long-term postoperative opioid use in orthopaedic patients. *Eur J Pain*, 2024. **28**(5): p. 797-805.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie die in deze studie wordt onderzocht, betreft de aanpassing van het postoperatieve pijnprotocol, waarbij morfine het eerstekeusopioïd wordt in plaats van oxycodon. In de oude versie van het protocol is oxycodon het eerstekeusopioïd, morfine het tweede keus, en buprenorfine het derde keusopioïd. In de nieuwe versie is morfine het eerstekeusopioïd, buprenorfine het tweede keus, en oxycodon het derde keusopioïd. Overstappen naar het tweede of derde keusopioïd gebeurt op basis van bijwerkingen en/of onvoldoende effect. Het postoperatieve pijnprotocol is gebaseerd op de WHO-pijnladder.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers is verwaarloosbaar, aangezien zij slechts eenmalig een online vragenlijst hoeven in te vullen. Ook het risico van de interventie wordt als minimaal beschouwd. De interventie betreft de switch van oxycodon naar morfine als eerstekeuze postoperatief opioïd. Beide opioïden zijn geregistreerd voor de behandeling van postoperatieve pijn en daarom opgenomen in diverse nationale en internationale richtlijnen voor acute en postoperatieve pijnbehandeling [1-3]

1. Dowell, D., et al., CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*, 2022. **71**(3): p. 1-95.
2. Hsu, J.R., et al., Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. *J Orthop Trauma*, 2019. **33**(5): p. e158-e182.

3. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Postoperatieve pijn. 2023 26-09-2023 [cited 2024 20-6-2024]; Available from: .

Contactpersonen

Wetenschappelijk

Sint Maartenskliniek
EJ Melis
Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA
Netherlands
024-3272789

Publiek

Sint Maartenskliniek
EJ Melis
Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA
Netherlands
024-3272789

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten die orthopedische chirurgie ondergaan en opgenomen worden op de klinische

orthopedie afdeling van de Sint Maartenskliniek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die orthopedische chirurgie ondergaan binnen 3 maanden vóór of meer dan 3 maanden na de indexdatum, of die weigeren om via e-mail te worden benaderd of deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	N.V.T.
Type:	Interventie-onderzoek eerder bij de mens toegepast
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Ander soort controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2023
Aantal proefpersonen:	1600
Duur:	6 maanden (per patient)
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	morfine (interventie), oxycodon (controle)

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Ja

Toelichting

N.a.

Ethische beoordeling

Niet beschikbaar

Datum: 11-04-2025

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: Validatie nWMO registratie door CCMO

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Onderzoeksportaal	NL-009760