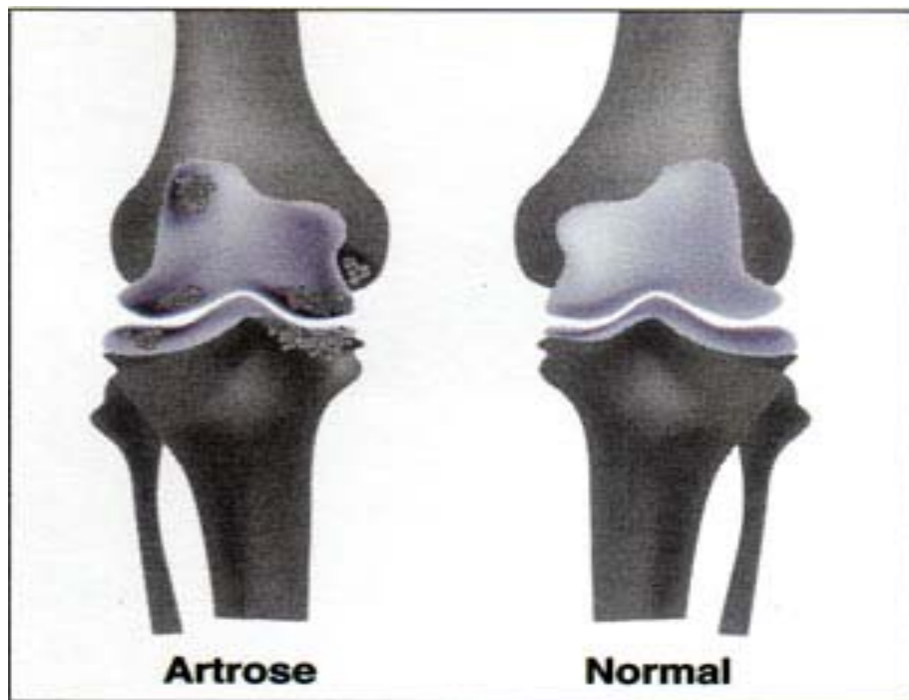


# Er der indikation for brug af opioider i behandlingen af Osteoarthritis?

Forskningsopgave i Almen Medicin

Januar 2015



Ved Britta Gehrt og Lene Munch Kristiansen ÅN 24

Vejleder Bo Christensen

## Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	2
Indledning.....	3
Metode.....	5
Resultater: Stærke opioider .....	8
Resultater tramadol .....	11
Resultatskema .....	18
Diskussion.....	21
Anbefalinger og konklusioner .....	23
Referenceliste.....	24
Appendix 1.....	25
Appendix 2.....	27
Appendix 3.....	28
Appendix 4.....	29
Appendix 5.....	30

## Indledning

Slidgigt eller osteoartrose (OA) er den hyppigst forekommende led lidelse (1). OA er en kronisk degenerativ ledsygdom der nedbryder ledbrusk og lednærknogle i synovialis beklædte led. OA kan ramme alle led, med forkærlighed for fingre og ryg, herefter fødder, hofte og knæ (3).

Prævalensen er stigende med alderen (3). Disponerende faktorer for OA udover alderen, er overvægt med øget mekanisk belastning af vægtbærende led, akkumulation af småtraumer samt kroniske fejl- og/eller overbelastninger, ses fx hos fabriksarbejdere og eliteidrætsudøvere. (3) Arvelig disposition, hormonelle faktorer, miljø og sekundært til anden sygdom (bl.a. diabetes) er yderligere faktorer, som fortsat er uafklarede. Hos ca. halvdelen af 50 årige og næsten alle 80 årige findes radiologiske artrose forandringer, men kun ca. halvdelen udviser symptomer herpå (2).

Symptomerne på OA er mangeartede, snigende og kan komme og gå over tid. Klassisk er "belastningstriaden", med igangsætnings smerter og ledstivhed om morgenen, når leddet tages i brug. Smerterne aftager efter opvarmning af leddet, kun for at recidivere i samme eller stærkere styrke ved fortsat brug. Natlige- og hvilesmerter er et dårlig prognostisk tegn (7).

Bevægeindskrænkning grundet leddestruktion, skrumpet ledkapsel og knoglenydannelse er en anden hyppig præsentationsform. I fremskredne stadier fejlstilling pga. knoglesammenfald, instabilitet og tab af funktion intensiveret af omkringliggende muskelatrofi.

I takt med at der bliver flere ældre i befolkningen (4), øges antallet af patienter med OA. Herved øges de samfundsmæssige omkostninger i form af sygedage, operationer, genoptræning, efterløn og førtidspension. (5,6). Fra patientens perspektiv giver livet med smerter og indskrænket fysisk funktion nedsat livskvalitet.

Behandlingsmæssigt findes der ingen konservativ kurativ behandling, ej heller der kan hindre sygdomsprogression. Livsstilsændringer inkluderende vægttab og målrettet træning af led og muskler har dog vist at kunne reducere hastigheden af sygdomsudviklingen (2,7). Varmtvands-træning har god smertelindrende effekt. Desuden kan hjælpemidler gavne i form af ortoser, stokke og såler.

Ved analgetisk behandling er paracetamol førstevalg, men her opnås ingen antiinflammatorisk effekt, og kun svagt analgetisk effekt. NSAID tillægges ved behov, men begrænses af stofgruppens mangeartede bivirkninger, heraf specielt de gastrointestinale og kardiovaskulære. Generelt opfordres til forsigtighed ved behandling af patienter over 65 år, hvilket vil inkludere hovedparten af OA-patienterne. (1-3,8). Kirurgisk behandling i form af osteotomi, artrodese og artroplastik anvendes hos patienter med fremskredne radiologisk verificerede knogleforandringer og persisterende smerter. Hyppigst knæ- (8900 i 2010) og hoftealloplastik (9150 i 2010) mhp. at reetablere eller forbedre gangfunktion og reducere smerter (10,11).

I nærværende opgave forsøges belyst om opioider har en plads i behandlingsalgoritmen af OA, da de øvrige analgetiske behandlingsmuligheder hurtigt syntes udtømte, og dermed chancerne for at øge patienternes livskvalitet og udskyde eller helt undgå tiden til operation.

## Forskningsspørgsmål:

### Er der indikation for brug af opioider i behandlingen af OA?

Dette forsøges belyst ud fra følgende:

- *Giver brugen af opioider signifikant smertelindring?*
- *Giver brugen af opioider funktions forbedring og dermed øget livskvalitet hos patienterne?*
- *Overskygger bivirkninger til opioid behandlingen effekten på smerterne og funktionen?*
- *Bør førstevalget være et svagt eller stærkt virkende opioid?*
- *Er der et opioid, som bør foretrækkes frem for et andet?*
- *Bør behandlingen være fast eller efter behov?*
- *Opnås der fordele ved at behandle med depot formuleringer?*
- *Kan risikoen for afhængighed være blokerende for behandling?*
- *Hvad anbefales fra Institut for rationel Farmakoterapi (IRF)?*
- *Stemmer dette overens med vejledningen i Lægehåndbogen?*

## Metode

### Søgning

Litteraturstudie, hvor vi via PUBMED og Cochrane biblioteket, har søgt relevant litteratur. Søgningen blev begrænset til disse sites, som vi anså for at være dækkende. For at opnå størst evidens, udvalgte vi primært randomiserede studier, samt metaanalyser og reviews, som grundlag for vores data og viden.

Initialt gik vores opgaveformulering på brugen af opioider til muskuloskeletale smerter. Da søgningen i Pubmed her kun resulterede i to artikler, ændrede vi opgaveformuleringen til nærværende. Til denne søgning anvendte vi søgeord/MeSH-words, Tramadol, Opioider og OA, og kobled dem herefter som: Tramadol AND OA (59 hits), Opioider AND OA (203 hits). Vi udvalgte artikler på engelsk og kun omhandlende mennesker.

Vi fravalgte bevidst de studier, som alene omhandler transdermale, intrartikulære eller intravenøse opioider, postoperativ opioid smertebehandling, eller opioider der ikke udskrives i Danmark. Artikler uden gratis adgang ekskluderedes tilsvarende, hvilket var et ikke ubetydeligt antal. Se flowchart.

Sluttelig ved vores gennemlæsning af de resterende artikler/abstrakts vægtede vi Cochrane reviews, randomiserede studier med stort antal deltagere og længst mulig opfølgning, samt seneste udgivelser.

### Skalaer

#### **WOMAC**

Med hensyn til patienternes smerteangivelse anvendes i ca. halvdelen af artiklerne et Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) (12, 14,18). Et selvrapporterings værktøj udviklet i 1982 som et sæt af 24 standardiserede spørgsmål, inddelt i tre undergrupper (alle 0-100 mm).

Smerter med 5 underspørgsmål (0-500 mm): Ledstivhed med 2 underspørgsmål (0-200mm) Fysisk formåen med 17 underspørgsmål (0-1700mm): (Appendix 4)

Dette til brug af sundhedsprofessionelle, for at disse på bedste vis kan belyse status og afklare færdigheder hos patienter med OA i knæ og hofte.

#### **VAS:**

I ca. to tredjedele af artiklerne anvendes Visuel Analog Skala (VAS). Et redskab, der er opfundet for at kunne graduere et smertesvar, og ved flere målinger viser ændringer i smerteintensitet over tid. Operationelt er VAS typisk en vandret linje på 100 mm, forankret af deskriptioner, f.eks. ingen eller værst tænkelige smerte i hver ende. Patienten markerer det punkt på linjen, de føler, repræsenterer deres opfattelse af deres aktuelle tilstand. (Appendix 5)

Herved kan VAS scoren bestemmes ved måling i millimeter fra venstre ende til patientens markering. VAS forsøger at gøre en egenskab, der ligger over et kontinuum af værdier og vanskeligt lader sig måle, direkte kvantificerbar. En forskel i smerterejstreringen målt til 9 mm på VAS er fundet at være lig den minimum kliniske signifikante forskel. (19,20). Anvendes som primære effektmål i Tramadol Cochrane reviewet (14).

#### **Likert:**

Likert 4 point scala, er et tredje meget hyppigt anvendt instrument til måling af både smerter eller fysisk formåen. Det drejer sig om en endimensionel kategoriseret skala som spænder fra en ekstrem til en anden, fx ingen smerter til værst tænkelige smerter, hvor der er 5 svarmuligheder. (Appendix 5)

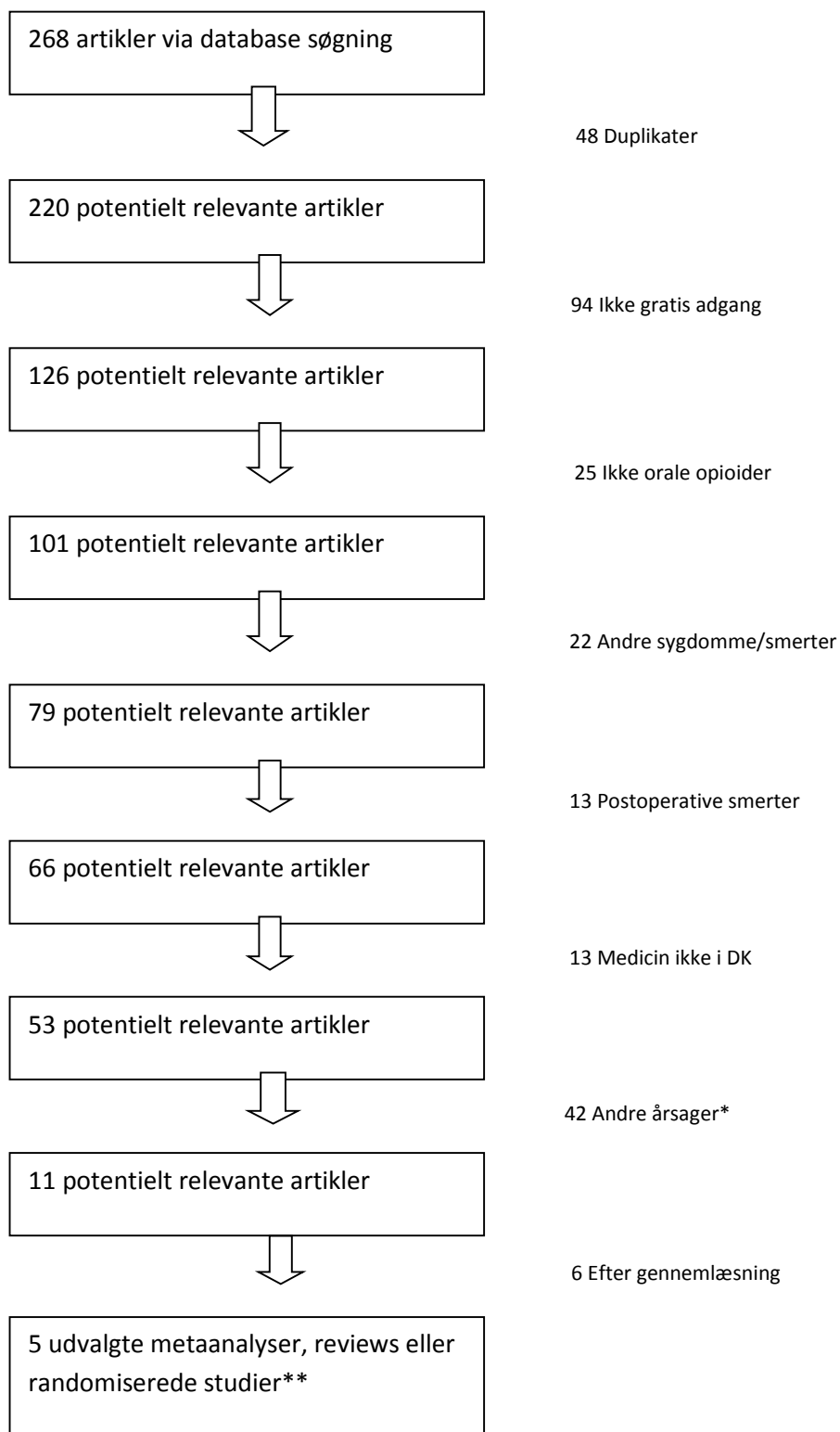
**Global pain score:**

Smerteskalaen som vægtes højst i opioid Cochrane reviewet (13). Opbygget med i alt 20 spørgsmål, fordelt på 4 kategorier: Smerter, følelser, kliniske udfald og aktiviteter, med 5 spørgsmål i hver kategori. Mht. smerter spørges til nuværende smerter, den seneste uge og de seneste 3 måneder. I de tre andre kategorier spørges til den seneste uges sindstilstand, formåen og aktiviteter. 11 svarmuligheder fra 0- 10. (Appendix 3).

**Global disability scale:**

Global disability scale er en skala, hvor der udover fysisk funktion, medtages sociale interaktioner og mental status, som et led i det samlede billede af patientens formåen. 25 spørgsmål med 5 svarmuligheder fra 0-4. (Appendix 2). Et forsøg på at registrere sygdommens byrde og finde et bredere mål for behandlingseffekt (22). I Cochrane reviewet (13) er dette vægtet højst til måling af fysisk funktion.

**Flowchart**



\*Alene farmakokinetik (11), Guidelines (9), Samfundsøkonomi (8), Ikke-opioid (4), Cases (3), Forfatter kommentar (3), Kun undersøgt mht søvn (2), intensiv patienter (1), < 10 deltagere (1).

\*\*Et studie bibeholdt vi fra tidligere søgning med opioider AND musculoskeletalesmerter grundet relevansen og størrelsen. (15)

*Flowchart for litteraturstudiet.*

## Resultater: Stærke opioider

L. Machikanti: "A systematic Review of randomised trials of long-term opioid management for chronic Non-cancer pain", 2011 (15)

### Smerter

I L. Manchikanti studiet (15) er der 3 ud af de 20 randomiserede studier som undersøger opioidbehandling ved OA. Inklusionskriterierne er patienter >18 år, minimum 3 måneders anamnese med smerter og ikke sufficient effekt af non-opioid behandling. Studievarighed minimum 12 uger. Det er i dette review ikke muligt at konkludere enkeltvis på "funktion".

Der gøres meget ud af at beskrive eksklusions- og inklusions kriterierne samt kriterierne for den metodologiske kvalitets vurdering vha. Cochrane og Jadad scores (appendix 1). Effektmål er smertelindring, målt ved gennemsnitlig ændring i smertescore og andelen af patienter med minimum 50 %'s smertelindring. 4 points ændring på en 0-10 punkts skala vurderes klinisk afgørende. Desuden hvis muligt, bred vurdering af funktionsforbedring, øget livskvalitet og endelig frafald grundet bivirkninger.

Det første studie, Afialo et al, 2010, et randomiseret dobbeltblindet studie, inkluderer 1030 patienter med knæartrose(A). Gennemsnitsalder 58 år, 60 % kvinder og gennemsnits BMI 34. 346 patienter behandles med tablet tapentadol 100-250 mg x 2 dagligt, 345 patienter med tablet oxycodone 20-50 mg x 2 dagligt og 339 patienter med placebo x 2 dagligt. Opfølgning i alt 17 uger. Høj Cochrane og Jadad score. Gennemførelsesprocenten er 52,6% i tapentadolgruppen, 34,5% i oxycodonegruppen og 60,2% i placebogruppen. De finder en smertereduktion på >50% hos hhv. 32%, 17,3% og 24,3% i de ovennævnte grupper målt med global pain score. Overordnet konklusion bliver vag grundet stort frafald, og der bemærkes relativ høj smertereduktion ved behandling med placebo.

Det andet studie, Karlson og Berggren, 2009, et randomiseret åben studie, inkluderer 135 patienter med knæ og/eller hofte artrose (B). Patientgruppen er i reviewet ikke nærmere beskrevet. 69 patienter behandles med transdermal buprenorphine 5-40 mg dagligt og 66 patienter får tablet tramadol 150-400 mg dagligt. Opfølgning i alt 12 uger. Middel Cochrane og Jadad score grundet mangelfuld blinding. Henholdsvis 80% i buprenorphinegruppen og 70% i tramadolgruppen gennemfører studiet. Begge grupper oplever smertereduktion på hhv. 2,26 og 2,09, hvilket er uden signifikant forskel, og kun lige over grænsen for en signifikant smertereduktion, som var sat til 2 point, på VAS 0-10. Patienterne foretrak buprenorphine behandlingen, men ej målbar forskel.

Det 3. studie, Markenson et al, 2005, et randomiseret dobbeltblindet studie, inkluderer 109 patienter, 33 med knæartrose, 19 med hofteartrose og 57 med artrose i andre led (C). Gennemsnitsalder 63 år, 73% kvinder. 56 patienter behandles med depottablet oxycodone 10 mg x 2 dagligt og 51 med tablet placebo x 2 dagligt. Opfølgning i alt 13 uger. Høj Cochrane og Jadad score. Der noteres stort frafald i studiet, hvor kun hhv. 41% i behandlingsgruppen og 25% i placebogruppen gennemfører studiet. De finder en smertereduktion på >50% hos kun hhv. 20% og 5,9% i de to grupper målt med global pain score. På trods af signifikant smertereduktion med oxycodone, er samlet konklusion negativ, grundet det store frafald og det lave antal deltagere med >50% smertereduktion.

### Bivirkninger

Alle 3 studier har registreret bivirkninger, men nærmere beskrivelse af hvordan, foreligger ikke. De mest hyppige bivirkninger er kvalme, obstipation, svimmelhed, somnolens, hovedpine, diare, opkastning og øget svedtendens. Studie A og B har registreret de gastrointestinale procentvise bivirkninger (kvalme og obstipation), hvor behandlingsgrupperne ligger fra 33-49%, dog oxycodone med hele 67,3% og placebo 26,1%. To studier A og C finder, at 87,4% og 93% i oxycodone gruppen oplevede mindst en bivirkning. I tapentadol gruppen(A) var der 75,9% som oplevede minimum en bivirkning. I placebogrupperne var der i studie A 61,1%, som fik minimum en bivirkning og 55% i studie C. Om bivirkninger eller manglende effekt var årsag til frafald er ikke nærmere beskrevet, dog



er der registret et frafald tilskrevet bivirkninger på 14.5% i buprenorphine gruppen og 29,2% i tramadol gruppen. (B).

### **Konklusion**

Studiet sammenligner en bred vifte af smertetilstande og adskillige opioidtyper, hvilket gør den samlede konklusion svagere. Relativt få studier (20 ud af 111) med opfølgning >12 uger, kan svække konklusionen på langvarig smertebehandling. Generelt er oxycodone effektiv mod smerter, men ikke bedre end andre opioider, og bivirkninger er hyppigere. Frafaldsraten er høj. Derfor kategoriseret til svag evidens. Ved brug af tapentadol og buprenorphine ses også en smertereduktion om end noget lav, men med en gunstigere bivirkningsprofil. Grundet et begrænset antal deltagere i studierne samt lavere smertereduktion, er evidensen svag. Den overordnede konklusion er svag evidens for brugen af opioider til behandling af kroniske ikke maligne smerter herunder OA.

[J Avouac: "Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials", 2007 \(16\)](#)

### **Smerter**

Et litteraturstudie, hvor man samler alle randomiserede studier indtil oktober 2006, omhandlende opioiders effekt på smerter og funktion, samt opioiders sikkerhed mod placebo eller ikke-opioid behandling af patienter med OA. I alt 18 studier er inkluderet med et totalt antal patienter på 4856, 59% med knæartrose, 19% med hofteartrose og 21% med artrose i andre led eller ikke specificeret. Gennemsnitsalder 61,6 +/-3 år, 66% kvinder og gennemsnits BMI 33 +/-2. 3244 behandles med et opioid, 1612 med placebo. Kun 4 studier sammenligner opioid mod paracetamol og/eller NSAID. 17 af studierne er parallel forsøg, et enkelt er et cross over. 17 studier analyseres ud fra intention to treat. Gennemsnitlig opfølgning på 13+/-18 uger, median 12 uger med stor spredning fra 1,4-72 uger. Jadad score 3,7 +/- 0,6.

Smertegrad bliver registreret med enten VAS, WOMAC pain score eller Four (or five) point Likert scale. Behandlingseffekten udregnes i ratio, som en gennemsnitlig effekt i behandlingsgruppen minus effekten i placebogruppen. Effektmål <0,2 ubetydelig, 0,2-0,5 lille, 0,5-0,8 moderat, >0,8-1,2 vigtig og >1,2 meget vigtig. Den samlede effekt på smerteintensitet er -0,79 (CI -0,98 til -0,59) P <0,0001. For stærke opioider: -1,08 (CI -1,52 til -0,65) p <0,0001, for svage opioider: (tramadol og codeine) -0,56 (CI -0,69 til -0,43) p <0,002. Konklusionen forblev uændret uafhængig af type af opioid, type af smertere registrering eller kvalitet af studiet.

### **Funktion**

I alt 5 studier (Antal 2024) kigger på fysisk funktion, alle med WOMAC subskala for fysisk funktion, og den samlede effekt er -0,31 (CI -0,39 til -0,24) p = 0,66. Kun 1 studie med stærkt virkende opioid (Cadwell, morfin) måler på fysisk funktion, hvor effektmål er -0,31. Ved Tramadol +/- paracetamol (3 studier) bliver samlet effektmål -0,29. Et studie med codeine (Peloso) finder effektmål på -0,78. Generelt kun en lille forbedring, som har usikker klinisk relevans.

### **Bivirkninger**

Alle 18 studier giver brugbare data om opioiders sikkerhed, men metanalysen giver ingen nærmere beskrivelse af registreringsformen af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger er kvalme (30%), obstipation (23%), svimmelhed (20%), somnolens (18%) og opkastning (13%). Det samlede gennemsnitlige frafald grundet bivirkninger er 25% for opioider, hhv. 31% for stærke opioider og 19% for svage opioider og 7% for placebo. Numbers needed to harm (NNH), udtryk for 1 ekstra bivirkning i behandlingsgruppen sammenholdt mod kontrolgruppen, er samlet set 5, med henholdsvis 4 for stærke opioider, 9 for svage opioider.

### **Konklusion**

Velafgrænset metaanalyse af opioid brug ved OA-patienter. Konklusionen svækkes dog af kun en forfatter til data gennemgang, de relativt meget korte studieforbøb og industristøttede studier (17 ud

af 18). Resultatet bliver at opioider sammenlignet med placebo giver signifikant bedre smertelindring hos OA patienter, med en fordel til stærke opioider, men at brugen af alle opioider begrænses væsentligt af deres klassiske ikke-livstruende bivirkninger. Forbedring af fysisk funktion er lille, og kan ikke med sikkerhed antages klinisk relevant.

B.R. Da Costa: "Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip", 2014. (13)

### **Smerter**

Et Cochrane review med udelukkende randomiserede kontrollerede studier, seneste opdateret i august 2012. Undersøger transdermale og orale opioiders effekt på smerter, funktion, sikkerhed og afhængighed mod placebo eller ingen intervention hos patienter med knæ- eller hofteartrose. I alt 22 studier med 8275 deltagere er inkluderet, 5478 med knæ- og hofteartrose, 2684 med knæartrose og 113 med hofteartrose. Gennemsnitsalder 60,2 år (18 studier), 68% kvinder (20 studier) og gennemsnits BMI 32,2. (6 studier). 5101 fik stærke opioider, 79 svage opioider og 3095 placebo. Kun 1 studie analyseres ud fra intention to treat.

Smerteregistrering bliver foretaget på 11 måder, men "global pain" vægtes højst, herefter WOMAC. Man bruger standard mean differences (SMD) med 95% sikkerhedsinterval til registrering af behandlingseffekt. SMD på 0,2 (0,5 cm) betragtes som en lille forskel, 0,5 (1,25 cm) som moderat forskel, og 0,8 (2 cm) som stor forskel mellem behandlingsgruppen og kontrolgruppen. De definerer et behandlingsrespons, som 50 % forbedring i scoren.

Samlet set finder de en forbedring ved brug af opioider på -2,5 cm og -1,8 cm ved placebo på VAS. Dette svarer til en relativ effekt (SMD) på -0,28 (CI -0,35 til -0,20) sv.t. 0,7 cm på VAS-skalaen. Numbers needed to treat (NNTB) på 10.

De fleste studier (19 ud af 22) kigger på stærke opioider, og 17 ud af 22 på orale opioider (5 transdermale). 12 studier har en varighed på under 4 uger, og disse viste signifikant større smertelindring, end ved længerevarende behandling. (SMD -0,40 mod -0,15, p-værdi 0,001).

Man finder moderat forbedring ved codeine (SMD -0,51). Lille til moderat forbedring ved oxycodone (SMD -0,31), oxymorphone (SMD -0,39) og tapentadol (SMD -0,31). Lille forbedring ved morphine (SMD -0,25), buprenorphine (SMD -0,19) og fentanyl (SMD -0,22). Ingen effekt på smerter ved hydromorphone (SMD 0,04).

Ingen signifikant effektforskel mellem de forskellige opioid typer, deres potens, administrationsvej eller daglig dosering.

### **Funktion**

I alt 12 studier med 3553 deltagere undersøges mht. funktionsniveau. Ti metoder blev brugt til måling af funktion, hvor global disability score vægtes højest, herefter WOMAC subscore. Funktionen registreres på samme vis som smerter med SMD og 95 % sikkerhedsinterval. Samlet set findes en forbedring på funktionsniveauet i behandlingsgrupperne, med opioid på -1,8 point, mod -1,2 point i placebogruerne. Dette svarer til en relativ effekt (SMD) på -0,26 (CI -0,35 til -0,17), sv.t. 0,6 point på Womac disability scale (0-10). NNTB på 11

Stærke opioider bliver undersøgt i 10 ud af 12 studier, og oral administrationsform i 9 ud af 12 studier. Man finder moderat forbedring ved codeine (SMD - 0,42) og oxymorphone (SMD -0,38). Lille forbedring ved morphine (SMD -0,20), oxycodone (SMD - 0,30), tapentadol (SMD -0,15), buprenorphine (SMD -0,23) og fentanyl (SMD -0,28).

Ingen signifikant effektforskel mellem de forskellige opioid typer, deres potens, administrationsvej eller daglige dosering. Behandlingsvarighed, lokaliseringen af OA eller anden brug af anden mild smertestillende medicin påvirker ikke resultatet.

### **Bivirkninger**

I alt 10 studier med 4898 deltagere rapporterer om bivirkninger. 2490 ud af 3222 (77 %) oplever en bivirkning i behandlingsgruppen, mod 891 ud af 1676 (53%) i kontrolgruppen. Dette svarer til en relativ risiko (RR) på 1,49, dvs. 49% større sandsynlighed for at opleve en bivirkning ved aktiv behandling mod placebo. Numbers needed to harm (NNTH) 14. Der observeres ingen forskel på RR mellem de forskellige opioid typer eller ved forskellige behandlingsvarigheder.

21 studier med 8128 deltagere, undersøger frafald grundet bivirkninger. Deltagere som får opioid behandling, har 3,8 gange så høj en tendens til at trække sig fra studiet som dem i placebo gruppen. Dvs. en RR på 3,76, højest for oxycodone (5,55) og lavest for morphine (2,12).

Ingen signifikant forskel mellem opioid typer, dosis eller behandlingsvarighed. Der registres så få alvorlige bivirkninger, at det ikke er muligt at udføre nogen form for statistik på disse.

Kun tre studier kigger på risikoen for opioid afhængighed. De finder at deltagerne i opioid grupperne har en 2,8 gange øget risiko for at opleve abstinenssymptomer, sammenlignet med placebo gruppen. Der udføres ikke yderligere statistik på dette, og må derfor antages som enten sparsom forekomst, eller mangelfuld oplysninger om risikoen i foreliggende studier.

### **Konklusion**

Størrelsen af reviewet styrker konklusionen. Relevansen i Danmark kan begrænses af, at der kun er inkluderet 2 studier med morfin.

Opioider nedsætter smerteintensiteten og bedrer funktionsniveauet, men de observerede fordele er små. Ved behandlingsvarighed >4 uger, er smertereduktionen endog endnu mindre. Øget dosering ser ikke ud til at give yderligere smertereduktion. Bivirkninger får ofte patienter til at stoppe med behandlingen, og kan begrænse længerevarende brug af opioider. Den observerede forskel i smertereduktion er eventuelt klinisk irrelevant, da 95% sikkerhedsintervallet ikke inkluderer den klinisk vigtige SMD på 0,37, sv.t. 0,9 cm på VAS. (19,20)

Med mange korte studier og en maksimal opioid behandlingsvarighed på 6 måneder, drages der ikke konklusioner på langtidsbrug eller risiko for afhængighed. Forfatterne konkluderer, at brugen af opioider kan overvejes som kortvarig behandling i sene stadier af OA, fx før eventuel kirurgi.

## Resultater tramadol

N. Babul: "Efficacy and safety of extended release once-daily tramadol in chronic pain", 2004.

### **Smertes**

246 udvalgte knæartrose patienter >50 år med moderate til svære smerter svarende til 40 mm på VAS, randomiseres til enten tramadol 100 mg med mulighed for øgning til 400 mg, eller til placebo. Begge behandlinger administreret én gang daglig.

Forsøget er dobbelt blindet og løber over 12 uger. Deltagerne har sammenlignelige basale demografiske karakteristika. 124 modtog tramadol behandling, med en middel daglig dosis på 276 mg, og 122 behandlede med placebo.

Som det primære effekt mål anvendes Arthritis Pain Intensity (API) VAS, scoret ved hver klinisk besøg. Konklusionen laves ud fra en sammenligning med udgangsværdien og smertescoren ved uge 12, mod samme i placebo gruppen. Forfatterne definerer ved en konsensus, en forskel på 15 mm mellem de to behandlingsgrupper som klinisk afgørende. Desuden anvendes samme API VAS, udfyldt af patienten på en daglig basis, samt WOMAC OA indexet.

Man finder, at der allerede efter blot en uge er en forskel på API VAS (0-100 mm) mellem de to beh. grupper. Forskellen findes signifikant ( $p < 0,003$ ), vedvarende og let stigende gennem perioden. Kun for registreringen i 12. uge opnås dog en forskel på 15 mm. I gennemsnit over de 12 uger findes forskellen på 12.7 mm på API VAS,  $P < 0,001$ . Det samme gælder for dagbogsregistreringerne, hvor forskellen findes til 10.3 mm.,  $P < 0,001$ . Men for begge registreringer opnås således ikke de prædefinerede klinisk afgørende 15 mm.

Hvad angår WOMACS smerte underkategori (0-500 mm), findes der en forskel på 51.1 mm.,  $P < 0,001$  til fordel for tramadol. Forskellen registreres allerede efter én uge med tramadol beh. 100 eller 200 mg og vedvarer gennem forsøgsperioden.

### **Funktion**

Her findes for WOMAC indekset stivhed og fysisk funktion, overordnet samme signifikante forskel,  $P < 0,001$ , som for smerte effektmålene.

Søvnen undersøges vha. et spørgeskema med fem underspørgsmål "Chronic pain sleep Inventory" (CPSI). Man finder i tramadol gruppen den største ændring fra udgangs værdien,  $p < 0,031$ , for fire af søvn underspørgsmålene (problemer med at falde i søvn, natlig opvågning pga. smerter, smerter fra morgenstunden og den generelle søvnkvalitet). Ingen signifikant forskel mellem de to beh. grupper mht. behovet for sovemedicin.

### **Bivirkninger**

Det er iøjnefaldende at hovedårsagen til bortfald i behandlingsgruppen er bivirkninger ( $n = 33$  ud af samlet bortfald på  $n = 63$ ), hvorimod det i placebo gruppen er manglende effekt ( $n = 45$  ud af samlet bortfald på  $n = 59$ ). Henholdsvis 63,7 % og 32 %,  $P < 0,001$ , oplever bivirkninger der relateres til behandlingen i de to grupper. De hyppigste bivirkninger i beh. gruppen er svimmelhed, kvalme, forstoppelse, hovedpine, somnolens og kløe. Tilsvarende i placebo gruppen opleves forstoppelse, kvalme, svimmelhed og hovedpine.

### **Konklusion**

Hvad angår smerter, findes en signifikant reduktion ved brug af tramadol sammenlignet med placebo. Dog opnås først ved uge 12, den på forhånd definerede klinisk vigtige forskel på 15 mm på API VAS scoren.

Tramadol behandlingen gavner både deltagernes fysiske funktion og lindrer deres led stivhed. Effekten på begge, findes samlet set over perioden signifikant ( $P < 0,001$ ). De undersøgte søvn modaliteter bedres signifikant, sammenlignet med udgangsværdierne, fra og med uge 2 i tramadol gruppen.

Den relative høje incidens af bivirkninger med formodet relation til tramadol behandlingen, er den primære årsag til frafald i beh. gruppen, 25% mod 5,7 %. I placebo gruppen, skyldes frafaldet primært manglende effekt, 36.9% mod 15,3 % i tramadol gruppen. Forskellene er signifikante.

Som forfatteren meget viseligt selv konkluderer: "An important consideration in any clinical trial, is whether statistically significant observed differences between treatments are clinically meaningful".

Den potentielt gavnlige effekt af mild opioid behandling på smerterne, begrænses væsentligt af de opioid relaterede bivirkninger. Her findes dog modsat mange andre studier også god effekt på nattesøvn, ledstivhed og fysisk funktion.

C. Thorne: " A randomized, double-blinded, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis.

### **Smerter**

100 meget selekterede knæ- og hofteartrose patienter, gennemsnitsalder 61, randomiseres til enten 150 mg daglig oral tramadol, med mulighed for ugentlig optitrering til 200, 300 eller 400 mg eller placebo behandling. Paracetamol er for begge grupper "rednings medicin". Efter 4 uger modtager alle pt. den anden behandlings modalitet i yderligere 4 uger. Herefter åbnes forsøget for de tilbageblevne deltagere, og de kan nu frit vælge at fortsætte behandling med tb. tramadol, max. 400 mg dagligt, i seks måneder.

Der anvendes adskillige effekt mål. Et selvrapporteringsværktøj i form af en fem punkst skala (0= ingen, 4= uudholdelige smerter, formodes Likert), 100 mm VAS, WOMAC OA index, Pain & Disability Index (PDI), der består af en 11 punkts skala med svar fra ingen handicap til total handicappet på afgørende livsfunktioner og evner. Desuden et 8 spørgsmåls "Pain and sleep questionnaire" med svar fra "aldrig" til "altid" på en 100 mm VAS og endelig Health Survey (SF36) inkluderende 8 helbreds oplysninger registreret ved starten, overkrydsningen, slutningen og hver anden måned i den forlængede periode.

Løbende evaluerer både deltagende patient og læge, fortsat med blindingen aktiv, på effektiviteten af behandlingen samt til slut på hvilken behandlings periode de hver især foretrak, eller om de ikke havde en præference.

Ændringen fra udgangsværdien i VAS score mht. smerte intensitet frem til den fjerde og sidste behandlings uge, var 26.5% for tramadol gruppen ( $P < 0.0001$ ) og 11.3 % ( $p = 0.024$ ) for placebo gruppen. Samme signifikante forskel findes i selvrapporteringsværktøjet mellem de to behandlingsgrupper ( $p = 0.006$ ), og i WOMAC OA indekset for smertekomponenten, opgjort for den fjerde uge ( $P = 0.0001$ ). Dog findes det afgørende, at begge beh. grupper udviser en signifikant CFB (change from baseline) i begge smerte rapporterings værktøjer, ændringen dog mest markant for tramadol gruppen.

### **Funktion**

Womac OA indexet for fysisk funktion udviser en tilsvarende signifikant forskel i ændring fra udgangsværdien i begge grupper. Tramadol gruppen 29.4%,  $P = 0.0001$ . Placebogruppen 19.2 %,  $P = 0.0001$ . Forskellen mellem de to grupper er signifikant ( $P = 0.0205$ ). For undergruppen stivhed, ses signifikant forskel fra udgangsværdien for både tramadol og placebo gruppen, men ikke signifikant forskel mellem de to grupper.

For PDI indexet findes for 6 ud af de 7 under kategorier signifikant forskel til fordel for behandling med tramadol. Kun kategorien seksuel aktivitet afviger herfra, og er for begge beh. grupper uændret fra udgangsværdien. For den overordnede score "total pain and disability" findes forskellen mellem behandlingerne signifikant ( $P = 0.0004$ ) efter fire ugers behandling. For placebo gruppen er hverken den overordnede, eller underkategorierne ændret signifikant i forskel fra udgangsværdien.

Hvad angår patienternes søvn og kvalitet af denne, finder der i uge 4 signifikant ændrede scores i fem ud af otte søvn kvalitets parametre i den aktive behandlingsgruppe sammenlignet med placebo gruppen. Det samme gør sig gældende for den overordnede smerte og søvn score, som dog også er signifikant bedret i placebo gruppen. For de sidste tre parametre (vækket af smerte om natten, partneren vækket og søvnkvaliteten) var der også signifikante ændringer fra udgangsværdien, men ikke grupperne i mellem.

For SF 36 findes ved slutningen af behandlingsperioden i 3 ud af de 8 underkategorier, samt for den overordnede fysiske komponent, signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper til fordel for tramadol. Det betyder, at der i de fem andre underkategorier, ikke findes samme signifikante forskel til fordel for tramadol.

Patienterne ( $P= 0,0001$ ) og lægen ( $P= 0,001$ ) vurderede behandlingseffektiviteten af tramadol signifikant højere end placebo over 4 ugers perioden, og udtrykte markant præference for behandling med tramadol. Foretrukne behandlingsfase blev både opgjort som en per protokol analyse og en intention to treat analyse. Tramadol fasen blev herved foretrukket af hhv. 55.8% og 55.4% af patienterne, med de resterende patienter fordelende sig nogenlunde ligeligt mellem placebo fasen og ingen præference.

### **Bivirkninger**

79.8% i den aktive gruppe rapporterer bivirkninger mod 65.9% i placebo gruppen.  $P=0.0833$ . Ved tramadol beh. ses kvalme, forstoppelse, sveden og søvnløshed markant oftere. Måden tramadolen blev optitreret på gjorde det muligt at sammenligne frekvensen af bivirkninger ved forskellige doseringer: lave (150-200-300mg) eller høj (400 mg). Der var en tendens til færre bivirkninger ved den høje dosering. Forstoppelse dog ens for begge doseringsgrupper.

Kun 29 patienter gennemførte det åbne forsøg med en middeldosis tramadol på 313 mg. En 1/3 frafaldt det åbne studie grundet bivirkninger.

### **Konklusion**

Et meget pro tramadol forsøg, hvor der anvendes adskillige vurderings parametre både på det smerte- og funktionsmæssige plan. Signifikante ændringer i smerteintensitet og funktionsniveau, fraset stivhed mellem behandlingsgrupperne, men opmærksomhed på at der især for smertescoren også er signifikant ændring fra udgangsværdien i placebogruppen. Høj forekomst af bivirkninger i begge grupper og forskellen ikke signifikant. Ikke muligt at konkludere på behandlingen efter blot en, to eller tre uger.

Kvaliteten svækkes af det meget selekterede lille deltagerantal, det relative høje frafald, især i det åbne studie og at studiet er producent støttet. De mange evalueringsværktøjer vurderes både at kunne være en fordel, smerte og funktion set fra forskellige vinkler, men risiko for forvirring og ukorrekt registrering grundet udtrætning. Det bemærkes, at studiet ikke er inkluderet i de senere reviews.

[Cepeda MS, "Tramadol for osteoarthritis" – a Cochrane review", 2009.](#)

### **Smerter**

Inkluderer 11 randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 1019 knæ- og hofteartrose patienter der modtager enten tramadol (ni) eller tramadol/paracetamol (to), og 920 knæ- og hofteartrose patienter, der behandles med placebo eller aktiv kontrol (paracetamol, pentazocine, Cox-2, dextropropoxyphene, diclofenac, uspecificeret NSAID, dihydrokodeine). De aktive og de placebo kontrollerede studier analyseres separat ud fra intention to treat princippet.

Primære effektmål er smerte og smertelindring angivet ud fra en VAS, hvorfra middelværdi og standard afvigelse SD udregnes. Hvis der ikke angives en lignende skala i artiklen, forsøger man at kalkulere andelen af patienter der opnår minimum 50 %'s smertereduktion.

Andre effektmål anvendt er fysisk funktion, hvortil WOMAC (5 studier), SF36 (et studie) anvendes, samt patienternes egen rapportering af overordnet vurderet fremgang. Behandlingseffekt formidles i form af number needed to treat to benefit (NNTB). Sikkerheden af tramadol behandlingen, fremstilles i form af typer og alvorligheden af bivirkninger og number needed to harm (NNTH). Som sekundært effektmål kigges på fordele ved behandlingen ud fra varigheden. Forsøgene deles op i studier på otte uger eller under, og studier med varighed over otte uger.

Der anvendes i gennemsnit 201.4 mg tramadol +/- 50.15 mg. Opfølgningstiden er fra 7 til 91 dage med et gennemsnit på 35 dage. 91 er det gennemsnitlige antal deltagere i hver gruppe pr. studie.

I de placebo kontrollerede studier (tre): på en 0-100 VAS, findes i tramadol gruppen en angivelse af 8.5 enheder mindre smerte efter behandling, 95% CI -12.05 til -4.9. Dette udregnes til et relativt fald på 12% sammenlignet med kontrol gruppens udgangsværdi. Der findes en forskel i smertereduktionen ved behandling over otte uger, middelværdi -9.1 (95% CI -13.24 til - 1.96) enheder, mens den ved behandling under otte uger er -7.6 (95% CI -13.68 til - 4.44). Forskellen er ikke signifikant.

Aktive kontrollerede studier (9): her finder man at tramadol behandlede patienter har et større fald i smerteintensitet end patienter der modtager pentazocine, dextropropoxyphene eller dihydrokodeine. Dog giver behandling med paracetamol 1500 mg/dag en større analgetisk lindring end behandling med 150 mg tramadol/dag, givet som 50 mg gange tre.

#### **Funktion:**

Fire placebo kontrollerede studier evaluerer WOMAC indekset fysisk funktion og led stivhed, og der findes en større reduktion i tramadol gruppen (-0,34; 95 % CI -0,49 til - 0.19), svarende til en 8.5%'s relativ reduktion i middel udgangsværdien, i forhold til placebo gruppen. For overordnet selvrapporteret fremgang, findes 37 % øget moderat forbedring i tramadol gruppen, svarende til NNTB på 6 (95% CI 4 til 9).

Aktive kontrollerede studier: her findes ved tramadol behandling en hhv. 38 % (dextropropoxyphene) og en 150 % (pentazocine) større sandsynlighed for øget selvrapporteret velvære. Ved beh. med diclofenac (25-50 mg op til tre gange dagligt) i overkrydsnings studiet (50-100 mg tramadol op til tre gange dagligt), findes samme effektivitet. Tilsvarende findes reduktionen i WOMAC scores ens hvad enten der behandles med tramadol eller diclofenac.

#### **Bivirkninger**

Placebo kontrollerede studier: I fire studier finder man at risikoen for mindre alvorlige bivirkninger er øget med 2.27 (95 % CI 1.77 – 2.66) i tramadol gruppen. NNTB er 5. Hvad angår de mere alvorlige bivirkninger, som resulterer i at patienterne forlader studiet, findes de øget med en faktor 2.26 (95% CI 1.96 – 3.63) i tramadol gruppen sammenholdt med de placebo beh. pt. NNTB = 8.

Aktive kontrollerede studier: man finder en øget risiko for udvikling af både milde og mere alvorlige bivirkninger ved behandling med tramadol, sammenlignet med diclofenac og dextropropoxyphene, NNTB = 5. Modsat sammenlignet med pentazocine hvor risikoen for begge er lavere i den tramadol behandlede gruppe.

#### **Konklusion**

Tramadol behandling giver smertelindring, øget selvvurderet helbred og øget funktionsniveau, men fordelene er små. Paracetamol 1500 mg/dag findes mere effektivt i smertelindring end 150 mg tramadol/dag (givet som 50 mg gange tre). Bivirkninger er hyppige i tramadol gruppen og NNTB er hhv. 8 og 5 for alvorlige og mindre alvorlige bivirkninger i de to studiedesigns. Det lave deltagerantal tillader ikke konklusioner på de aktive sammenligninger, men et mindre studie (n = 120) viser at diclofenac udviser samme effektivitet i behandling som tb. tramadol op til 100 mg tre gange dagligt.

Der fandtes ikke signifikante forskelle på de to varigheds kategorier over eller under 8 uger.

Alle studier undtaget et, er støttet af medicinal industrien.

## L. Machikanti: A systematic Review of randomised trials of long-term opioid management for chronic Non-cancer pain. 2011.(15)

### Smerter

I L. Manchikanti studiet (15) er der 5 ud af de 20 randomiserede studier som undersøger tramadol behandling ved OA. Nærmere beskrivelse ses under "resultater opioidider". Det er i dette review ikke muligt at konkludere enkeltvis på "funktion" og "bivirkning".

Det første studie, er det tidligere omtalte studie af Babul et al fra 2004 med 246 deltagere, der randomiseres til tramadol ER eller placebo behandling. Man finder som nævnt statistisk signifikant og vedvarende (over 12 uger) forbedring hvad angår smertereduktion, fysisk funktion og stivhed og søvn kvalitet. Konklusionen bliver dog alligevel ud af tre mulige: (negativ, uafgjort og positiv), uafgjort grundet det store frafald (49%) og den hyppige forekomst af bivirkninger.

Det andet studie, Burch et al fra 2007. Et randomiseret, dobbeltblindet placebo kontrolleret studie med 646 knæ- og hofte artrose patienter, der randomiseres til tramadol beh. (432 patienter), 200 mg, 300 mg eller placebo (214 patienter) i 12 uger. Høj Cochrane og Jadad score. Man konkluderer her overordnet positivt resultat både ved beh. med 200 og 300 mg tramadol kontra mid idet 59 % af patienterne oplever en 4 points forbedring på smerte skalaen sammenlignet med 47 % i placebo gruppen. Antallet der gennemfører er acceptabelt og sammenlignelig i de to grupper. Relativ lav forekomst af bivirkninger i begge grupper. Hhv. 5 % i placebo og 10 % i tramadol gruppen sammenlignet med andre studier.

Tredje studie, Gana et al fra 2006. Et randomiseret, dobbeltblindet placebo kontrolleret studie med 1020 knæ- og hofte artrose patienter, der følges over 12 uger. Høj Cochrane og Jadad score. Patienterne randomiseres til depot tramadol 100 mg (203 pt.), 200 mg (203 pt.), 300 mg (204 pt.), 400 mg (205 pt.) eller placebo (205 pt.) en gang dagligt.

Der observeres et stort frafald på 55 %, samt hyppig forekomst af milde bivirkninger, 71% - 84% i tramadol grupperne og 56 % i placebo gruppen. Dette svækker resultatet, der findes at vise signifikant forbedring hvad angår smertereduktion og funktionsforbedring for beh. grupperne med tramadol 100 – 300 mg, dog mindre end 2 point på 0-10 points skalaen. Forfatterens konklusion derfor uafgjort mht. endeligt resultat.

Fjerde studie, Karlsson og Berggren fra 2009. Et mindre (n = 135) randomiseret åbent parallel gruppe forsøg. Her bærer 69 knæ- og hofte artrose patienter et 7 dages buprenorphine plaster, 5, 10, 15 eller 20 mcg/time op til to plastre samtidigt, og 66 patienter indtager tramadol 150, 200, 300 eller 400 mg pr. dag gennem 12 uger. Det nøjagtige antal per behandlings styrke oplyses ikke.

Cochrane og Jadad scores vurderes her kun at være middel grundet den manglende blinding af både den person der allokerede patienterne i grupperne, patienterne selv, og den der kvalitets sikrer effektmålet. 80% af bp patienterne gennemfører, mod 70% af de tramadol behandlede. Den overordnede konklusion er uafgjort, trods positivt resultat for 7 dages bp plaster behandlingen mht. smertereduktion. En bestemt styrke fremhæves ikke her og smertereduktionen var kun svagt over 2 point på VAS 0-10.

Det femte studie af Mongin et al fra 2004, er et randomiseret, dobbeltblindet parallel kontrolleret studie med 431 knæ artrose patienter. Pt. randomiseres til tramadol retard 100-400 mg (n= 215) en gang dagligt, eller tramadol retard 100-400 mg to gange dagligt (n= 216) over en 12 ugers periode. Median behandlings dosis er for begge grupper 200 mg. Høj Cochrane og Jadad score.

Høj gennemførsel rate på hhv 85% og 83 %. 80 % af patienterne rapporterer mindst en bivirkning, med let hyppigere (5-11%) forekomst af svimmelhed, opkastning, hovedpine i gruppen med to



daglige doseringer. Somnolens var med 30 % mod 21 % hyppigere ved kun en daglig tramadol dosering. Den overordnede konklusion blive positiv til fordel for behandling med tramadol en gang dagligt grundet smertedække gennem døgnet, og acceptabel bivirkningsprofil med lav frafald.

### **Konklusion**

Der foretages ikke metaanalyse på studierne, da inklusionskriterierne herfor ikke er tilstede. Forfatterne konkluderer slutteligt at med fem randomiserede studier hvoraf tre er placebo kontrollerede, et et sammenligneligt og et et parallel gruppe forsøg, at der er klinisk og statistisk signifikant smertereduktion ved behandling med tramadol en gang dagligt. Fundene dog kun grænse signifikante, forsøgene ofte med et stort frafald grundet bivirkninger. 50 ud af 100 OA patienter vil bedres på placebo, og 69 ud af 100 vil opleve reduceret smerte på tramadol beh.

## Resultatskema

Forfatter 1. ÅR	da Costa BR 2014	Cepeda M 2009	Laxmaiah Manchikanti 2011	Avouac J 2007	C Thorne 2008	Najib Babul 2002
<b>Titel</b>	Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip	Tramadol for osteoarthritis (Review)	A systematic Review of randomised trials of long-term opioid management for chronic Non-cancer pain	Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful OA	Efficacy and safety of extended release once-daily tramadol in chronic pain: A Randomized 12 week Clinical trial in Osteoarthritis of the knee.
<b>Studiedesign</b>	Cochrane review update. Randomiserede og semi randomiserede kontrollerede forsøg frem til aug 2012. Alle angivet som dobbel blindet.	Cochrane review update. Randomiserede kontrollerede studier frem til maj 2006.	Systematisk review af randomiserede studier af minimum 12 ugers varighed, om effekten af opioider i behandlingen af kroniske ikke-maligne smerter	En meta analyse af randomiserede kontrollerede forsøg, frem til okt 2006, der evaluerede effekten (smertereduktion, fysisk funktion, bivirkninger) af opioider mod placebo eller non-opioider hos OA patienter.	Randomiseret, dobbel-blindet, placebokontrolleret cross over studie med 4 uger i hver gruppe. Efterfølgende mulighed for 6 mdr. åben tramadol beh.	Randomiseret, dobbel blindet, placebo kontrolleret 12 ugers studie.
<b>Formål</b>	At afgøre effekten på smerte, funktion, sikkerhed og misbrug ved oral eller transdermale opioider sammenlignet med placebo eller ingen intervention hos patienter med knæ eller hofte OA. Tramadol forbrug lig med udelukkelse.	At afgøre effekten på smerte, funktion, virkningsvarighed og sikkerhed ved oral tramadol i forbindelse med behandling af patienter med knæ eller hofte OA.	Evaluere den kliniske effekt af opioider i behandlingen af kroniske ikke-maligne smerter. Hovedfokus på smertereduktion og bivirkninger. Desuden funktions forbedring, frafald og bivirkninger.	At afgøre den analgetiske effektivitet, effekten på fysisk funktion og sikkerheden ved brug af opioider ved OA.	At sammenligne tramadol depot (150 - 400 mg) med placebo i behandlingen af moderate til svære artrose smerter i knæ og hofte.	At evaluere effektiviteten og sikkerheden af tramadol retard hos patienter med moderat til svært knæ OA.
<b>Deltagere</b>	22 Studier. 8275 deltagere. 5101: stærke opioider 79: svage opioider 3095: placebo. 5478: knæ- og hofteartrose 2684: knæartrose 113: hofteartrose. Gennemsnitsalder: 60,2 år Kvinder: 68%	11 studier. 1019: behandlingsgruppe 920: kontrolgruppe, med placebo eller anden aktiv behandling.	21 studier; 10534 hvoraf 8 studier med 3615 patienter undersøgte mht OA. Alle deltagere er over 18 år, har haft ikke cancer smerter i min. 3 måneder og forgæves forsøgt behandlet med non opioide analgetika.	18 studier; 4856 3244: opioider 1612 placebo Gennemsnitsalder: 61,6 +/-3 år. Kvinder 66% BMI 33 +/- 2 kg/m <sup>2</sup> . 59%: knæ artrose, 19 %: hofte artrose.	100 50:Tramadol 50: Placebo Open label studie 53 deltog.	246 deltagere over 50 år. Tramadol n = 124. Placebo n = 122 . Gennemsnitsalder er 61,2 år. 66,1 % kvinder. Vægt 93.8 kg +/- 21.9 kg.
<b>Medicin</b>	Oxycodone (10; 2943) Buprenorphine (4; 1401) Tapentadol (4;	Tramadol alene (9 studier, n= 511) Tramadol + paracetamol (2; 350) placebo (6;	Tapentadol (1; 346) Oxycodone (2; 401) Tramadol (5; 1868) Buprenorphine (1; 69) Placebo (5; 931)	Oxycodone (6; 947) Oxymorphone (1; 279) Morphine (1;	Tramadol 150-400 mg. Begge grupper kan for gennembrudssmerter få tb	Tramadol 100-400 mg . Middeldosis 276 mg.

## Forskningsopgave i almen medicin

Forfatter 1. ÅR	da Costa BR 2014	Cepeda M 2009	Laxmaiah Manchikanti 2011	Avouac J 2007	C Thorne 2008	Najib Babul 2002
	1795) Codeine (3; 179) Morphine (2; 638) Oxymorphone(2; 645) Fentanyl (1;399) Hydromorphone (1;275)	554) aktiv kontrolgrupper (5; 208): paracetamol, diclofenac, dihydrocodeine, dextropropoxyphen e eller pentazocine. Middel tramadol dosis: 201 mg +/- 50 mg.		222) Tramadol (8; 1124) Tramadol + pct (3;419) Fentanyl (1; 202) Codeine (1; 51)	paracetamol 325 - 650 mg.	
<b>Bivirkninger</b>	10 studier beskrev bivirkninger hos 2490 ud af 3222 i behandlingsgruppen og 891 ud af 1676 i kontrolgruppen. RR 1,49. NNTH 14. 21 studier beskrev ophør af behandling grundet bivirkninger. RR 3,76. NNTH 21.	Hyppigste bivirkninger rapporteret ved brug af tramadol: kvalme, opkastning, svimmelhed, obstipation, somnolens, træthed og hovedpine. Patienter som fik tramadol havde 2,27 og 2,6 øget risiko for hhv mindre eller mere alvorlige bivirkninger.	Hyppigste bivirkninger rapporteret ved alle aktive behandlinger: Kvalme, obstipation,svimmelhed, somnolens, hovedpine, diare og opkastning. Bivirkningsprofil var værst for oxycodone.	Hyppigste bivirkninger ved opioid behandling: Kvalme (30%) Obstipation (23%) Svimmelhed (20%) Somnolens (18%) og Opkastning (13%).	Signifikant øget forekomst ved tramadol indtag af kvalme, obstipation og svedtendens. Ingen signifikant forskel mht svimmelhed, hovedpine, opkastning eller somnolens. Generel høj forekomst af bivirkninger i både tramadol (79,8%) og i kontrol gruppen (65,9%). Der var således ikke signifikant forskel på den samlede forekomst af bivirkninger mellem grupperne.	Signifikant øget forekomst af bivirkninger i tramadol gruppen (63.7% mod 32,0%, p < 0.001), med svimmelhed, kvalme, obstipation, hovedpine, opkastning og døsigthed hyppigst. Hovedpine var ens i de to grupper. Frafald grundet bivirkninger var 24,7% ved tramadol mod 7,4% ved placebo (p < 0.001).
<b>Konklusion</b>	Opioiderne giver signifikant bedre smertereduktion og funktionsforbedring, uden effekt forskel mellem de forsk. opioid typer, deres potens, adm. vej eller daglig dosis. NNTH 10. Varighed mindre end eller lig fire uger viser større smert lindring end længere beh. varighed. Bivirkninger RR på 1.49 og en RR for frafald på 3.76. Smertereduktion mindre end 0.9 cm på VAS	I dette review finder man at fordelene ved tramadol beh er sammenlignelige med paracetamol beh.. ( 150 mg /dag mod 1500 mg/dag). Tramadol beh. giver smerte lindring, øget selvvurderet helbred og øget funktionsniveau, men fordelene er små. Bivirkningerne er begrænsende for beh., selvom de ikke er alvorlige NNTH 5.	De finder rimelig evidens for anvendelsen af tb. tramadol i behandlingen af OA i flere led, men ikke sikker evidens for oxycodone, tapentadol eller buprenorphine. I diskussionen påpeges det at man i tramadol studierne ligeledes ser en massiv placebo effekt i kontrolgrupperne (cfb hhv. 45 og 25%). Oxycodone havde flest bivirkninger medførende behandlingsstop.	Den samlede effekt størrelse for alle opioider mod placebo for smertereduktion og fysisk funktion er -0.79 og -0.31 respektivt. NNH er 5 vs placebo. Saaledes signifikant fald i smerte intensitet, men bivirkninger er begrænsende for deres anvendelighed. Ikke signifikant effekt på forbedret fysisk funktionsniveau.	Signifikant lavere smerte angivelse på VAS intensitets scoren samt på en lang række sekundære effekt mål. WOMAC, CFB, smerte og søvn mfl. Betydelig placebo effekt. I det fortsatte forsøg opretholdes de signifikante forskelle til fordel for tramadol beh., . Der ses ikke tolerans udvikling. Typiske opioid bivirkninger er årsag til frafald, dog en tilvænnings effekt i det fortsatte forsøg og dermed reducerede bivirkninger.	Tramadol retard 200-400 mg resulterer i signifikante forbedringer af smerter, fysisk funktion og søvn. De 15 mm´s klinisk signifikante forskel opnåes kun i 12. uge og den gennemsnitlige værdi er 12.7. Diskonkordans årsager er forskellige hhv bivirkninger (tramadol) og manglende effekt (placebo).
<b>Bias/styrker</b>	Størrelsen er en styrke. Høj validitet med dobbeltblindhed . Kun 2 studier	Primært sponsorerede studier (undt et). Tramadol eller tramadol plus	Relativt stort studie - giver vægt, men flere forskellige opioider og tilstande gør det sværere at	Kun en forfatter til gennemlæsning. Subgrupper - fx køn, alder eller	Støttet af producenten!. Meget høje anvendte doser. Mange pt.	Analgesi evalueres ved arthritis pain intensity Vas (api VAS),

Forfatter 1. ÅR	da Costa BR 2014	Cepeda M 2009	Laxmaiah Manchikanti 2011	Avouac J 2007	C Thorne 2008	Najib Babul 2002
	med morfin, som er førstevalg i DK. De fleste studier er støttet af industrien. 12 studier med varighed < eller lig 4 uger - Savner evidens for langvarig behandling til en kronisk lidelse mht effekt og afhængighed.	paracetamol sammenlignes med forsk. aktive beh. eller placebo derfor flere mindre studier og dermed svaghed i konklusioner. I et enkelt studie får både tramadol og kontrol gruppe COX-2 oveni.	sammenligne. Sætter spørgsmålstegn ved de amerikanske anbefalinger af brugen af opioider i behandlingen non-maligne kroniske smerter, da evidensen indtil videre er svag. Kun 3 studier med varighed over 6 mdr - langtidsvirkning?	BMI blev ikke undersøgt. Korte studieføløb til kronisk lidelse. Kun publicerede studier. 17 studier var støttet af industrien. Manglende sammenligning med pamol og NSAID grundet for få og små studier (4)	udelukkes (tidl misbrugere, depressive, betydelig comorbiditet mfl.). Styrke at der måles på flere parametre. Et lille studie. Der anvendes mange forskellige monitoreringsmål: VAS, WOMAC, PDI, SF-36, Pain & sleep questionnaire, CFB, patientdagbog.	WOMAC index subscales pain, fysisk funktion og stivhed, Chronic pain sleep inventory og selvrapporterede pt dagbøger. Ved en konsensus enes man om at en middel forskel på 15 mm (api VAS) er klinisk afgørende. I dette studie ud fra designet, ikke muligt at konkludere på effekten af de enkelte doser tramadol.
<b>Sammenfald</b>	Avouac; 8 (16) , Laxmaiah; 2 (15).	Avouac; 5 (16) , Laxmaiah; 1 (15).	da Costa ; 2 (13) Cepeda; 1 (14), Avouac; 3 (16)	da Costa; 8 (13) , Laxmaiah; 3 (15) Cepeda; 5 (14)		Er inkluderet i studie 14,15 og 16.

## Diskussion

### Smertes

I vores litteraturstudie, finder vi at opioider generelt har en smertereducerende effekt, der er bedre end placebo, til behandlingen af OA. Denne effekt er dog lille både for svage og stærke opioider.

Der kan stilles spørgsmål om den statistiske signifikante observerede forskel i smertereduktion, som findes i hovedparten af studierne, overhovedet er klinisk relevant. Cochrane reviewet omhandlende stærke opioider finder at 95% sikkerhedsintervallet ikke inkluderer den klinisk vigtige SMD på 0,37, sv.t. 0,9 cm på VAS. Svaghed ved studiet (13) er at ud af 22 studier, undersøger kun to tb morfin som hyppigst er anvendt i DK, tre kodein og 10 oxycodone (oxycontin) hvad angår smertereduktion, hvorved konklusioner kan være vanskelige at overføre på danske forhold.

Cochrane reviewet omhandlende tramadol finder en maksimal effekt på 12,5 point på en skala fra 0-100. Hvilket i andre studier formodes ikke ville kunne bemærkes af patienten, hvis denne har svære smerter, og kun netop vil kunne registreres ved moderate smerter (13,14). Endvidere er det også afgørende at bemærke at NNTB (6) er næsten ens med NNTH (5) for mindre bivirkninger, forstået således at fordelene nærmest udkonkurreres af ulemperne. I praksis anbefaler man en langsommere optitrering af aktiv behandling, hvilket ofte kan minimere bivirkningerne, og NNTH kan øges til et acceptabelt niveau.

Den relative lave effekt på smerter, kan desuden forklares ud fra opioiders virkningsmekanisme, der ikke inkluderer anti-inflammatorisk effekt (8), modsat NSAID præparater. Sammenholdt med øget mængde bivirkninger og begrænset forbedring af funktionsniveauet og dermed lav effekt på livskvaliteten, reduceres indikationen for brug af opioider væsentlig.

Ved brug af stærke opioider >4 uger, finder man reduceret smertelindring i forhold til <4 ugers behandling (13). Ved Tramadol behandling fandtes ikke behandlingsforskel over eller under 8 uger (14). Men generelt er varighederne på studierne korte, der er ingen opfølgning >6 mdr., hvilket gør det svært at sige noget om langtidsbrug af opioider ved OA. Oprindeligt ønskede da Costa BR et al at sætte grænserne for kortvarig behandling til 26 uger, men dette er muligt grundet nærværende studiers betydelig kortere varighed.

Der er aktuelt for få publicerede studier, til at kunne drage en endelig konklusion på om opioider har en klinisk signifikant smertereduktion mod gængs behandling med paracetamol og/eller NSAID. Cochrane reviewet (14) viser at behandling med tablet tramadol 50 mg x 3 dagligt har samme analgetiske effekt som tabl. paracetamol 500 mg x 3 dagligt, og ligeværdig med tabl. diclofenac 25-50 mg dagligt.

Vi finder i vores litteraturstudie ingen signifikant forskel på smertereduktionen ved øget dosering af opioider, deres administrationsform (oralt eller transdermalt) eller om der benyttes depotformulering. Et studie i Manchikanti's review (15) viser at indtag af depot formulering tramadol en gang dagligt, reducerer forekomsten af bivirkninger sammenlignet med to gange daglig indtag.

### Funktion

Samlet findes en forbedring af funktionsniveauet ved brugen af opioider mod placebo, men effekten er meget lille, og er formentlig ikke af klinisk relevans. Effekten på funktionsniveauet er uændret ved brug af svage eller stærke opioider, dosis, administrationsform eller behandlingsvarighed. Effekten influeres negativt af opioiders bivirkninger primært svimmelhed og somnolens. Der skal her have i mente at OA er en kronisk sygdom med progressiv leddestruktion, hvorved fysisk funktion vanskeligt forbedres medicinsk i fremskredne stadier.

Et fåtal af studierne beskriver behandlingens indflydelse på søvnkvaliteten, hvor der findes en signifikant bedring af nattesøvnen ved indtag af tramadol (14,18).

### **Bivirkninger/sikkerhed**

Alle studierne konkluderer, at bivirkninger ofte er en begrænsende faktor for opioiders brug, og dermed reducerer den samlede gavnlige effekt både på smerter og funktion. Bivirkninger får ofte patienterne til at afbryde behandlingen. Langsom optritering af især tramadol, ser ud til at mindske bivirkningerne, og dermed øge den kliniske effekt på smerter og funktion (15). Transdermal behandling med buprenorphine har gunstigere bivirkningsprofil, men svagere smertereduktion, hvilket kan antages at skyldes en lavere dosering end andre opioider.

Meget få studier inddrager aspektet med risikoen for afhængighed ved brug af opioider, og disse fandt en øget risiko på 2,8 i forhold til placebo (14). Sammenholdt med relativt kortvarende studieforløb, kan der ikke drages nogen tydelig konklusion på området. Et tidligere studie har forsøgt at belyse risikoen for afhængighed ved brug af enten tramadol eller hydrocodone. Generelt er risikoen lav, tramadol samme risiko som NSAID, og Hydrocodone ca. dobbelt så stor risiko, 0,5% mod 1,2% (21).

### **Bias**

Registrering af smerter forsøges i alle studier gjort objektiv, selvom smerteoplevelsen uomtvisteligt er stærkt subjektiv. Den farves af "dagsformen", livssituationen, måden spørgsmålet stilles på, bivirknings forekomsten, registrerings værktøjet og evt. basis behandlinger. Der bruges mange forskellige smerteskalaer i de forskellige studier, og tilsvarende forskelle i selve indsamlingen af data (dagbog, interview, afkrydsningskema mm). Et tidligere studie har dog fundet, at smerteregistrering med VAS og Lickert giver sammenlignelige resultater (22).

Confunders kan påvirke resultaterne, hvilket især ses ved Babul (18). Patienterne må, forudsat at behandlingen var iværksat min 2 mdr. forud for forsøget, spise tb. glucosamin, og/eller træne ved en fysioterapeut. De må tage tb. paracetamol op til 2 g om dagen i max 3 sammenhængende dage og indtil max. to døgn før klinisk smerteregistrering, men dette formodes at have farvet smerteoplevelsen i perioden op til registrering samt dagbogs optegnelserne.

Publikationsbias: Det kan ikke udelukkes at studier med mere favorable udfald og/eller med signifikante effektforskelle nemmere bliver publiceret end studier med negativt udfald og/eller med ikke signifikante forskelle. I vores søgning var der påfaldende mange studier omkring årtusindskiftet omhandlende tramadol og OA med meget positive resultater for tramadol. Stort set alle disse var støttet af industrien, hvorfor behandlingseffekten kunne være overestimeret.

I Cochrane reviewet med tramadol (14), anfører hovedforfatterne publikationsbias som en faktor der ville rokke ved deres resultater. Da de i fire ikke publicerede studier fandt at tramadol beh. ikke havde effekt på smerte intensiteten, og disse iberegnet ville gøre de nærværende fund ikke signifikante.

Selektionsbias: Der er høj risiko for selektionsbias i dette studie, da der var påfaldende mange studier, hvor der ikke var gratis adgang til. Disse fravalgte vi på trods af evt. relevans. Ved gennemlæsning af abstracts fra disse studier, var resultaterne dog ofte de samme, som vi fandt i vores udvalgte studier. Ved systematisk gennemgang af både cochrane library og pubmed, mener vi at have fundet et repræsentativt udsnit af den publicerede litteratur, og tillader os derfor at drage relevante konklusioner ud fra vores søgning.

## Anbefalinger og konklusioner

### Danske anbefalinger/vejledninger

Institut for rationel farmakoterapi (IRF) har på nuværende tidspunkt ingen decideret vejledning omkring brugen af opioider ved OA. De udgav i 2011: "Irrationelt brug af stærke opioider" (appendix 2), hvor de påpeger et bekymrende større brug af opioider fra år 2000-2009. Stærke opioider er steget med 19%. Tramadol er steget med 22%. Buprenorphine er steget med 100% for personer >85 år. Det generelle opioidforbrug er steget med knap 50 % hos patienter >90 år.

IRF beskriver dog ikke hvilke tilstande, som har fået forbruget til at stige. Bemærker dog samtidig at antallet af ældre i samfundet er steget (9). Det er derfor afgørende for en implementering af opioider i artrose behandlingen, at evt. komorbiditet medinddrages i overvejelserne af behandlingsregime, da farmakokinetiske forandringer (øget  $T_{1/2}$ ), kan føre til stofophobning, bivirkninger der potentielt kunne være undgået, og i yderste konsekvens få dødelig udgang.

Lægehåndbogens behandlingsvejledning angående knæ- og hofteartrose er overvejende konservativ, og ved medicinsk behandling er anbefalingen, at opioider bør undgås. Eventuelt kan tramadol eller kodein bruges ved udtalte natlige smerter. Generelt anbefaler de, at medicinsk behandling gives intermitterende, især ved lette til moderate smerter. Denne vejledning stemmer fint overens med de resultater vi finder i nærværende studie, dog savnes flere studier med kodein.

Yderligere kliniske forsøg med længere varighed, sammenligning af forskellige demografiske karakteristika med subgruppe analyser og risiko for afhængighed ønskes for studier, med aktiv behandling i form af tabl. morfin og/eller kodein.

### Forfatterens konklusion

Er der indikation for brug af opioider i behandlingen af OA? Ja, men i begrænset omfang. Begrænset da effekten på hverken smerter eller funktion er overbevisende, høj forekomst af bivirkninger og øget risiko for afhængighed. Der findes næsten ligeværdig effekt for alle opioider, men grænsesignifikant til fordel for depottablet tramadol ved over 4 ugers behandling. Kunne foreslås anvendt ved smerteforværring, før operation eller til bedring af søvn. Afgørende er grundig information om bivirkninger, tæt opfølgning, langsom optitrering og screening for tegn på afhængighed.

## Referenceliste

- 1) Basisbog i Medicin & kirurgi. T. Schrøder, S. Schulze, J. Hilsted, J. Aldershvile. 3.udgave.
- 2) Sundhed.dk / Lægehåndbogen. Artrose hofte, artrose knæ.
- 3) Medicinsk Kompendium 15. udgave. Bind 1. I. Lorentzen, G. Bendixen, N. Hansen. S. 526.
- 4) Danmarks statistik
- 5) Gigtforeningen.dk
- 6) Statens institut for Folkesundhed.
- 7) Reumadoktor.dk
- 8) Pro.medicin.dk
- 9) IRF.dk
- 10) Dansk Knæalloplastik Register – Årsrapport 2011
- 11) Dansk Hoftealloplastik register – Årsrapport 2012
- 12) <http://en.wikipedia.org/wiki/WOMAC>
- 13) da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AWS, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip (Review). The Cochrane library 2014, Issue 9. 1-80.
- 14) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis (Review) The Cochrane library 2009, Issue 1. 1-24.
- 15) L. Manchikanti, H Ailinani, D Koyyalagunta et al. A systematic Review of randomised trials of long-term opioid management for chronic Non-cancer pain. Pain Physician 2011; 14:91-121..
- 16) J. Avouac, L. Gossec, M Dougados. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2007; 15:957-965.
- 17) C. Thorne, AD Beaulieu, DJ Callaghan, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. Pain Res Manage 2008;13 (2):93-102.
- 18) N Babul, R Noveck, H Chipman, SH Roth, T Gana, K Albert. Efficacy and safety of extended release once-daily tramadol in chronic pain: A Randomized 12 week Clinical trial in Osteoarthritis of the knee. J pain Symptom Manage 2004; 28:59-71.
- 19) A-M. Kelly, MBBS, MClined. Does the Clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age or cause of pain. Academic emergency medicine. 1998. V 5,(11):1086-1090.
- 20) A-M. Kelly. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. Emerg Med J 2001; 18:205-207.
- 21) E.H. Adams, S Breiner, T.J Cicero et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. J Pain Symptom Manage 2006; 31, (5):465-476.
- 22) J. A. Bolognese, T. J. Schnitzer and E. W. Ehrich. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. Osteoarthritis and Cartilage 2003; 11, 499–507.



## Appendix 1

Pain Physician 2011; 14:91-121 • ISSN 1533-3159

## Systematic Review

## A Systematic Review of Randomized Trials of Long-Term Opioid Management for Chronic Non-Cancer Pain

Laxmaiah Manchikanti, MD<sup>1</sup>, Hary Ailinani, MD<sup>2</sup>, Dhanalakshmi Koyyalagunta, MD<sup>3</sup>, Sukdeb Datta, MD<sup>4</sup>, Vijay Singh, MD<sup>5</sup>, Ike Eriator, MD<sup>6</sup>, Nalini Sehgal, MD<sup>7</sup>, Rinoo Shah, MD<sup>8</sup>, Ramsin Benyamin, MD<sup>9</sup>, Ricardo Vallejo, MD<sup>10</sup>, Bert Fellows, MA<sup>11</sup>, and Paul J. Christo, MD<sup>12</sup>

Table 2. *Jadad quality rating for primary studies\**.

Criteria	Scoring	Operationalization of Criteria	Criteria Score
<b>Randomization:</b> Was the study described as randomized (use of words such as randomly, random, and randomization)?	Yes = 1 No = 0	<i>Add 1 point if:</i> Method to generate the sequence of randomization was described <i>and</i> was appropriate (e.g. computer-generated, table of random numbers, etc.) and adequate method used for allocation concealment (e.g., centralized randomization or opaque, sealed envelopes) <i>Subtract 1 point if:</i> Method of randomization described and inappropriate (e.g., alternating patients, different hospital, etc.)	0 - 2
<b>Blinding:</b> Was the study described as double-blind?	Yes = 1 No = 0	<i>Add 1 point if:</i> Method of double blinding described and appropriate (identical placebo, active placebo, term "double-dummy" used) <i>Subtract 1 point if:</i> Method of double blinding described and inappropriate (comparison of tablets that are not identical-appearing)	0 - 2
<b>Withdrawals and drop-outs:</b> Was there a description of withdrawals and dropouts?	Yes = 1 No = 0	<b>Only 0 or 1 possible.</b>	0 or 1
<b>OVERALL SCORE</b>			<b>= 1 - 5</b> (max score is 5)

\* Jadad AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17:1-12 (38).

Appendix 1 - fortsat

Table 1. *Criteria list for methodological quality assessment\**.

Criteria	Operationalization of Criteria	Score
<b>A. Was the method of randomization adequate?</b>	A random (unpredictable) assignment sequence. An example of adequate methods is a computer generated random number table and use of sealed opaque envelopes. Methods of allocation using DOB, date of admission, hospital numbers, or alternation should not be regarded as appropriate.	Yes/No/ Don't Know
<b>B. Was the treatment allocation concealed?</b>	Assignment generated by an independent person not responsible for determining the eligibility of the patients. This person has no information about the persons included in the trial and has no influence on the assignment sequence or on the decision about eligibility of the patient.	Yes/No/ Don't Know
<b>C. Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic factors?</b> "Yes", if similar: • Age & gender • Description of type of pain • Intensity, duration or severity of pain	In order to receive a "yes," groups have to be similar in baseline regarding demographic factors, duration or severity of complaints, percentage of patients with neurologic symptoms, and value of main outcome measure(s).	Yes/No/ Don't Know
<b>D. Was the patient blinded to the intervention?</b>	The reviewer determines if enough information about the blinding is given in order to score a "yes": Use the author's statement on blinding, unless there is a differing statement/reason not to (no need for explicit information on blinding). If a study notes it is double-blind, code "yes" for patient, care provider and outcome assessor (unless it is clear that one of these is not blinded)	Yes/No/ Don't Know
<b>E. Was the care provider blinded to the intervention?</b>		
<b>F. Was the outcome assessor blinded to the intervention?</b>		
<b>G. Were cointerventions avoided or similar?</b>	Cointerventions should either be avoided in the trial design or similar between the index and control groups. Code "yes" if there is a statement about co-intervention medications being used or not used, e.g.: rescue analgesics not allowed or note about which rescue analgesics were permitted or if rescue analgesics are outcomes.	Yes/No/ Don't Know
<b>H. Was the compliance acceptable in all groups?</b>	The reviewer determines if the compliance to the interventions is acceptable, based on the reported intensity, duration, number and frequency of sessions for both the index intervention and control intervention(s). Code "yes" if protocol violations are reported or if actual compliance data is reported.	Yes/No/ Don't Know
<b>I. Was the drop-out rate described and acceptable?</b> ≤15% drop out rate is acceptable.	The number of participants who are included in the study but did not complete the observation period or were not included in the analysis must be described and reasons given. If the percentage of withdrawals and drop-outs does not exceed 15% and does not lead to substantial bias, a "yes" is scored.	Yes/No/ Don't Know
<b>J. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?</b>	Timing of outcome assessment should be identical for all intervention groups and for all important outcome assessments.	Yes/No/ Don't Know
<b>K. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?</b> "Yes" if less than 5% of no-treatment excluded.	All randomized patients are reported/analyzed in the group they were allocated to by randomization for the most important moments of effect measurement (minus missing values) irrespective of noncompliance and cointerventions.	Yes/No/ Don't Know
This list includes only the internal validity criteria (N=11) that refer to characteristics of the study that might be related to selection bias (criteria A and B), performance bias (criteria D, E, G, and H), attrition bias (criteria I and K) and detection bias (criteria F and J). The internal validity criteria should be used to define methodologic quality in meta-analysis.		

\* Table adapted from methods developed by the Cochrane Back Review Group (van Tulder, Furlan, Bombardier, Bouter, and Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group) *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28:1290-1299 (37).

Appendix 2

Additional file 1. Global Disability Scale (Glo.Di.S)

During the last month how difficult was it for you by yourself to:		Not at all	A little	moderately	severely	Very severe or complete disability
		0	1	2	3	4
1	Stand up from sitting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Dress by yourself	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Eat by yourself	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Move around your house by yourself	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Take a bath or a shower by yourself	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Carryout the most important works in the house	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Complete all the works of the house	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Carry on your everyday work	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Stay alone for a few days	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Get out of the house for a walk, shopping etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Deal with various obstacles or physically demanding situations (stairs, taking the bus etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Stand for some time (15-30 minutes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Walk for a distance of around a kilometer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Concentrate on something for 5-10 minutes (Newspaper, TV, cooking)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Learn something new (how to go to a new place, a new recipe etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Participate in the activities of the community (e.g. religious, celebrations etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Handle your relationships with people close to you (friends, relatives etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Socialize with people you don't know	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Keep a friendship	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Make new friends	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Have sexual life	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Live with dignity because of your problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	How much time you dedicated to your health issues and their consequences?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	How emotionally distressed are you because of your health?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	How much of an economic burden to you and your family is your health?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendix 3

## Global Pain Scale

**Instructions:** For each question, please indicate your level of pain by circling a number from 0 to 10.

**YOUR PAIN:**

- My **current** pain is .....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain
- During the *past week*,  
the **best** my pain has been is .....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain
- During the *past week*,  
the **worst** my pain has been is .....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain
- During the *past week*,  
my **average** pain has been .....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain
- During the *past 3 months*,  
my **average** pain has been .....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

**YOUR FEELINGS:** During the past week I have felt:

- Afraid.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Depressed.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Tired.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Anxious.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Stressed.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

**YOUR CLINICAL OUTCOMES:** During the past week:

- I had trouble sleeping .....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- I had trouble feeling comfortable .....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- I was less independent.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- I was unable to work  
(or perform normal tasks) .....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- I needed to take more medication.... Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

**YOUR ACTIVITIES:** During the past week I was **NOT** able to:

- Go to the store .....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Do chores in my home.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Enjoy my friends and family .....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Exercise (including walking).....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree
- Participate in my favorite hobbies.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

**Scoring:** Add up the total score and divide by 2. Each subset is worth 25 points. The maximum total score is 100.



## Appendix 4

### The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Instructions: Please rate the activities in each category according to the following scale of difficulty: 0 = None, 1 = Slight, 2 = Moderate, 3 = Very, 4 = Extremely  
Circle **one number** for each activity

#### Pain

1. Walking 0 1 2 3 4
2. Stair Climbing 0 1 2 3 4
3. Nocturnal 0 1 2 3 4
4. Rest 0 1 2 3 4
5. Weight bearing 0 1 2 3 4

#### Stiffness

1. Morning stiffness 0 1 2 3 4
2. Stiffness occurring later in the day 0 1 2 3 4

#### Physical Function

1. Descending stairs 0 1 2 3 4
2. Ascending stairs 0 1 2 3 4
3. Rising from sitting 0 1 2 3 4
4. Standing 0 1 2 3 4
5. Bending to floor 0 1 2 3 4
6. Walking on flat surface 0 1 2 3 4
7. Getting in / out of car 0 1 2 3 4
8. Going shopping 0 1 2 3 4
9. Putting on socks 0 1 2 3 4
10. Lying in bed 0 1 2 3 4
11. Taking off socks 0 1 2 3 4
12. Rising from bed 0 1 2 3 4
13. Getting in/out of bath 0 1 2 3 4
14. Sitting 0 1 2 3 4
15. Getting on/off toilet 0 1 2 3 4
16. Heavy domestic duties 0 1 2 3 4
17. Light domestic duties 0 1 2 3 4

Total Score: \_\_\_\_\_ / 96 = \_\_\_\_\_%

Comments / Interpretation (to be completed by therapist only):

## Appendix 5

### **VAS**

“Please indicate the amount of pain recently experienced by marking an (X) through the line:”

100 mm VAS scale—Left hand marker “no pain”,right hand marker “extreme pain”.

No pain I-----I extreme pain.

### ***Likert***

“Please indicate the amount of pain recently experienced by marking an (X) in one box below:”

- No pain
- Mild pain
- Moderate pain
- Severe pain
- Extreme pain

For analysis, the responses were assigned numeric values 0 through 4, respectively.