

Werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van spierrelaxantia bij niet-specifieke lagerugpijn?

Referentie

Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;374:n1446. DOI: 10.1136/bmj.n1446

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van geneesmiddelen met een spierrelaxerend effect voor volwassen patiënten met niet-specifieke lagerugpijn?

Achtergrond

Minerva verkende reeds meerdere therapeutische opties voor lagerugpijn, waaronder de spierrelaxerende werking van bepaalde moleculen, vertrekkende van de hypothese dat ze de pijn verlichten en de functie verbeteren door een vermindering van de spiercontractuur, die zeer vaak gepaard gaat bij dit syndroom. Deze hypothese, die men niet onderzocht voor diazepam, wat in België nochtans vaak voorgeschreven wordt voor acute lagerugpijn, toont geen enkel voordeel ten opzichte van placebo (1,2). Wat de indicatie voor niet-benzodiazepine spierrelaxantia in het geval van niet-specifieke lagerugpijn betreft, spreken de praktijkrichtlijnen elkaar tegen: de Amerikaanse richtlijn raadt ze aan (3), terwijl de Belgische praktijkrichtlijn van KCE ze afraadt (4), en de NICE-richtlijn er geen uitspraak over doet (5). Sindsdien zijn nieuwe studies over dit onderwerp verschenen. Een stand van zaken met betrekking tot de kennis hieromtrent lijkt nuttig.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Cochrane Back and Neck Group's trial register (via CENTRAL), ClinicalTrials.gov, het register van klinische studies van de EU en de International Clinical Trials van de Wereldgezondheidsorganisatie
- de literatuurreferenties van de gescreende full-textartikels en van vroegere systematische reviews werden doorzocht
- ook werd gezocht via PROSPERO naar alle lopende en recent voltooide systematische reviews.

Geselecteerde studies

- er werden gerandomiseerde klinische studies geïncludeerd met volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-specifieke lagerugpijn, ongeacht de duur, die een geneesmiddel met spierrelaxerende werking voorgeschreven kregen, waarvan het effect werd vergeleken met placebo, standaardzorg, uitstel van zorg, of geen behandeling
- studies die de combinatie van twee geneesmiddelen vergeleken (bijvoorbeeld spierrelaxans plus ontstekingsremmer versus ontstekingsremmer alleen), werden eveneens in de review opgenomen

- de moleculen die in deze systematische review als spierrelaxerende geneesmiddelen worden beschouwd, zijn volgens de WHO Anatomical Therapeutic Chemical:
 1. middelen bij spierspasticiteit: ze worden gebruikt om de verhoogde spierspanning (spasticiteit) te verminderen, die vaak gepaard gaat met cerebrale parese, multiple sclerose en ruggenmergletsel. Voorbeelden: baclofen, dantroleen
 2. niet-benzodiazepine antispasmodica: ze worden gebruikt om acute spierkrampen te verminderen die vaak gepaard gaan met spierbeschadiging. Deze geneesmiddelen hebben ook een sterk sederende werking. Voorbeelden: carisoprodol, cyclobenzaprine, metaxalone, methocarbamol, thiocolchicoside, tizanidine, tolperisone, orfenadrine
 3. benzodiazepinen: ze worden gebruikt om acute spierspasmen te verminderen die vaak gepaard gaan met spierbeschadiging. Deze geneesmiddelen hebben ook een sterk sederende werking, evenals een anxiolytische, hypnotische en anticonvulsieve werking. Voorbeeld: diazepam
 4. varia: hoewel minder vaak geclassificeerd als spierrelaxantia, worden verschillende andere geneesmiddelen voorgeschreven omdat ze spierspasmen of spierspanning (spasticiteit), of beide, verminderen. Deze omvatten de botulinetoxinen en niet-benzodiazepine hypnotica. Voorbeelden: botulinetoxine, eszopiclone
- men includeerde 49 studies, waarvan er 31 in aanmerking kwamen voor een kwantitatieve analyse.

Bestudeerde populatie

- in totaal 6 505 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-specifieke lagerugpijn.

Uitkomstmeting

- de primaire eindpunten zijn pijn en aanvaardbaarheid (therapietrouw aan de voorgeschreven behandeling)
- secundaire eindpunten zijn functie, veiligheid (ongewenste effecten (eventueel ernstige)) en het aantal patiënten dat de studie verliet vanwege een ongewenst effect (=tolerantie).
- alle analyses werden gestratificeerd volgens klinisch gebruik van het spierrelaxerend middel (antispasmodicum, niet-benzodiazepine antispasmodicum, benzodiazepine en andere) en de duur van de lagerugpijn in de geïncludeerde studies; acuut (0-6 weken), subacuut (6-12 weken), chronisch (>12 weken) en gemengd (deelnemers met meerdere duurtijden van de symptomen).

Resultaten

- de volgende tabel geeft een overzicht van de resultaten voor niet-benzodiazepine spierrelaxantia bij acute (<2 weken) lagerugpijn.

Eindpunt	Uitkomstmeting	Resultaat	Zekerheid
Pijnintensiteit	gemiddeld verschil op een schaal van 0 tot 100	-7,7 (met 95% BI van -12,1 tot -3,3)	Zeer laag
Functie	gemiddeld verschil op een schaal van 0 tot 100	-3,3 (met 95% BI van -7,3 tot 0,7)	Zeer laag
Risico van ongewenst effect	relatief risico	1,6 (met 95% BI van 1,2 tot 2,0)	Laag tot zeer laag
Aanvaardbaarheid (risico van niet-naleving)	relatief risico	0,8 (met 95% BI van 0,6 tot 1,1)	Laag tot zeer laag

- het aantal studies dat andere spierrelaxantia of andere duurtijden van lagerugpijn onderzocht, was beperkt en gaf geen zekerheid wegens hun hoge risico van bias.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de werkzaamheid en de veiligheid van spierrelaxantia zeer onzeker is. Er zijn aanwijzingen van (zeer) geringe zekerheid dat niet-benzodiazepine spierrelaxantia een statistisch significant effect kunnen hebben op de pijn bij acute lagerugpijn, maar dit effect is klinisch niet relevant. Er is geen bewezen effect op de functie. Deze geneesmiddelen hebben veel ongewenste effecten. Grootschalige, placebogecontroleerde studies van hoge kwaliteit zijn dringend nodig om meer zekerheid te bekomen.

Financiering van de studie

Geen specifieke fondsen uit non-profit of commerciële sector ontvangen.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs hebben hun belangen gemeld en er zijn geen financiële banden noch activiteiten die dit werk kunnen hebben kunnen beïnvloeden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Deze systematische review met meta-analyse werd uitgevoerd volgens de meest recente en rigoureuze methoden en criteria aanvaard in de literatuur. Twee auteurs identificeerden onafhankelijk van elkaar de studies. De auteurs voerden de data-extractie uit en beoordeelden het risico van bias van de geïncludeerde studies met behulp van de Cochrane risk of bias tool, alsook de mate van zekerheid met behulp van de GRADE-tool. Het PRISMA-instrument werd gebruikt voor de rapportage van de systematische review en de meta-analyse. De sensitiviteitsanalyses van de effecten gebeurden naar behoren en de heterogeniteit tussen de studies werd nagegaan. Dankzij de sterke uitbreiding van het aantal geïncludeerde studies, de nauwgezette analyse van bias en de homogenisering van de gegevens konden de conclusies van een eerdere meta-analyse worden genuanceerd, met een uiterst voorzichtige interpretatie van de resultaten (6).

Een methodologische beperking behelst het criterium aanvaardbaarheid, dat slechts een beperkte validiteit heeft, aangezien het heel goed mogelijk is dat patiënten hun behandeling hebben gestaakt omdat ze gewoon hersteld waren.

Interpretatie van de resultaten van de review

De beweegreden voor deze systematische review met meta-analyse is dat spierrelaxantia in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk nog steeds op grote schaal worden gebruikt. Voor andere landen zijn geen gegevens beschikbaar. Alleen voor niet-benzodiazepine antispasmodica bij acute en gemengde lagerugpijn kon een meta-analyse worden uitgevoerd. Er was een hoge mate van heterogeniteit ($I^2 = 80\%$) voor acute lagerugpijn. De resultaten van deze systematische review suggereren op zijn minst om uiterst voorzichtig te zijn met het gebruik van spierrelaxantia bij lagerugpijn. Er zijn geen statistische argumenten die pleiten voor een gunstige risico-batenverhouding voor deze betrekkelijk heterogene therapeutische klasse.

Van alle in deze systematische review bestudeerde moleculen zijn er in België nog slechts enkele verkrijgbaar: tizanidine (Sirdalud®), baclofen en diazepam. In Frankrijk zijn twee moleculen beschikbaar: thicolchicoside (een colchicinerivaat dat onder de naam Coltramyl® op de markt wordt gebracht) en methocarbamol (Lumirelax®). Carisoprodol, met meprobamaat als metabooliet, is alleen in de Verenigde Staten verkrijgbaar. Chloorzoxazon, dat uit de handel werd genomen wegens ernstige levertoxiciteit en in België nog in bepaalde magistrale bereidingen wordt aangetroffen, werd in deze studie niet onderzocht (7).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet signaleert dat "spierverslappers effectiever zijn dan placebo, maar ze zijn niet effectiever dan NSAID's, en de combinatie van spierverslappers en NSAID's biedt geen extra

voordeel. Spierrelaxantia veroorzaken slaperigheid of duizeligheid bij bijna een derde van de patiënten. Een spierverslapper is echter een alternatief wanneer NSAID's niet geschikt zijn of ongewenste effecten veroorzaken" (8). De interactieve website van KCE over lagerugpijn ontraadt uitdrukkelijk het gebruik van spierrelaxantia in de behandeling van lagerugpijn (9). Zoals in de inleiding vermeld, raadt NICE antidepressiva en anti-epileptica af bij lagerugpijn, maar spreekt zich niet uit over spierrelaxantia (5). Revue Prescrire besluit tot een duidelijke ongunstige risicobatenverhouding van spierrelaxantia, aangezien ze niet doeltreffender zijn dan placebo, maar wel gepaard gaan met talrijke ongewenste effecten (10). Volgens het BCFI moeten "spierrelaxantia worden voorbehouden voor spasticiteit van medullaire of cerebrale oorsprong, met een zwak effect bij doses die talrijke ongewenste effecten veroorzaken" (11).

Besluit van Minerva

De resultaten van deze rigoreus opgezette systematische review met meta-analyse tonen geen klinisch significante werkzaamheid van spierrelaxantia ten opzichte van placebo of een controlegroep bij lagerugpijn. De geneesmiddelen met spierrelaxerende werking omvatten een vrij heterogene reeks moleculen, die allemaal op zich niet te verwaarlozen ongewenste effecten hebben, waaronder slaperigheid en duizeligheid. Er is geen statistisch of klinisch argument voor een gunstige risicobatenverhouding voor deze therapeutische klasse.

Referenties

1. Feron J-M. Toevoegen van diazepam aan naproxen geeft geen betere resultaten dan toevoegen van placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn? Minerva bondig 15/04/2018.
2. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C et al. Diazepam is no better than placebo when added to naproxen for acute low back pain. *Ann Emerg Med* 2017;70:169-176.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.002
3. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30. DOI: 10.7326/M16-2367
4. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Low back pain and radicular pain: assessment and management. KCE Report 287. Belgian Health Care Knowledge Centre, 2017.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s : assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016.
6. Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21:228-37. DOI: 10.1002/ejp.907
7. Denis B. Retrait du tétrazépam : un problème dans nos pratiques ? *RMG* 2013;306:34-41
8. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculair pijn. KCE/Ebpracticienet. Bijgewerkt door producent: 15/07/2018.
9. Zorgpad voor lage rugpijn en radiculair pijn. URL: <http://lagerugpijn.kce.be/>
10. Bilan 2022 des médicaments à écarter. Douleur – Rhumatologie. *Rev Prescrire* Décembre 2021;41:941.
11. Middelen bij spierspasticiteit. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI januari 2022.