

Opioiden voor acute lagerugpijn en nekpijn?

Referentie

Jones CM, Day RO, Koes BW, et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:304-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X. Erratum in: *Lancet* 2023;402:612. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01681-1

Duiding

Simon Van Cauwenbergh, arts
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van opioïde analgetica in vergelijking met placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn en nekpijn?

Achtergrond

In het laatste rapport van Global Burden of Disease staat lagerugpijn op de 9^e plaats als oorzaak voor globale DALY's (Disability Adjusted Life Years) (1). Nekpijn is minder prevalent, maar staat in de leeftijdsgroepen van 25-49 jaar en 50-74 jaar toch respectievelijk op plaats 19 en plaats 25 (1). 60 tot 90% van de westerse bevolking maakt in het leven minstens één episode van acute lagerugpijn door (2). Terwijl het in 50 tot 75% van gevallen gaat om een zelflimiterende aandoening, ontwikkelt ongeveer 25% toch chronische klachten (2). In Minerva kwam het gebruik van opioiden voor de behandeling van chronische pijn meermaals aan bod. Op basis van de resultaten van een netwerkmeta-analyse besloten we in 2022 dat er geen plaats is voor opioïden in de behandeling van pijn bij knie- en heupartrose (3,4). Dat lag volledig in lijn met een duiding in 2019 van een RCT die aantoonde dat er met opioïden na 12 maanden geen superieure effectiviteit bestond op vlak van pijngebonden functioneren en pijnintensiteit bij patiënten met chronische lagerugpijn, heuppijn of knieartrose. Anderzijds werden er significant meer ongewenste effecten gerapporteerd in de opioïdengroep (5,6). In gerandomiseerde studies is er bovendien een gebrek aan gerapporteerde gegevens over ongewenste effecten van opioïden op middellange en lange termijn voor chronische niet-kankerpijn (7,8). Het nut en de veiligheid van opioïden voor de behandeling van acute lagerugpijn en nekpijn kwam nog niet eerder aan bod in Minerva (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via aanmeldingen in huisartspraktijken (97%) en spoedgevallendiensten (3%), in Sydney, Australië
- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 18 jaar
 - lagerugpijn en/of nekpijn, met of zonder uitstraling naar been of arm
 - ≤ 12 weken
 - huidige episode voorafgegaan door minstens 1 maand zonder lagerugpijn en/of nekpijn
 - minstens matig (gemeten via antwoord “geen, zeer licht, licht, matig, ernstig, of zeer ernstig” op de vraag “hoeveel lagerugpijn of nekpijn?”)
- exclusiecriteria: gekende of vermoedelijke ernstige spinale pathologie, contra-indicatie voor opioïde pijnstillers op basis van de klinische beoordeling door de behandelende arts of op basis van een hoge score op de **Opioid Risk Tool**, tijdens de huidige episode van rug- of nekpijn een equivalente dosis van >15 mg/dag oraal morfine gedurende 5 of meer opeenvolgende dagen ingenomen (dit werd ongeveer 2 jaar na de start van de rekruteringsperiode aangepast naar «een voorgeschreven opioïd ingenomen in het kader van de huidige episode»), wervelkolomchirurgie in de afgelopen 6 maanden, geplande interventie voor rug- en/of nekpijn, onvoldoende Engelse

taalvaardigheid of geen tolk beschikbaar, vrouwen met zwangerschapsplannen, die zwanger zijn of borstvoeding geven

- uiteindelijke inclusie van 347 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 44,7 (SD 15,8) jaar, 53% vrouwen in de interventie- en 45% vrouwen in de controlegroep, met mediaan 7 (IQR 3-21) dagen pijn, ongeveer 80% lagerugpijn, 20% nekpijn en 10% zowel lagerugpijn als nekpijn.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- interventie (n=174): na een startdosis van 5 mg oxycodon + 2,5 mg naloxon (in één tablet met vertraagde afgifte) 2x/dag werd op basis van individuele evolutie, tolerantie en sedatie van de deelnemer de dosis gradueel getitreerd naar een maximum dosis van 10 mg, 2x/dag, met afbouw tot stop bij voldoende verbetering (gedefinieerd als pijnscore 0 of 1 op 10 gedurende drie opeenvolgende dagen) of na maximaal 6 weken behandeling
- comparator (n=173): identieke uitziende placebo-tabletten volgens hetzelfde schema
- beide groepen kregen het advies om geen andere opioïden tijdens de interventieperiode in te nemen
- aan de artsen werd gevraagd om zorg te bieden volgens de richtlijnen, bestaande uit: geruststelling betreffende de positieve prognose, advies om actief te blijven en bedrust te vermijden, eventueel andere niet-opioïde analgetica op indicatie
- follow-up na 2, 4, 6, 12, 26 en 52 weken via online vragenlijsten of telefonische contacten met onderzoeksassistenten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit, gemeten met de **Brief Pain Inventory** (0-10) op 6 weken na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit, ongewenste effecten, risico van misbruik na 52 weken
- alle analyses volgens het intention-to-treat-principe uitgevoerd
- men gebruikte een **repeated-measures linear mixed model**, rekening houdend met de interactie tussen behandeling en meetpunt, alsook met pijnscore bij aanvang
- sensitiviteitsanalyses hielden rekening met duur en locatie van de pijn, alsook met de mate van imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil in pijnvermindering na 6 weken tussen de opioïden- en de placebogroep (respectievelijk van 5,9 (SD 1,99) naar 2,78 (SD 0,20) en van 5,6 (SD 1,45) naar 2,25 (SD 0,19); aangepast gemiddeld verschil van 0,53 met 95% BI van 0,00 tot 1,07; p=0,051); evenmin verschil tussen beide groepen na correctie voor duur (aantal dagen pijn), locatie van de pijn (rug versus nek) en mate van imputatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - op vlak van levenskwaliteit was er tussen beide groepen geen verschil voor de subschaal fysiek functioneren, maar wel voor de subschaal mentale gezondheid in het voordeel van de placebogroep, zowel op 6 weken (aangepast gemiddeld verschil -3,25 met 95% BI van -5,63 tot -0,87; p=0,008) als op 12 weken (aangepast gemiddeld verschil -3,67 met 95% BI van -6,07 tot -1,27; p=0,003)
 - geen verschil in het percentage deelnemers met ongewenste effecten: 127 ongewenste effecten bij 61/174 (35%) deelnemers in de opioïdengroep versus 91 ongewenste effecten bij 51/174 (30%) deelnemers in de placebogroep; meer gevallen van nausea, constipatie en duizeligheid in de opioïdengroep
 - geen verschil in risico van misbruik tussen beide groepen na 12 en 26 weken, maar wel na 52 weken: 24 (20%) van de 123 deelnemers in de opioïdengroep versus 13 (10%) van de 128 personen in de placebogroep hadden een hoger risico van misbruik (p=0,049).

Besluit van de auteurs

Opioiden zouden niet aanbevolen mogen worden voor acute specifieke lagerugpijn of nekpijn aangezien er geen significant verschil in pijnintensiteit versus placebo is aangetoond. Deze bevindingen vormen een wake-up call tot verandering van het frequente gebruik van opioiden voor deze aandoeningen.

Financiering van de studie

Australia's National Health and Medical Research Council, University of Sydney Faculty of Medicine and Health, en ReturnToWorkSA.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen relevante belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze dubbelblinde RCT is goed beschreven en uitgevoerd. De computergestuurde randomisatie verliep op een geblindeerde manier. De placebotabletten waren identiek qua uitzicht. Als studiemedicatie gebruikte men de combinatie van oxycodon met naloxon om constipatie te voorkomen en zo de blinding niet in gevaar te brengen. Niet alleen de patiënten, de apothekers en de artsen, maar ook de effectbeoordelaars waren blind voor de toewijzing. Selectiebias is echter niet uitgesloten omdat patiënten opioiden mochten innemen voor inclusie (*zie exclusiecriteria en protocolwijziging*). Personen die reeds opioïde pijnmedicatie innamen en hiervan een voordeel ondervonden, waren mogelijk meer geneigd om aan de studie deel te nemen. Anderzijds waren personen die ongewenste effecten ervaarden met opioïden mogelijk minder geneigd om deel te nemen aan de studie. Een andere tekortkoming is de grote studie-uitval en de beperkte therapietrouw in beide groepen. Bij de steekproefberekening ging men uit van een studie-uitval van minder dan 5% en een therapietrouw van minstens 90%. Met een studie-uitval van ongeveer 15% in de opioïdengroep en 10% in de placebogroep had de studie mogelijk te weinig power om een statistisch significant verschil voor de primaire uitkomstmaat aan te tonen. Slechts 58% van de deelnemers rapporteerde de uitkomstmaat betreffende therapietrouw. Binnen deze groep bleek dat 55-56% (zowel in interventie- als controlegroep) aan de vereiste voor therapietrouw voldeed, namelijk een inname van $\geq 80\%$ van de voorgeschreven medicatie.

De onderzoekers maakten terecht gebruik van een repeated-measures linear mixed model voor de analyse van hun data (10). Ze gebruikten bovendien verschillende sensitiviteitsanalyses om de betrouwbaarheid van de resultaten te toetsen, waaronder ook de impact van imputatie van ontbrekende gegevens. Ondanks het belangrijke percentage ontbrekende gegevens zijn de resultaten waarschijnlijk dus wel betrouwbaar.

Beoordeling van de resultaten

De onderzoekers vonden een equivalente vermindering van pijn in de interventie- en de controlegroep. Van een vooropgesteld klinisch relevant verschil van 1 op 10 in pijnscore tussen beide groepen na 6 weken is dus verre van sprake. Deze RCT toont dus aan dat er geen voordelen zijn bij het gebruik van opioiden voor een gemengde populatie met acute lagerugpijn en/of nekpijn. Ook brengt deze RCT geen uitsluitsel over het risico van ongewenste effecten en het risico van misbruik en verslaving. Omdat na 52 weken de studie-uitval was opgelopen tot meer dan 25% in beide groepen, had de studie waarschijnlijk te weinig power om voor relevante secundaire uitkomstmaten zoals ongewenste effecten een verschil te detecteren. Merk wel op dat er na 52 weken wel meer risico was van misbruik van opioïden in de interventiegroep. Er is bijgevolg na het afwegen van de balans tussen de voordelen en nadelen geen aanwijzing om opioïden bij deze populatie te overwegen.

De populatie bestond uit patiënten met pijn van minder dan 12 weken zonder onderscheid te maken tussen hyperacute, acute en subacute pijn. De grote verschillen tussen mediaan en gemiddelde voor wat betreft duur van de pijn en aantal voorafgaande episodes met pijn zouden kunnen wijzen op het feit dat men ook patiënten met recidiverende rugpijn en chronische rugpijn includeerde.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het zorgpad lagerugpijn van het KCE stelt dat bij alle verschillende fasen van lagerugpijn opioïden niet routinematig aangeboden mogen worden (11). Het NHG beval in 2017 het volgende aan: « Behandel alleen patiënten met hevige, acute lagerugpijn met opiaten wanneer zwakker werkende analgetica niet effectief zijn. Informeer de patiënt over de ongewenste effecten en houd de behandelduur zo kort mogelijk (maximaal 5 dagen) » (2). NICE stelde in 2016 dat zwakke opioïden overwogen kunnen worden indien NSAID's tegenaangewezen, niet getolereerd of niet werkzaam zijn (12). Het lijkt er dus op dat een aantal richtlijnen, weliswaar meer dan 5 jaar geleden gepubliceerd, ruimte laten voor opioïden na het falen van andere medicamenteuze opties.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat opioïden niet werkzaam zijn voor de behandeling van acute lagerugpijn of nekpijn. Bovendien stelde men op langere termijn een verhoogd risico van misbruik vast in de groep die opioïden voorgeschreven kreeg.

Referenties

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Bons SC, Borg MA, Van den Donk M, et al. Aspecifieke lagerugpijn. NHG-Standaard. M54. Published: februari 2017.
3. Rombouts JJ, De Jonghe M. Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen? *Minerva* 2022;21(3):50-3.
4. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
5. Feron J-M. Effectiviteit van opioïden versus niet-opioïde pijnstillers voor het functioneren en de pijn bij patiënten met chronische rug-, heup- of kniepijn. *Minerva Duiding* 15/09/2019.
6. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872-82. DOI: 10.1001/jama.2018.0899
7. Sculier JP, Peeters-Asdourian C. Ongewenste effecten van opioïden gebruikt voor chronische niet-kankerpijn. *Minerva Duiding* 15/02/2019.
8. Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012509.pub2
9. Jones CM, Day RO, Koes BW, et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:304-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X. Erratum in: *Lancet* 2023;402:612. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01681-1
10. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
11. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33. URL : https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_287A_Lage_rugpijn_en_radiculaire_pijn_Samenvatting.pdf
12. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline [NG59] 2016. Last updated 2020.