



Toevoegen van diazepam aan naproxen geeft geen betere resultaten dan toevoegen van placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn?

Referentie

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

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL

Volgens 2 besprekingen in Minerva (2008) is het nut van NSAID's voor de behandeling van acute lagerugpijn beperkt (1-4). Alhoewel sommige zorgverstrekkers courant benzodiazepines blijven voorschrijven in combinatie met NSAID's als eerste stap bij de behandeling van acute lagerugpijn, kwam de plaats van spierrelaxantia bij deze indicatie in Minerva nog niet aan bod.

Friedman et al. publiceerden in 2017 een gerandomiseerde, dubbelblinde studie over het effect van diazepam als toevoeging aan naproxen voor de behandeling van acute lagerugpijn (5). De studie vond plaats op 2 spoeddiensten in New York. De auteurs includeerden 114 patiënten die opgenomen waren op de spoeddienst met acute, niet-traumatische, niet-radiculaire lagerugpijn sinds minder dan 2 weken. De score op de **Roland-Morris Disability Questionnaire** voor lagerugpijn en functionele beperkingen moest hoger zijn dan 5 punten. In de interventiegroep kregen 57 patiënten naproxen toegediend (20 tabletten van 500 mg, 1 tot 2 maal per dag gedurende 10 dagen) + diazepam (28 tabletten van 5 mg, 1 of 2 maal per dag gedurende 1 week). In de controlegroep kregen 57 patiënten dezelfde dosis naproxen + 28 tabletten placebo. Vóór het ontslag uit de spoeddienst gaven de onderzoekers aan alle deelnemers gedurende 10 minuten dezelfde informatie over rugpijn. De primaire uitkomstmaat was de verbetering op de Roland-Morris Disability Questionnaire tussen het ontslag uit de spoeddienst en de telefonische follow-up na 7 dagen. Een verbetering van 5 punten (op een schaal van 24) tussen de 2 tijdstippen werd beschouwd als klinisch relevant. Een week na het ontslag uit de spoeddienst werden de volgende secundaire uitkomstmaten geëvalueerd: de ergste ervaren pijn gedurende de laatste 24 uur, de frequentie van de pijn gedurende de laatste 24 uur, het gebruik van pijnstillers, de tevredenheid met de behandeling, het aantal dagen dat de patiënt nodig had om de gewone activiteiten terug op te nemen na het ontslag, de frequentie van bezoeken voor rugpijn bij een zorgverlener. Drie maanden na het ontslag werd de Roland-Morris Disability Questionnaire opnieuw afgenomen en herhaalde men de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten die had plaatsgevonden na 1 week. De onderzoekers registreerden ook de ongewenste effecten van de geneesmiddelen (buikpijn, vermoeidheid, duizeligheid).

Na 1 week was de gemiddelde score op de Roland-Morris Disability Questionnaire in beide onderzoeksgroepen verbeterd: met 11 punten (95% BI van 9 tot 13) in de interventiegroep (naproxen + diazepam) en met 11 punten (95% BI van 8 tot 13) in de controlegroep (naproxen + placebo). Bij de follow-up na 1 week rapporteerden 18 op 57 patiënten (32%; 95% BI van 21 tot 45) in de interventiegroep matige tot ernstige pijn versus 12 op 55 (22%; 95% BI van 13 tot 35) in de controlegroep. Na 3 maanden meldden 6 op 50 patiënten (12%; 95% BI van 5 tot 24) in de interventiegroep matige tot ernstige pijn versus 5 op 53 patiënten (9%; 95% BI van 4 tot 21) in de controlegroep. 12 op 57 patiënten in de interventiegroep (21%; 95% BI van 12 tot 33) en 8 op 55 patiënten in de controlegroep (15%; 95% BI van 7 tot 26) rapporteerden ongewenste effecten.

De auteurs voerden deze studie volledig uit volgens de gebruikelijke methodologie: randomisatie, dubbele blindering en intention-to-treat-analyse. Om de functionele capaciteiten te evalueren kozen ze voor de Roland-Morris Disability Questionnaire, die even performant lijkt als de Oswestry Disability Index die men als de referentie voor de evaluatie van lagerugpijn beschouwt (6). De studie-uitval is even groot in beide onderzoeksgroepen (7 patiënten in de interventiegroep en 4 in de controlegroep). Deze studie heeft enkele beperkingen: ze is niet uitgevoerd in de huisartspraktijk en alleen in een economisch achtergestelde regio. In vergelijking met psychologische factoren beïnvloeden sociale factoren echter slechts in zeer beperkte mate de prognose op lange termijn van lagerugpijn (7). De onderzoekers hielden ook geen rekening met de aan- of afwezigheid van spierspasmen. In theorie zouden patiënten met spierspasmen meer baat gehad hebben met

diazepam. Het is echter zeer moeilijk om dit symptoom objectief te meten en bovendien weet men niet of het eventuele gunstige effect van diazepam het gevolg is van de spierverslappende eigenschappen of van de sedatieve of angstwerende eigenschappen.

De boodschappen over deze specifieke indicatie van benzodiazepines zijn in de loop van de tijd op een interessante manier geëvolueerd. De aanbeveling voor goede praktijkvoering van de SSMG (2001) beveelt spierrelaxantia aan als medicamenteuze behandeling van lagerugpijn (8). Deze aanbeveling dateert echter van 2001 en is sindsdien niet meer herwerkt. De richtlijn van EBMPPracticeNet over lagerugpijn is gebaseerd op een niet zo recente systematische review van de Cochrane Collaboration (9) die gepubliceerd is in 2003. De richtlijn stelt dat spierrelaxantia (onder andere benzodiazepines) effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn, maar dat ze niet werkzamer zijn dan NSAID's en dat de combinatie van een spierrelaxans met een NSAID geen meerwaarde biedt. De richtlijn wijst ook op de talrijke ongewenste effecten. De balans tussen de risico's en de baten blijft onduidelijk. Het KCE publiceerde in 2017 een klinische richtlijn over lagerugpijn en radiculare pijn (10). Deze richtlijn beveelt daarentegen duidelijk aan om geen spierrelaxantia meer voor te schrijven voor de behandeling van lagerugpijn, een boodschap die grotendeels gebaseerd is op de richtlijn van NICE (2016) die het voorschrijven van anticonvulsiva (benzodiazepines) afraadt voor deze indicatie (11). Bij de terugtrekking van de markt van tetrazepam in 2013 gaf La Revue Prescrire ook al deze boodschap aan (12). The American College of Physicians publiceerde in 2017 een systematische review over de niet-invasieve behandeling van acute, subacute en chronische lagerugpijn (2017) (13). De auteurs geven nog een plaats aan tetrazepam voor de behandeling van chronische lagerugpijn, maar vermelden dat er geen bewijs is voor het voorschrijven van benzodiazepines aan patiënten met acute lagerugpijn.

Besluit

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij patiënten met niet-traumatische, niet-radiculaire acute lagerugpijn, de associatie van diazepam met naproxen na 1 week en na 3 maanden de functionele capaciteit en de pijn niet verbetert in vergelijking met de associatie van placebo met naproxen.

Voor de praktijk

De therapeutische aanpak van acute, ongecompliceerde rugpijn is, naast geruststelling en bewegingseducatie, gericht op symptoombehandeling, preventie van recidieven door het aanleren van rugsparende oefeningen, en een snelle hervatting van de activiteiten (14,15). Omdat de evolutie meestal gunstig is, is het wenselijk tijdens deze periode excessieve medicalisering en dus potentiële chroniciteit van de medicatie te vermijden. Verschillende richtlijnen bevelen als eerste stap bij de medicamenteuze behandeling van acute, ongecompliceerde lagerugpijn een NSAID aan, al dan niet in combinatie met een klassieke pijnstillers (15,16). De Belgische richtlijn over de aanpak van chronische pijn in de eerste lijn (2017) wijst er terecht op dat we moeten rekening houden met de gastro-intestinale, cardiovasculaire en renale risico's van NSAID's (17). Het is aangewezen om NSAID's voor te schrijven aan de laagste dosis en voor een korte periode. De hier besproken RCT stelt deze aanbeveling over het gebruik van NSAID's niet in vraag en toont geen klinisch voordeel aan van de associatie van diazepam met een NSAID bij patiënten met acute, ongecompliceerde lagerugpijn. Na 1 week en na 3 maanden heeft de associatie geen gunstig effect op functionele capaciteiten en op pijn.

Referenties

1. Chevalier P. NSAID's voor lagerugpijn? *Minerva* 2008;7(4):56-7.
2. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
3. Van Wambeke P. Diclofenac en/of spinale manipulaties voor acute lagerugpijn. *Minerva* 2008;7(6):88-9.
4. Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, et al. Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1638-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61686-9
5. 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
6. Chiarotto A, Maxwell LJ, Terwee CB, et al. Roland-Morris Disability Questionnaire and Oswestry Disability Index: which has better measurement properties for measuring physical functioning in nonspecific low back pain? Systematic review and meta-analysis. *Phys Ther* 2016;96:1620-37. DOI: 10.2522/ptj.20150420

7. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ; “Decade of the Flags” Working Group; Early identification and management of psychological risk factors (“yellow flags”) in patients with low back pain: a reappraisal. *Phys Ther* 2011;91:737-53. DOI: 10.2522/ptj.20100224
8. Les lombalgies communes. Recommandations de bonne pratique. SSMG Mise à jour: 27/02/2001.
9. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004252
10. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculaire pijn. Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33.
11. Nationale Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s : assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016.
12. Prescrire Rédaction. Dernière minute - tétrazépam vers un retrait du marché européen. *Rev Prescrire* 2013;33:420.
13. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica 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
14. Référentiel concernant la rééducation en cas de lombalgie commune. HAS 2011.
15. Lage rugpijn. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 19/05/2014.
16. National Guideline Clearinghouse (NGC). Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Guideline summary. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 4/04/2017. Beschikbaar op: <https://www.guideline.gov>
17. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn. Publicatie: 29/06/2017. Beschikbaar op: <http://www.ebp-guidelines.be/home>