



Risico-batenbalans van gabapentine en pregabaline voor chronische rugpijn

Referentie

Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002369

Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Chronische lagerugpijn, waarvan de duur bij consensus meer dan 3 maanden bedraagt (1), blijft een frequent probleem: in de gezondheidsenquête van 2013 bleek 20,8% van de Belgische bevolking van 15 jaar of ouder in de loop van de voorbije 12 maanden rugpijn gehad te hebben (2). Ook al genas de grote meerderheid van patiënten met acute lagerugpijn spontaan tijdens de eerste weken, 64,3% van deze patiënten werd voor dit probleem opgevolgd door een gezondheidsprofessional. Deze enquête toonde ook een omgekeerde relatie tussen de prevalentie van lagerugpijn en het opleidingsniveau van deze personen. Dat bekrachtigt het verband tussen chronische lagerugpijn en psychosociale factoren uit de literatuur (3).

Bij chronische lagerugpijn, waarvan de etiologie meestal niet specifiek is (meer dan 85% bij lagerugpijn), is het zorggebruik kwantitatief groot en kwalitatief zeer gevarieerd, met medicamenteuze oplossingen, fysieke en zelfs psychologische behandelingen. Minerva heeft reeds enkele van deze behandelingsopties geanalyseerd, zoals de radiofrequente denervatie (4,5), niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (6,7), paracetamol (8,9) en verschillende fysieke behandelingen (10-19).

Voor gabapentine en pregabaline is een zekere effectiviteit aangetoond in geval van neuropatische pijn. Deze moleculen worden ook, weliswaar zonder onderbouwing, voorgeschreven bij chronische lagerugpijn. Shanthanna et al. voerden een systematische review met meta-analyse uit om het nut en de veiligheid van deze middelen bij chronische lagerugpijn te bestuderen (20). Ze raadpleegden de gegevensbanken Medline, Embase en Cochrane (CENTRAL) en selecteerden RCT's die pregabaline en gabapentine onderzochten bij volwassen patiënten met lagerugpijn sinds meer dan 3 maanden met of zonder uitstraling naar de onderste ledematen. De primaire uitkomstmaten, aanbevolen door de **IMPACT-criteria** (21), waren pijnverlichting en veiligheid van het geneesmiddel. Er waren minstens 3 studies nodig om de resultaten te combineren in een meta-analyse. De resultaten werden uitgedrukt met gemiddeld verschil en relatief risico, met 95% betrouwbaarheidsintervallen. De heterogeniteit controleerde men met de I^2 -test.

Uiteindelijk selecteerde men 8 gerandomiseerde klinische studies waarvan er 6 in een kwantitatieve meta-analyse en 2 in een kwalitatieve meta-analyse opgenomen zijn.

Wat betreft de pijnverlichting toonden de resultaten aan:

- gabapentine versus placebo: geen statistisch significant verschil
- pregabaline versus andere analgetica (amitriptyline, celecoxib of combinatie tramadol-paracetamol): geen statistisch significant verschil
- pregabaline als aanvullende behandeling: resultaten niet gepooled wegens een te grote heterogeniteit tussen de studies; de belangrijkste studies toonden geen winst bij het toevoegen van pregabaline aan tapentadol (opiïde).

In vergelijking met placebo kwamen de volgende ongewenste effecten meer voor met gabapentine: vertigo (RR van 1,99 met 95% BI van 1,17 tot 3,37); moeheid (RR van 1,85 met 95% BI van 1,12 tot 3,05); concentratiestoornissen (RR van 3,34 met 95% BI van 1,54 tot 7,25) en gezichtsstoornissen (RR van 5,72 met 95% BI van 1,94 tot 16,91). Er werd geen enkel overlijden of hospitalisatie gerapporteerd.

De secundaire uitkomstmaten (fysiek functioneren, emotioneel functioneren en globale indruk van verandering) werden niet gepooled in een meta-analyse. Op basis van hun kwalitatieve synthese besloten de auteurs dat er voor deze criteria geen klinisch relevant effect aanwezig was.

De evaluatie van de kwaliteit van de geselecteerde studies was vooral gericht op het risico van bias volgens een gestandaardiseerde methode. Dikwijls werd een hoog risico van bias vastgesteld: 6 van de 8 studies vertoonden een risico van selectiebias, 6 door een gebrek aan concealment of allocation, 3 wegens het randomiseringsproces, en 4 studies vertoonden een risico van detectiebias. Slechts 2 studies hadden een laag risico van bias voor de meeste domeinen. Dat alles toont de lage kwaliteit van de uitgevoerde studies aan. Om de niveaus van kwaliteit van bewijs te bepalen gebruikte men het GRADE-systeem: 5/7 studies waren zeer laag gequoteerd.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse gebaseerd op studies van (zeer) zwakke methodologische kwaliteit toont een duidelijk ongunstige risico-batenbalans voor gabapentine en pregabaline als behandeling van specifieke chronische lagerugpijn, met zeer beperkte of zelfs afwezige bewijzen van klinische effectiviteit, frequente ongewenste effecten en een hoge kostprijs.

Voor de praktijk

Chronische lagerugpijn waarvan de etiologie altijd multipel is en dikwijls gelieerd aan psychosociale factoren eerder dan aan een specifieke lichamelijke aandoening (22), vereist een nauwgezette, gecoördineerde en multidisciplinaire aanpak. Medicamenteuze behandelingen hebben een beperkte plaats en hun risico-batenbalans moet telkens opnieuw met grote voorzichtigheid geëvalueerd en met de patiënt besproken worden. Momenteel stellen we een toename vast in de consumptie van opioïden voor chronische pijn (23). Vooral dit onderwerp is aan bod gekomen in een consensusvergadering van het RIZIV (24).

Gabapentine en pregabaline mogen, gezien hun risico van recreatief gebruik (25), afhankelijkheid en toxicomanie (26), niet voorgeschreven worden buiten hun erkende indicaties, met name enkele vormen van neuropatische pijn (27), convulsieve aandoeningen of gegeneraliseerde angststoornissen. De NICE-richtlijn beveelt expliciet aan om anti-epileptica niet voor te schrijven voor chronische lagerugpijn (28). Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit maar gebaseerd op (zeer) zwakke studies bevestigt deze boodschap.

Referenties

1. Bouton C, Bègue C, Petit A, et al. Prendre en charge un patient ayant une lombalgie commune en médecine générale. *Exercer* 2018;139:28-37.
2. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Gezondheidsenquête 2013 rapport 1: gezondheid en welzijn.
3. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lagerugpijn en radiculaire pijn. Samenvatting. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33.
4. De redactie. Radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn. *Minerva* 2018;17(4):52-5.
5. Juch JN, Maas ET, Ostelo RW, et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the Mint randomized clinical trials. *JAMA* 2017;318:68-81. DOI: 10.1001/jama.2017.7918
6. Coppe M. NSAID's voor de medicamenteuze behandeling van chronische lagerugpijn? *Minerva bondig* 15/02/2017.
7. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD012087
8. Chevalier P. Paracetamol als eerste keuze pijnstillers in vraag gesteld? *Minerva* 2016;15(9):235-9.
9. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225
10. Thibaut K. Specifieke lagerugpijn: Pilates of fietsergometer? *Minerva bondig* 15/02/2015.
11. Marshal PW, Kennedy S, Brooks C, Lonsdale C. Pilates exercise or stationary cycling for chronic nonspecific low back pain: does it matter? a randomized controlled trial with 6-month follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:E952-9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318297c1e5
12. Devroey D. Manuele therapie bij chronische lagerugpijn *Minerva* 2014;13(4):45-6.
13. Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, et al. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:122-9. DOI: 10.1370/afm.1468

14. Chevalier P. Yoga of rekoefeningen voor chronische lagerugpijn? *Minerva* bondig 28/04/2012.
15. Sherman KJ, Cherklin DC, Wellman RD, et al. A randomized trial comparing yoga, stretching, and a self-care book for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2011;271:2019-26. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.524
16. Duyver C. Gesuperviseerde oefentherapie, spinale manipulatie (chiropraxie) of oefeningen thuis voor chronische lagerugpijn. *Minerva* 2012;11(3):32-3.
17. Bronfort G, Maier MJ, Evans RL, et al. Supervised exercise, spinal manipulation, and home exercise for chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Spine J* 2011;11:585-98. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.01.036
18. Chevalier P. Korset als behandeling van recidiverende lagerugpijn. *Minerva* 2008;7(7):111.
19. Roelofs PD, Bierma-Zeinstra SM, van Poppel MN, et al. Lumbar supports to prevent recurrent low back pain among home care workers. *Ann Intern Med* 2007;147:685-92. DOI: 10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00004
20. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002369
21. Dworkin R, Turk D, Farrar J et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9-19. DOI: 10.1016/j.pain.2004.09.012
22. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010;303:1295-1302. DOI: 10.1001/jama.2010.344
23. Christelijke Mutualiteit. Verontrustende toename van langdurig gebruik zware pijnstillers. Persbericht 18 oktober 2018.
24. RIZIV. Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 6/12/2018. Juryrapport. Samenvatting van het literatuuronderzoek.
25. Millar J, Sadasivan S, Weatherup N, Lutton S. Lyrica nights-recreational pregabalin abuse in an urban emergency department. *Emerg Med J* 2013;30:874. DOI: 10.1136/emered-2013-203113.20
26. Gabapentine. Ongewenste effecten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI 2019.
27. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Richtlijn Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen voor de Eerste Lijn. Herziening 2017.
28. 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.