



Hoe werkzaam en veilig zijn analgetica in de behandeling van acute lagerugpijn bij volwassenen?

Referentie

Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380:e072962. DOI: 10.1136/bmj-2022-072962

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op pijn en wat is de veiligheid van de huidig beschikbare analgetica (vergeleken onderling en met placebo) bij volwassen patiënten met acute aspecifieke lagerugpijn?

Achtergrond

Acute lagerugpijn (aanwezig sinds minder dan 6 weken) is een frequente aanmeldingsklacht in de eerste lijn (in de huisartsenpraktijk of op de spoedgevallendienst). In meer dan 90% van de gevallen gaat het om gewone (of aspecifieke) lagerugpijn waarvoor geen anatomopathologische oorzaak aangeduid kan worden. Het blijft in deze gevallen dan voornamelijk een klinische diagnose. Advies geven, geruststellen, aanmoedigen tot bewegen en symptoomverlichting zijn de voorkeursbehandeling en in de meeste gevallen treedt een spontaan gunstig herstel op (1,2). De inzet van medicamenteuze interventies moet beperkt worden als “indien nodig” (3). In Minerva bespraken we reeds het gebrek aan werkzaamheid en de geringe veiligheid van spierrelaxantia voor de behandeling van acute lagerugpijn, of ze nu in monotherapie (4,5) of in combinatie met een NSAID worden voorgeschreven (6,7). Er gebeurde tot nu toe geen vergelijkende analyse van de werkzaamheid (op pijn en functie) en de veiligheid van alle analgetica samen voor acute lagerugpijn (8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerkmeta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, PubMed, Embase, CINAHL, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu en World Health Organization’s International Clinical Trials Registry Platform.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gerandomiseerde klinische studies van analgetica (NSAID's, paracetamol, opioïden, anti-epileptica, spierrelaxantia of corticosteroiden)
 - vergelijking met een ander analgeticum, een placebo of geen behandeling
 - het in de handel brengen van de geneesmiddelen moest vergund zijn door de FDA, de EMA of de regelgevende instanties in het Verenigd Koninkrijk of Australië
 - studies die de effecten beoordeelden van geneesmiddelen die gedurende ten minste 24 uur werden toegediend of die, bij eenmalige toediening, het effect ten minste 24 uur na de behandeling hadden gemeten

- bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met acute (< 6 weken) aspecifieke lagerugpijn
- geen taalrestrictie
- tot februari 2022
- exclusiecriteria:
 - studies over geneesmiddelen die lokaal worden aangebracht (epiduraal, topische gel).
 - RCT's met 'enriched enrollment' wegens het gebrek aan veralgemeenbaarheid (9)
 - studies die het analgetische effect van geneesmiddelen alleen binnen een periode van minder dan 24 uur onderzochten, zoals in de acute zorg of in experimentele settings, dus verschillend van de eerstelijnszorg
- in totaal werden 98 studies geselecteerd, met een totaal van 15 134 patiënten (49% vrouwen) en resultaten voor 69 geneesmiddelen of combinaties van geneesmiddelen; er werden 741 directe of indirecte vergelijkingen van het effect versus placebo uitgevoerd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - pijnintensiteit (op een schaal van 0 tot 100, beoordeeld aan het einde van de behandeling)
 - veiligheid (aantal deelnemers die ten minste één ongewenst effect ondervonden tijdens de behandeling)
- secundaire uitkomstmaten:
 - functie (Oswestry-schaal (10), Roland Morris-schaal (11) of als samengesteld eindpunt)
 - ernstige ongewenste effecten
 - aanvaardbaarheid (aantal patiënten dat zich terugtrok uit de studie wegens de behandeling)
- meting van het vertrouwen in effectgrootteschattingen met behulp van de CIneMa-methode
- primaire analyse per geneesmiddel of combinatie van geneesmiddelen en secundaire analyse per geneesmiddelenklasse
- voor pijnintensiteit en functie werden verschillen tussen groepen als klein beschouwd wanneer het verschil tussen 5 en 10 punten lag, als matig wanneer het verschil tussen 10 en 20 punten en als groot bij een verschil van meer dan 20 punten
- indien nodig voerde men vooraf gedefinieerde sensitiviteitsanalyses van de primaire uitkomstmaten (pijnintensiteit en veiligheid) uit (excluderen van studies met hoog risico van bias, met geneesmiddelen waarvan de dosering hoger was dan de standaard of maximum dosering, enzovoort).

Resultaten

- de onderstaande tabel geeft een overzicht van de behandelingen die in België beschikbaar zijn en die een statistisch significant effect hebben op pijn ten opzichte van placebo:

Geneesmiddel (of combinatie)	Aantal directe vergelijkingen met placebo	Gemiddeld verschil/placebo [met 95% BI]	Niveau van bewijs
Aceclofenac + tizanidine	0	-26,1 [-38,5 tot -13,6]	zeer laag
Pregabaline	0	-24,7 [-34,6 tot -14,7]	laag
Ketoprofen	0	-20,1 [-37,1 tot -3,2]	zeer laag
Etoricoxib	0	-13,2 [-23,7 tot -2,7]	zeer laag
Ketorolac	0	-12,8 [-23,6 tot -2,0]	zeer laag
Aceclofenac	0	-10,8 [-19,4 tot -2,2]	zeer laag
Meloxicam	0	-8,6 [-16,1 tot -1,0]	zeer laag
Piroxicam	1	-8,0 [-14,6 tot -1,3]	zeer laag

- voor de laatste 2 behandelingen kan het gemiddelde verschil van minder dan 10 (op een schaal van 0 tot 100) als klinisch niet relevant beschouwd worden
- na onderlinge vergelijking vertonen de verschillende behandelingen zeer weinig (of geen) verschil in werkzaamheid
- statistisch significant meer ongewenste effecten dan placebo voor:
 - tramadol (RR van 2,6 met 95% BI van 1,5 tot 4,5)
 - combinatie paracetamol-tramadol retard (RR 2,4 met 95% BI van 1,5 tot 3,8)
 - baclofen (RR 2,3 met 95% BI van 1,5 tot 3,4)
 - combinatie paracetamol-tramadol (RR 2,1 met 95% BI van 1,3 tot 3,4)
- de onderstaande tabel toont de geneesmiddelenklassen met een statistisch significant effect op pijn ten opzichte van placebo:

Geneesmiddelenklasse	Aantal directe vergelijkingen met placebo	Gemiddeld verschil [met 95% BI]	Niveau van bewijs
Anti-epileptica	0	-18,6 [-30,1 tot -7,1]	zeer laag
Relaxantia (geen benzo's)	8	-14,3 [-18,8 tot -9,7]	zeer laag
NSAID+relaxantia (geen benzo's)	1	-12,7 [-17,9 tot -7,5]	zeer laag
NSAID+sterk opioïd+paracetamol	0	-13,1 [-25,0 tot -1,1]	laag
NSAID+antispasticum	0	-13,1 [-25,5 tot -0,7]	laag
NSAID+anti-epilepticum	0	-12,3 [-23,3 tot -1,3]	zeer laag
NSAID+COX-2-selectief	0	-8,7 [-16,3 tot -1,1]	zeer laag
NSAID	5	-6,7 [-10,9 tot -2,5]	zeer laag

- voor de laatste twee klassen kan het gemiddelde verschil van minder dan 10 (op een schaal van 0 tot 100) als klinisch niet relevant beschouwd worden
- op het gebied van veiligheid hebben de volgende geneesmiddelenklassen een statistisch significant verhoogd relatief risico van ongewenste effecten in vergelijking met placebo:
 - antispasticum (RR 2,3 met 95% BI van 1,4 tot 3,8)
 - zwak opioïd (RR 1,9 met 95% van BI 1,3 tot 2,9)
 - NSAID+sterke opioïd+paracetamol (RR 1,9 met 95% van BI 1,1 tot 3,2)
 - zwak opioïd+paracetamol (RR 1,9 met 95% BI van 1,3 tot 2,7)
 - NSAID+relaxantia (geen benzo's) (RR 1,5 met 95% BI van 1,1 tot 2,1).

Besluit van de auteurs

De onderlinge doeltreffendheid en veiligheid van analgetica voor acute lagerugpijn is onzeker. Tot zo lang er geen gerandomiseerde gecontroleerde head-to-head studies van hogere kwaliteit gepubliceerd zijn, worden zorgverleners en patiënten aanbevolen om voorzichtig om te gaan met het gebruik van analgetica voor de behandeling van acute niet-specifieke lagerugpijn.

Financiering van de studie

Verscheidene auteurs ontvingen diverse beurzen van de Australian National Health and Medical Research Council of doctoraatsbeurzen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenvermenging gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een zeer grondige en ambitieuze analyse met gebruik van alle beschikbare bronnen. Het studieprotocol en de wijzigingen zijn gepubliceerd in Prospero. De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen voor netwerkm-meta-analyses. De selectie van artikels en de gegevensextractie gebeurden onafhankelijk van elkaar door twee auteurs. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de Cochrane-tool. De auteurs beoordeelden de transitiviteit (*indien A wordt vergeleken met B en C, is het berekende verschil in effect tussen B en C dan consistent?*) door de pijnniveaus vóór de interventie, de steekproefgroottes, de geneesmiddelen doses en de behandelingen vóór de interventie te evalueren. Pas daarna ging men over tot indirecte analyses van het effect met placebo als standaard comparator. Voor 87% van deze vergelijkingen was er een zeer laag niveau van bewijs. Het vertrouwen in de effectschattingen werd beoordeeld met behulp van het conceptuele methodologische raamwerk CINeMA, dat rekening houdt met zes domeinen: risico van bias op studieniveau, rapporteringsbias, indirectheid, imprecisie, heterogeniteit en inconsistentie. Waar nodig werden vooraf gedefinieerde sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De auteurs voerden ook een post-hoc sensitiviteitsanalyse uit met exclusie van twee studies die in **predatory tijdschriften** verschenen zijn. Dit is gerechtvaardigd gezien de bezorgdheid over de integriteit van deze studies (12). De nauwkeurige statistische analyse leidde tot resultaten van een laag tot zeer laag niveau van bewijs, hetgeen kan worden verklaard door de grote heterogeniteit van de studies, de verschillen in klinische setting en de verschillen in de gegevensrapportage (veel studies met ontbrekende gegevens, vooral op het vlak van ongewenste effecten). Hoewel de studies aanvankelijk werden geselecteerd op basis van een duidelijk omschreven type interventie en patiënten, was de analyse toch complex wegens het grote aantal onderzochte interventies. We moeten tevens opmerken dat de meeste studies ten minste één methodologische tekortkoming hadden. Het ging dan vooral om onduidelijkheid over of afwezigheid van concealment of allocation en blinding.

Beoordeling van de resultaten

Behalve het reeds genoemde (zeer) lage niveau van bewijs, moeten we opmerken dat de grootte van het effect op pijn van de in deze meta-analyse opgenomen behandelingen in ieder geval bescheiden tot zeer bescheiden blijft. In het beste geval is er een verschil van 26% ten opzichte van placebo ten koste van veel mogelijke ongewenste effecten (klasse-afhankelijk). De tweede plaats van pregabaline qua werkzaamheid tegen pijn moet in vraag gesteld worden gezien de slechte tolerantie van dit geneesmiddel bij aanvang van de behandeling, de ongunstige risico-batenverhouding bij chronische lagerugpijn (13,14) en het risico van misbruik en afhankelijkheid (15). Bij de analyse per geneesmiddelenklasse moet worden benadrukt dat opioïden gepaard gaan met significante ongewenste effecten en niet significant werkzaam zijn op vlak van pijnverlichting (behalve in combinatie met NSAID's, waarschijnlijk als gevolg van bias in de toewijzing van het effect). Bijgevolg is de risico-batenverhouding van deze geneesmiddelenklasse voor de behandeling van acute lagerugpijn duidelijk ongunstig.

Om de werkzaamheid van analgetica op de pijnintensiteit en functie te beoordelen, werden de verschillen tussen de groepen als klein beschouwd indien ze tussen 5 tot 10 punten lagen, als matig indien ze tussen 10 en 20 punten lagen en als significant wanneer het verschil meer dan 20 punten bedroeg. Ter herinnering: 10% wordt als drempel aanvaard voor chronische pijn maar wordt weliswaar als zeer laag beschouwd (16). We zijn het daarom niet eens met de auteurs over deze criteria voor werkzaamheid. Voor acute pijn wordt immers een gemiddeld verschil van 30% aanbevolen (17). Ebpractinenet stelt, naast de noodzakelijke adviezen over mobilisatie, een analgetische behandeling voor op maat van de patiënt, met paracetamol als eerstekeuzebehandeling (waarvan we weten dat het effect niet superieur is aan placebo) en een NSAID of een opioïd (codeïne of tramadol) als tweede keuze (18). Spierrelaxantia zijn werkzamer dan placebo, maar gaan gepaard met veel ongewenste effecten en worden daarom niet aanbevolen, tenzij NSAID's gecontra-indiceerd zijn. Prescrire raadt eveneens paracetamol aan als eerstekeuzebehandeling wanneer een analgeticum nuttig wordt geacht (19). Echter, de werkzaamheid van paracetamol is vaak onvoldoende, hetgeen leidt tot het gebruik van andere analgetica, in het bijzonder NSAID's zoals ibuprofen of naproxen

(die de beste risico-batenverhouding hebben). Het gebruik van corticosteroïden, benzodiazepinen en andere spierrelaxantia worden expliciet afgeraden.

Deze ambitieuze studie bevestigt het relatieve belang van geneesmiddelen bij de behandeling van acute specifieke lagerugpijn. Dat staat in fel contrast met de vaak overdreven beloften en verwachtingen over het effect van een medicamenteuze behandeling. De prioriteit voor de clinicus zou niet zozeer mogen liggen in het snel verlichten van de pijn tegen elke prijs, maar eerder in het identificeren van patiënten die risico lopen op chronische pijn om hen de juiste zorg te kunnen bieden (20,21). Wanneer de clinicus een geneesmiddel voorschrijft, moet hij/zij de patiënt informeren over de ongewenste effecten ervan, alsook over het relatieve effect op pijn in vergelijking met de spontane evolutie in de tijd en het hervatten van bewegen. De resultaten zijn bijgevolg consistent met de aanbeveling om analgetica voor te behouden als tweedekeuzebehandeling bij acute lagerugpijn, zeker als we rekening houden met het natuurlijke beloop van de meeste van deze pijnklachten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE stelt een beslisboom voor waarbij geneesmiddelen slechts een beperkte rol spelen in de behandeling van acute lagerugpijn en alleen "indien nodig" worden voorgesteld (3). NSAID's zijn de eerste keuze, morfine alleen wanneer NSAID's gecontra-indiceerd zijn, niet worden verdragen of niet werkzaam zijn, en voor een zo kort mogelijke periode. Spierrelaxantia worden expliciet afgeraden, evenals anti-epileptica tenzij er sprake is van een neuropathische component. NICE ligt volledig in lijn met de KCE-aanbevelingen (22).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse van geneesmiddelen voor de behandeling van acute lagerugpijn bij volwassen patiënten toont een grote onzekerheid wat betreft hun werkzaamheid op vlak van pijn en functioneren. Er is een laag tot zeer laag niveau van bewijs dat sommige geneesmiddelen, in vergelijking met placebo, een significant effect op pijn zouden kunnen hebben en dat bepaalde geneesmiddelen werkzamer zouden kunnen zijn dan andere. Bovendien worden verschillende geneesmiddelen in verband gebracht met een verhoogd risico van ongewenste effecten in vergelijking met placebo.

Referenties

1. Almeida M, Saragiotto B, Richards B, Maher CG. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines. *Med J Aust* 2018;208:272-5. DOI: 10.5694/mja17.01152
2. 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.
3. 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
4. Feron J-M. Werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van spierrelaxantia bij niet-specifieke lagerugpijn? *Minerva* 2022;21(1):8-11.
5. 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
6. Feron J-M. Toevoegen van diazepam aan naproxen geeft geen betere resultaten dan toevoegen van placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn? *Minerva Duiding* 15/04/2018.
7. 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
8. Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380:e072962. DOI: 10.1136/bmj-2022-072962

9. Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment' - Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11(8):103.
10. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-3.
11. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8:141-4. DOI: 10.1097/00007632-198303000-00004
12. Sculier JP. Tijdschriften met een twijfelachtige reputatie: is alle open access informatie betrouwbaar? 2017;16(9):212-3.
13. Feron J-M. Risico-batenbalans van gabapentine en pregabaline voor chronische rugpijn. *Minerva Analyse* 15/02/2019.
14. 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
15. Opioiden en benzodiazepines en Z-drugs, maar ook pregabaline en gabapentine: hoe ze goed te gebruiken? *BCFI Actualiteiten* 27/07/2023.
16. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.005
17. Emshoff R, Bertram S, Emshoff, I. Clinically important difference thresholds of the visual analog scale: a conceptual model for identifying meaningful intraindividual changes for pain intensity. *Pain* 2011;152:p 2277-82. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.003
18. Lage rugpijn. *Ebpracticenet*. Duodecim Medical Publications 2017. Gescreend door ebpracticenet: 2017.
19. Lombalgie aiguë chez un adulte. *Premiers Choix Prescrire*, actualisation juillet 2022. *Rev Prescrire* 2022;42:924-30.
20. Feron J-M. Doeltreffendheid van risicoscreening (STarT Back Tool) gecombineerd met gerichte behandeling versus standaardzorg voor patiënten met lagerugpijn. *Minerva* 2021;20(7):87-90.
21. Ogbeivor C, Elsabbagh L. Management approach combining prognostic screening and targeted treatment for patients with low back pain compared with standard physiotherapy: a systematic review & meta-analysis. *Musculoskeletal Care* 2021;1-21. DOI: 10.1002/msc.1541
22. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG 59]. Published: 30/12/2016. Last updated: 11/12/2020 (website geraadpleegd in november 2023).