

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van COX-2-selectieve of niet-selectieve NSAID's vergeleken onderling en met placebo of met andere behandelingen bij patiënten met acute of chronische lage rugpijn?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

Achtergrond

Ruglijden is, naast acute respiratoire klachten, de voornaamste consultreden voor mannen tussen 15 en 44 jaar¹. NSAID's worden frequent voorgeschreven voor lage rugpijn. In de richtlijnen zijn NSAID's zowel voor acute² als voor chronische³ lage rugpijn een therapeutische optie na falen van paracetamol. Een update van de effectiviteit en de relatieve veiligheid van NSAID's bij deze indicatie was dus zinvol.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL en Cochrane Library (tot juni 2007)
- referenties in reviews en artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's en dubbelblinde, gecontroleerde studies
- die het effect van NSAID's onderzoeken voor niet-specifieke lage rugpijn met of zonder ischias
- in vergelijking met placebo, andere geneesmiddelen (narcotische analgetica, myorelaxantia), andere behandelingen of andere NSAID's
- publicaties in het Engels, het Nederlands of het Duits.

Bestudeerde populatie

- 11 237 patiënten (minstens 18 jaar) behandeld voor niet-specifieke acute (≤ 12 weken) of chronische (> 12 weken) lage rugpijn met of zonder ischias
- exclusie in geval van: infectieuze oorzaak, kanker, metastasering, osteoporose, reumatoïde artritis, fractuur.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnintensiteit (VAS- of numerieke schaal), globaal effect (zoals globale verbetering), specifieke lumbale functionele status, werkhervatting, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: fysiologische resultaten (zoals spinale flexibiliteit), algemene functionele status
- analyse volgens **fixed effects** of **random effects model** naargelang de af- of aanwezigheid van statistische heterogeniteit.

Resultaten

65 geïncludeerde studies, 28 (42%) van hoge kwaliteit

NSAID's versus placebo

- voor acute lage rugpijn: NSAID's effectiever dan placebo op gebied van pijnreductie (WMD -8,39 met 95% BI -12,86 tot -4,10 voor lage rugpijn zonder ischias) en globale verbetering (RR 1,19 met 95% BI 1,07 tot 1,33), met minder toevlucht tot andere analgetica
- voor acute ischias: geen verschil tussen NSAID's en placebo (heterogene studies)
- voor chronische lage rugpijn: NSAID's effectiever dan placebo op gebied van pijnreductie (WMD -12,40 met 95% BI -15,53 tot -9,26).

NSAID's versus andere geneesmiddelen

Matig bewijs dat NSAID's niet effectiever zijn dan andere geneesmiddelen (paracetamol, narcotische analgetica, myorelaxantia) voor acute lage rugpijn.

NSAID's versus NSAID's

Sterk bewijs dat NSAID's (inclusief de COX-2 selectieve NSAID's) onderling even effectief zijn.

NSAID's versus niet-medicamenteuze behandelingen

De resultaten zijn tegenstrijdig en de studies zijn van lage kwaliteit.

Ongewenste effecten

Minder ongewenste effecten voor COX-2-selectieve NSAID's vergeleken met andere NSAID's, voor placebo en paracetamol vergeleken met NSAID's en voor NSAID's vergeleken met myorelaxantia en narcotische analgetica.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat NSAID's effectief zijn als symptoomverlichting op korte termijn bij patiënten met acute en chronische lage rugpijn zonder ischias. De effectgrootte is echter gering en er is geen bewijs van superioriteit voor één bepaald type NSAID. Met de COX-2-selectieve NSAID's zijn er in de geïncludeerde studies minder ongewenste effecten. In recente studies werd echter vastgesteld dat bij specifieke populaties NSAID's het cardiovasculaire risico verhogen.

Financiering: Dutch Health Insurance Board

Belangenvermenging: geen belangenconflicten aangegeven

1. L'état de santé des Français selon l'âge. *Rev Prescr* 2005;258:137-8.
2. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S169-91.
3. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S192-300.
4. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

5. Chevalier P. COXIBs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.
6. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
7. Chevalier P. Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico? *Minerva* 2007;6(1):12-4.
8. Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is methodologisch zéér correct uitgevoerd. Twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, deden de data-extractie en evalueerden de methodologische kwaliteit (criteria van de Cochrane Back Review Group) en de klinische relevantie. Zij voerden alleen een meta-analyse uit bij klinische homogeniteit en beperkten zich tot een kwalitatieve analyse indien dat niet het geval was. De auteurs hielden rekening met de methodologische kwaliteit bij het bepalen van het niveau van bewijskracht (bijvoorbeeld: hoog niveau van bewijskracht = resultaten uit meerdere RCT's van goede kwaliteit). Tevens voerden ze een sensitiviteitsanalyse uit waarbij studies van lage kwaliteit werden uitgesloten, wat de richting van hun conclusies evenwel niet veranderde. Ze vermelden de talrijke tekortkomingen in de originele studies. De meeste studies includeren kleine populaties en hebben een korte follow-up. In meerdere studies ontbreekt een beschrijving van het randomisatieproces. Uitsluiting van een bijkomende interventie is dikwijls geen vereiste. Evaluatie van **therapie-trouw** ontbreekt vaak of is niet vermeld. Gezien de indicatie is de follow-up in méér dan de helft van de studies te kort. De auteurs signaleren de aanwezigheid van publicatiebias. Ze merken ook op dat de meest recente studies over chronische lage rugpijn alleen die patiënten opnemen die in belangrijke mate verbeterden met NSAID's tijdens de inclusieperiode. Dit kan leiden tot zowel een overschatting van het effect van NSAID's, als tot een onderschatting van de ongewenste effecten.

De resultaten in perspectief

Deze systematische review toont aan dat NSAID's effectiever zijn dan placebo op vlak van pijnverlichting en globale verbetering voor de behandeling van acute of chronische lage rugpijn zonder ischias. De verbetering is echter gering en werd alleen op korte termijn geëvalueerd (2 tot 14 dagen in geval van acute pijn, 4 tot 12 weken in geval van chronische pijn).

De superioriteit van NSAID's ten opzichte van andere geneesmiddelen is niet aangetoond noch voor alle vormen van lage rugpijn samen (tegenstrijdige resultaten) noch voor acute lage rugpijn (matig niveau van bewijskracht). De studies die NSAID's vergelijken met manipulatie, fysiotherapie en bedrust zijn van slechte kwaliteit. Dat laat ons niet toe om valide conclusies te trekken. Slechts een beperkt aantal studies onderzocht het effect van intramusculaire of lokale (onder vorm van gel) toediening. We kunnen dus evenmin iets besluiten over de beste toedieningswijze van NSAID's bij acute lage rugpijn. Bij ischias is er geen meerwaarde aangetoond van NSAID's boven placebo.

Ongewenste effecten

In de geïncludeerde studies van deze meta-analyse komen vaak ongewenste effecten voor (abdominale pijn, diarree, oedeem, monddroogte, evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, vermoeidheid). Deze zijn meestal licht tot matig ernstig. Het kleine aantal geïncludeerde patiënten in de verschillende studies laat niet toe iets te zeggen over de incidentie van ongewenste effecten met NSAID's. Deze situeren zich vooral op gastro-intestinaal gebied. Er is echter ook het risico van arteriële bloeddrukstijging of hartinsufficiëntie in geval van hypertensie, diabetes of renale insufficiëntie en het risico van verergering van nierinsufficiëntie.

Ter herinnering: de COX-2-selectieve NSAID's doen ook het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit) stijgen in vergelijking met placebo of naproxen, maar niet in vergelijking met alle NSAID's (aan hoge dosis) samen^{4,5}. De verschillende COX-2-selectieve en andere NSAID's hebben dus heel waarschijnlijk een verschillend risicoprofiel op cardiovasculair^{6,7} en digestief vlak⁸.

● Besluit Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat NSAID's effectiever zijn dan placebo bij patiënten met acute of chronische lage rugpijn zonder ischias. De effectgrootte is echter beperkt, NSAID's zijn niet effectiever dan andere pijnstillers en slechts weinig onderzoek vergelijkt NSAID's met niet-medicamenteuze behandelingen bij lage rugpijn. We moeten het risico van ongewenste effecten met NSAID's afwegen tegen dit beperkte voordeel.

