

Opioiden niet werkzamer dan placebo bij acute lage rugpijn en nekpijn

Kernboodschap

- Volgens de resultaten van de OPAL-studie¹, die in juli 2023 gepubliceerd werden in *The Lancet*, zijn opioiden niet werkzamer dan placebo bij acute specifieke lage rugpijn en nekpijn. Bovendien toont de studie dat een kortdurende behandeling met opioiden kan leiden tot langdurig opioïdgebruik, met risico van misbruik. Na 52 weken follow-up bleek het risico van misbruik inderdaad twee keer groter in de opioïdgroep.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Acute (< 3 maanden) lage rugpijn en nekpijn komen vaak voor in de bevolking^{2,3}.



Naar schatting ontwikkelt 70% van de volwassenen in België minstens één keer in zijn leven lage rugpijn². 12% van de bevolking gaf aan in de loop van 2018 last te hebben gehad van lage rugpijn en 7,8% van nekpijn⁴.

- Opioiden hebben een beperkte plaats bij dit type pijn [zie Folia februari 2018]. Ook stelt men vast dat het gebruik van opioiden de laatste jaren is toegenomen [zie Folia juli 2023]. Het is dus belangrijk om meer gegevens te hebben over hun werkzaamheid en veiligheid bij aandoeningen zoals acute rugpijn. Er bestaan weinig studies over de werkzaamheid van opioiden bij acute pijn in het algemeen. Er zijn wel studies bij chronische pijn, zonder bewijs van werkzaamheid op lange termijn.^{5,8}
- De OPAL-studie is het eerste onafhankelijke onderzoek dat de werkzaamheid van opioiden vergeleek met placebo bij acute specifieke lage rugpijn en nekpijn.



In tegenstelling tot specifieke lage rugpijn of nekpijn (die bijvoorbeeld gerelateerd kan zijn aan een tumor, fractuur, reuma of infectie) heeft specifieke (of gewone) lage rugpijn of nekpijn geen aanwijsbare oorzaak.

- Deze studie onderzocht ook de risico's van kortdurend (optreden van ongewenste effecten) en langdurig gebruik (risico van misbruik). Dit is interessant omdat het voorschrijven van een kortdurende behandeling soms kan leiden tot langdurig gebruik⁵.

Opzet van de studie

- Het gaat om een multicentrische, **intention-to-treat, gerandomiseerde, gecontroleerde, drievoudig blinde** studie waarbij opioiden werden vergeleken met placebo. De voorziene duur van de behandeling in het studieprotocol was maximum 6 weken. Deelnemers konden nadien hun behandeling voortzetten indien de arts het nodig achtte. De patiënten werden 52 weken opgevolgd.
- Het onderzoek werd uitgevoerd in Australië bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met specifieke acute (< 3 maanden) lage rugpijn en/of nekpijn.



- Deelnemers moesten op het moment van het onderzoek gedurende een periode van maximaal 12 weken last hebben gehad van (minstens matige) lage rugpijn en/of nekpijn. Vóór deze periode moesten de patiënten gedurende minstens 1 maand geen pijnepisode hebben gehad.
- Deelnemers mochten (voor de pijnepisode die in het onderzoek werd beoordeeld) geen opioïd hebben gebruikt van 15 mg morfine-equivalent of meer gedurende ≥ 5 dagen.

- Deelnemers werden gerandomiseerd naar placebo of opioïdbehandeling (vast combinatiepreparaat oxycodon 5 mg + naloxon 2,5mg met verlengde afgifte, 2x/dag ; de dosering kon worden verhoogd tot oxycodon 10 mg + naloxon 5 mg, 2x/dag). Beide groepen kregen ook niet-medicamenteuze aanbevelingen.



Niet-medicamenteuze aanbevelingen waren geruststelling over de gunstige prognose en advies om voldoende te bewegen en bedrust te vermijden. Indien nodig kon in beide groepen een niet-opioïde pijnstiller worden toegevoegd.

- De auteurs kozen oxycodon omdat het in Australië frequent wordt voorgeschreven. Oxycodon werd gecombineerd met naloxon om het optreden van obstipatie te beperken, met oog op het behoud van de blinding (combinatie oxycodon + naloxon, zie 8.3.2 Combinatiepreparaten).
- Het **primaire eindpunt** was de pijnintensiteit na 6 weken behandeling. Pijnintensiteit werd gemeten met de *Brief Pain Inventory*, een numerieke schaal gaande van 0 tot 10, aan de hand van een vragenlijst die door de deelnemers werd ingevuld. Een minimumverschil van 1 punt werd als klinisch relevant beschouwd.
- De **secundaire eindpunten** waren het optreden van ongewenste effecten en het risico op misbruik. Er werd ook gekeken naar veranderingen in levenskwaliteit (fysiek en mentaal), hersteltijd en lichamelijke conditie.



Misbruik werd gedefinieerd als een score ≥ 9 op de *Current Opioid Misuse Scale*, een schaal voor zelf-evaluatie, met een totaalscore gaande van 0 tot 68.

- Om de therapietrouw te beoordelen werd aan de deelnemers gevraagd een medicatiedagboek bij te houden tijdens het onderzoek. Zo kon hun medicatiegebruik getoetst worden aan de voorschrijfggegevens van de huisarts.

Resultaten in het kort

- De studie werd uitgevoerd bij 346 deelnemers (gemiddelde leeftijd 44,7 jaar). De studie-uitval bedroeg 11% na 6 weken en 26% na 52 weken. De studie-uitval was vergelijkbaar in de 2 groepen.
- Op baseline had de opioïdgroep een pijnscore van 5,7 en de placebogroep een pijnscore van 5,6. Na 6 weken behandeling was de pijnscore 2,78 in de opioïdgroep en 2,25 in de placebogroep. Het verschil tussen de 2 groepen (0,53) is niet statistisch significant (95% BI -0,00 tot 1,07; $p=0,051$). Na 52 weken was de pijnscore 2,37 in de opioïdgroep en 1,81 in de placebogroep. Dit verschil was wel statistisch significant, in het voordeel van placebo (95% BI 0,02 tot 1,11; $p=0,041$). Het verschil is echter niet klinisch relevant.
- 30% van de deelnemers in de placebogroep versus 35% in de opioïdgroep meldde ten minste één ongewenst effect.



De voornaamste gerapporteerde ongewenste effecten waren vergelijkbaar in beide groepen: misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid en slaperigheid. 7,5% in de opioïdgroep rapporteerde obstipatie, versus 3,5% in de placebogroep.

- Na 12 en 26 weken zagen de auteurs geen verschil op vlak van misbruik. Na 52 weken was het risico echter verdubbeld in de opioïdgroep (20%), vergeleken met de placebogroep (10%). Het verschil is statistisch significant ($p=0,049$).
- Bij de beoordeling van levenskwaliteit, hersteltijd en lichamelijke conditie was er ofwel geen verschil tussen beide groepen, of een klein verschil in het voordeel van placebo.
- Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen wat betreft het gelijktijdig gebruik van niet-opioïde pijnstillers tijdens het onderzoek. De placebogroep gebruikte dus niet meer pijnstillers dan de opioïdgroep.

Beperkingen van de studie

- Bij de eerste verzameling van de resultaten op 6 weken ontbrak 25% van de gegevens. Deze ontbrekende gegevens verminderen de power van de studie, met risico van bias.
- Slechts 58% van de deelnemers registreerde de therapietrouw. Van deze 58% was slechts iets meer dan de helft werkelijk therapietrouw (d.w.z. $\geq 80\%$ van de voorgeschreven behandeling werd ingenomen). Er was echter geen verschil in therapietrouw tussen beide groepen, wat de dagdagelijkse realiteit waarschijnlijk weerspiegelt.

Commentaar van het BCFI

- Dit is de eerste onafhankelijke RCT die de werkzaamheid van opioiden versus placebo evalueert bij acute lage rugpijn en nekpijn.
- Volgens de KCE-richtlijn over rugpijn en radiculare pijn⁶ is er geen evidentie voor het gebruik van opioiden bij de behandeling van acute lage rugpijn, maar volgens experts kan een zwakwerkend opioïd worden overwogen wanneer NSAID's niet aangewezen zijn of slecht verdragen worden. Het moet zo kort mogelijk worden gebruikt in de laagst mogelijke dosis wegens het risico van misbruik en afhankelijkheid [zie Folia februari 2018 ; voor de plaatsbepaling van opioiden bij acute lage rugpijn, zie 8.1 Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding].
- Zoals ook wordt aangegeven in de KCE-richtlijn⁶ bestaat de eerste stap uit niet-medicamenteuze maatregelen. Heel vaak ziet men bij dergelijke pijn een spontaan gunstig verloop na enkele dagen of weken. In eerste instantie gaat het er dus om de patiënt gerust te stellen en aan te moedigen om actief te blijven. Wanneer de arts een medicamenteuze behandeling nodig acht (afhankelijk van de pijnintensiteit en/of de voorkeur van de patiënt), geeft de richtlijn de voorkeur aan NSAID's (rekening houdend met de risicofactoren van elke patiënt). De behandeling met NSAID's moet zo kort mogelijk zijn vanwege de mogelijke ongewenste effecten. Bij de behandeling van acute lage rugpijn is paracetamol in monotherapie onvoldoende werkzaam bij de meeste patiënten [zie Folia februari 2018]. Omdat het veiligheidsprofiel van paracetamol gunstiger is dan dat van NSAID's, zou men het eventueel toch kunnen overwegen in een dosering van 1 g 4x/dag (dosering in afwezigheid van risicofactoren).
- Ook al wordt oxycodon, dat beschouwd wordt als een sterkwerkend opioïd, niet aanbevolen in deze richtlijn voor de behandeling van acute lage rugpijn en nekpijn, toch zijn de resultaten van deze studie interessant. De laatste jaren staat oxycodon immers in de top 5 van de meest gebruikte opioiden in België⁷. Hoewel er meer onderzoek nodig is om deze resultaten te onderbouwen, lijkt de OPAL-studie aan te tonen dat sterkwerkende opioiden niet werkzamer zijn dan placebo bij de behandeling van acute lage rugpijn en nekpijn. Bovendien verhogen ze op lange termijn het risico op misbruik en afhankelijkheid (verdubbeling van het risico in de studie die hier werd besproken).

Specialiteitsnamen:

- Oxycodon + naloxon: Targinact® (Zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Jones CMP et al. OPAL Investigators Coordinators. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 22; 402(10398):304-312. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 19; 402(10402):612. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00404-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00404-X)
- 2 Société scientifique de médecine générale (SSMG). Lombalgies. https://www.ssmg.be/avada_portfolio/les-lombalgies/
- 3 World Health Organization (WHO). Low back pain. 2023 June 19 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain#:~:text=An%20estimated%20619%20million%20people,on%20individuals%20and%20on%20societies>
- 4 Sciensano. Non-communicable Diseases: Musculoskeletal disorders, Health Status Report, 2022 Dec 15, Brussels, Belgium. <https://www.healthibelgium.be/en/health-status/non-communicable-diseases/musculoskeletal-disorders>
- 5 Sullivan Mark D, Ballantyne Jane C. Comment. Randomised trial reveals opioids relieve acute back pain no better than placebo. 2023 July 22; 402(10398); p267-269. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00671-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00671-2)
- 6 Van Wambeke et al. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn. KCE Reports 287As. 2017. D/2017/10.273/33. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_287A_Lage_rugpijn_en_radiculaire_pijn_Samenvatting.pdf
- 7 Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Jaarverslag 2017. DGEC: Analyse van het gebruik van 5 opioiden buiten het ziekenhuis. Laatste update 12 juli 2018. <https://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/jv2017/themas/Paginas/opioiden.aspx>
- 8 National Institute For Health and Care Excellence (NICE). Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. Nice Guideline. 2021 April 7. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.