

TÖENDUSMATERJALI KOKKUVÕTE nr 7

Gabapentinoimid alaseljavalu raviv

Kliiniline küsimus nr 6: Kas kõigil alaseljavaluga patsientidel efektiivseks valu raviks kasutada multimodaalset valuravi vs monoterapiat? (Hiljem tööühm täpsustas, et silmas peetud farmakoloogilist ravi).
Soovitus nr 18.

Tõendusmaterjali sünteesid sekretariaadi liige E. Tsvetkov ja püsisekretariaadi liige K.-T.Laisaar

| Tõenduse kvaliteedi hindamine | | | | | | | Sekkumise mõju | Tõendatuse aste | Tulemusnäitaja olulisus | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|---|--------------------|------------|
| Uuringute arv | Uuringu-kavand | Nihke tõenäosus | Mittekoos-kõlalisus | Kaudsus | Ebatäpsus | Muud kaalutlused | | | | | | |
| GABAPENTINOID (gabapentiin) vs PLATSEBO: Valutugevuse muutus, hinnatuna ühtlustatud skaala 0-10 alusel, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus) | | | | | | | | | | | | |
| 3 ^{1,2,3,a} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^b | ei ole tõsine | ei ole tõsine | tõsine ^c | puuduvad | Valu vähenes uuringute GB rühmas (n = 91) keskmiselt 0,22 palli võrra rohkem kui platseeborühmas (n= 94) -- standarditud keskmiste erinevus (SMD) = -0,22 (95% CI -0,51 kuni 0,07). | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE | | |
| GABAPENTINOID (gabapentiin) vs PLATSEBO: Valutugevuse muutus, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus) | | | | | | | | | | | | |
| 2 ^{1,3,a} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^d | ei ole tõsine | ei ole tõsine | tõsine ^c | puuduvad | 20/60 (33,3%) | 21/60 (35,0%) | RR 0,95 (0,61 kuni 1,49) | 18 vähem 1000 kohta (136 vähem kuni 172 rohkem) | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE |
| GABAPENTINOID (gabapentiin) vs PLATSEBO: Ohutus, hinnatuna tõsiste kõrvaltoimete esinemise alusel, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus) | | | | | | | | | | | | |
| 3 ^{1,2,3} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^e | | | | 3 uuringus (kokku n = 221), kus hinnati kõrvaltoimete esinemist, ühtki surmajuhtu või hospitaliseerimist ei esinenud. Gabapentiini rühmas esines kokkuvõttes statistiliselt olulisel määral rohkem järgmisi kõrvaltoimeid: pearinglus (RR = 1.99, 95% CI [1.17 to 3.37], I2 = 49); kurnatus (ingl fatigue) (RR = 1.85, 95% CI [1.12 to 3.05], I2 = 0); vaimse tegevuse raskused (ingl difficulties with mentation) (RR = 3.34, 95% CI [1.54 to 7.25], I2 = 0); nägemishäired (ingl visual disturbances) (RR = 5.72, 95% CI [1.94 to 16.91], I2 = 0). Absoluutne riski suuremine (ingl absolute risk increase, ARI) (protsentides) ning ravihalvemuse arv (ingl number needed to harm, NNH) koos 95% CI-ga olid peeringluse, kurnatuse, vaimse tegevuse raskuste puhul ja nägemishäirete puhul vastavalt 14% ja 7 (4 kuni 30); 13% ja 8 (4 kuni 44); 16% ja 6 (4 kuni 15) ning 15% ja 6 (4 kuni 13). | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | OLULINE ^g | | | |
| GABAPENTINOID (pregabaliin) vs MUU VALURAVIM: Valutugevuse muutus, hinnatuna ühtlustatud skaala 0-10 alusel, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus) | | | | | | | | | | | | |
| 3 ^{4,5,6,a} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^{f,g} | tõsine ^h | ei ole tõsine | tõsine ⁱ | puuduvad | Valu vähenes uuringute muu valuravimi rühmas (n = 169) keskmiselt 0,42 palli võrra rohkem kui muu pregabaliini rühmas (n = 163). Uuringurühmade vaheline erinevus oli statistiliselt oluline -- keskmiste erinevuse (MD = 0,42 palli) 95% usaldusvahemik 0,20 kuni 0,64 palli. | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE | | |
| GABAPENTINOID (pregabaliin) vs MUU VALURAVIM: Valutugevuse muutus, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus) | | | | | | | | | | | | |

| Tõenduse kvaliteedi hindamine | | | | | | | Sekkumise mõju | | | | Tõendatuse aste | Tulemusnäitaja olulisus |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------|------------------|----------------|----------------|------------------------|--|--------------------|-------------------------|
| Uuringute arv | Uuringukavand | Nihke tõenäosus | Mittekooskõlalikus | Kaudsus | Ebatäpsus | Muud kaalutlused | | | | | | |
| 2 ^{4,5,a} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ⁱ | tõsine ^h | ei ole tõsine | ei ole tõsine | puuduvad | 81/133 (60.9%) | 63/127 (49.6%) | RR 1.13 (0.66 to 1.95) | 64 more per 1,000 (from 169 fewer to 471 more) | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE |

GABAPENTINOID (pregabaliin) vs MUU VALURAVIM: Ohutus, hinnatuna tõsiste kõrvaltoimete esinemise alusel, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus)

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------|----------|--|--|--|--------------------|------------|
| 3 ^{4,5,6} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^k | tõsine ^h | ei ole tõsine | tõsine ^l | puuduvad | Pearinglust esines pregabaliini korral võrreldes muu aktiivse valuraviga rohkem (RR = 2.70, 95% CI [1.25 kuni 5.83], I2 = 0), ARI% and NNH olid vastavalt 9% ja 11 (95% CI 6 kuni 30). | | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------|----------|--|--|--|--------------------|------------|

GABAPENTINOID LISAKS MUULE VALURAVILE (buprenorfiin, tapentadool, Celebrex) vs MUU VALURAVI: Valutugevuse muutus, hinnatuna ühtlustatud skaala 0-10 alusel, arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus)

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|---------------------|----------|--|--|--|--------------------|------------|
| 2 ^{7,8,a,m} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ⁿ | väga tõsine ^o | ei ole tõsine | tõsine ^p | puuduvad | Uuringute (n = 423, GB pluss muud valuravimit sai vastavalt 215 ja üksnes muud valuravimit 208 uuritavat) tulemusi ei võetud uuringute suure heterogeensuse (väga erinevate uuringuravimite) tõttu kokku. Tulemus: Kui suurimas eelnimetatud üksikuuringuist (Baron jt 2009) valutugevuse osas uuringurühmade vahelist erinevust ei leitud, siis ülejäänud kahes väiksemas uuringus vähenes valutugevus gabapentinoidi lisamisel 10-pallisel skaalal (ing Numeric Rating Scale) kliiniliselt olulisel määral ehk vähemalt 2 palli võrra enam (Pota jt 2012, Romano jt 2009). | | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|---------------------|----------|--|--|--|--------------------|------------|

GABAPENTINOIDID (gabapentiin või pregabaliin) vs TEISED UURITUD RAVIVÕIMALUSED: Funktsioonivõime muutus, erinevad mõõdikud (skaalat ei ühtlustatud), arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus)

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------|----------|---|--|--|--------------------|------------|
| 5 ^{1,3,4,5,7} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^q | tõsine ^p | ei ole tõsine | tõsine ^p | puuduvad | Ravi mõju funktsioonivõimele (mis oli süstemaatilises ülevaates / metaanalüüsis teiseseks tulemusnäitajaks) hindas erinevate mõõdikutega 5 uuringut. Metaanalüüsi ei tehtud, koondtulemust ei arvatatud. süstemaatilise ülevaate autorite (Shanthanna jt) sõnul vahe uuringurühmade vahel oluline ei olnud. | | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------------|----------|---|--|--|--------------------|------------|

GABAPENTINOIDID (gabapentiin või pregabaliin) vs TEISED UURITUD RAVIVÕIMALUSED: Emotsionaalse toimetuleku muutus, erinevad mõõdikud (skaalat ei ühtlustatud), arvestades viimase hindamise tulemust (igas kaasatud uuringus)

| | | | | | | | | | | | |
|------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------|---|--|--|--------------------|-------------------------|
| 2 ^{1,7} | randomiseeritud kontrollitud uuringud | väga tõsine ^r | tõsine ^p | tõsine ^s | tõsine ^p | puuduvad | Emotsionaalset toimetulekut hindas 3 uuringut, kuid neist vaid 2s esitati lõpptulemused ning süstemaatilise ülevaate autorite (Shanthanna jt) sõnul olulist vahet uuringurühmade vahel ei täheldatud. | | | ⊕○○○ VÄGA MADAL | KRIITILINE ^s |
|------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------|---|--|--|--------------------|-------------------------|

CI: confidence interval, eesti k usaldusvahemik; RR: risk ratio, eesti k suhteline risk

Selgitused

a. Kõigi käesolevastabelis esitatud analüüside allikaks Shanthanna jt 2017 süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs.

b. Atkinson 2016 nihe ebatõenäoline, samas mõlemas McCleane'i uuringus nihke tõenäosus väga suur tänu randomiseerimise, uuritavate uuringurühmadesse jagamise, uuringutulemuste hindajate pimendamise, uuringust väljalangemise, tulemuse hindamise aja ja piirmäära probleemide tõttu.

c. Väike valim, ühes uuringus (McCleane 2000) väike huvipakkuva tulemusega uuritavate arv platseeborühmas.

- d. Atkinson 2016 nihe ebatõenäoline, kuid McCleane 2000 uuringus nihke tõenäosus väga suur tänu randomiseerimise, uuritavate uuringurühmadesse jagamise, uuringutulemuste hindajate pimendamise, uuringust väljalangemise, tulemuse hindamise aja ja piirmäära probleemide tõttu.
- e. Tõendusmaterjali kvaliteedi hindasid Shanthanna jt (süsteemaatilise ülevaate / metaanalüüsi autorid) peeringluse ja kumatuse osa väga madalaks, vaimse tegevuse probleemide osas madalaks ja nägemishäirete osas mõeldukaks. Peamised tõendusmaterjali kvaliteedi madalamaks hindamise põhjused olid valikunihe, väike valimi suurus ja sellest tuleneb väikseme kui optimaalne infomaht. Uuringupõhiseid kvaliteedihinnanguid vt algallikast (Shanthanna jt 2017 artiklist). Kokkuvõttes on kõigi kõrvaltoimete kohta käiv tõendusmaterjal (kokku) väga madala tasemega.
- f. Nihke tõenäosus väga suur tänu valikunihkele ja tulemuste hindamise aja ja piirmäära probleemidele kahes uuringus kolmest; kõigis uuringuis uuritavate ja uurijate mittepimendamisele ning ravi varieeruvus.
- g. Algselt tööühm sellist tulemusnäitajat välja ei valinud, kuid juhendi koostamise käigus loeti see kliinilise soovitusel andmisele oluliseks.
- h. Ravimite annused erinevad.
- i. Väike valim.
- j. Nihke tõenäosus väga suur tänu valikunihkele ja tulemuste hindamise aja ja piirmäära ning uuritavate ja uurijate mittepimendamisele ühes uuringus kahest.
- k. Kõigis uuringutes nihe tõenäoline: valiku-, pimendamise ja tulemuse hindamise probleemid.
- l. Väike valim -- ei saavutatud optimaalset infomahtu.
- m. Uuringuid 2: ühes võrdlus tapentadooliga, teises nii buprenorfiini kui Celebrex'iga.
- n. Mõlemas uuringus suur valikunihke tõenäosus ning tulemuse hindamise (ajalisus, tulemusnäitaja piirväärtus) probleemid, lisaks ühes ei ole pimendatud.
- o. Uuringud väga heterogeensed, mistõttu ka koondtulemust ei arvatud.
- p. Tulemusi hinnatud väga erinevate mõõdikutega, mistõttu tulemused erinevad. Koondtulemust ei arvatud. Valimid suhteliselt väikesed -- ei saavutatud optimaalset infomahtu.
- q. Viies uuringust kolmes olid uuritavate valiku, kahes mittepimendamise, ühes uuritavate väljalangemise ning kahes tulemuste hindamise (aja ja tulemuse piirmäära) probleemid.
- r. Ühes uuringus kahest valikunihe tõenäoline, samuti probleem tulemuse hindamise ajaga.
- s. Algselt tööühm sellist tulemusnäitajat välja ei valinud, kuid seda loeti kaudeks hinnanguks patsiendi patsiendi elukvaliteedile.

Kasutatud kirjandus

1. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Patel SM, Wolfson T, Gamst A, et al. A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating component. *Pain*; 2016.
2. GJ, McCleane. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic*; 2001.
3. GJ, McCleane. Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *The Pain Clinic*; 2000.
4. Sakai Y, Ito K, Hida T, Ito S, Harada A. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*; 2015.
5. Kalita J, Kohat AK, Misra UK, Bhoi SK. An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *J Neurol Sci*; 2014.
6. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthopaed Traumatol*; 2009.
7. Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract*; 2014.
8. Pota V, Barbarisi M, Sansone P, Moraci M, Pace MC, Passavanti MB, et al. Combination therapy with transdermal buprenorphine and pregabalin for chronic low back pain. *Pain Manag*; 2012.