

TÖENDUSMATERJALI KOKKUVÕTE nr 6

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, parasetamool, nõrgad opioidid ja lihasrelaksandid kombineerituna alaseljavalu ravis

Kliiniline küsimus nr 6: Kas kõigil alaseljavaluga patsientidel efektiivseks valu raviks kasutada multimodaalset valuravi vs monoteeraapiat?

(Hiljem tööriühm täpsustas, et silmas peetud farmakoloogilist ravi).

Soovitused nr 13–17.

Töendusematerjali sünteesisid sekretariaadi liige S. Goshka ja püsisekretariaadi liige K.-T.Laisaar

Töenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Töendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalikus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
MSPR + parasetamool vs MSPR (MSPR = ibuprofeen): valutugevuse muutus, hinnatuna VASiga skaalal 0-100 mm ja 5-pallisel Likerti skaalal 4. ja 10. uuringupäeval									
1 ¹	randomised trials	väga tõsine ^a	ei ole tõsine	tõsine ^b	ei ole tõsine	puuduvad	Ägeda alaseljavaluga või kroonilise alaseljavalu ägenemisega patsiendid (v.a potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga) patsiendid. Uuritavaid kaasati n = 80 (40+40), kuid 4. uuringupäeval tehtud analüüsi kaasatute (kes ei olnud kasutanud nn päästva parasetamool-lisaravi võimalust) arv teadmata. TULEMUSED: Uuringurühmade vahelise valutugevuse erinevus kombineeritud ravi kasuks oli statistiliselt oluline (t=2.05, p=0.045), 10. uuringupäeval, mil samuti analüüsi kaasatute arv teadmata, aga enam mitte (t=1.43, p=0.15). Likerti skaalal andis 4. uuringupäeval "valu puudub" või "nõrk valu" hinnangu vastavalt 70% (n = 32) ja 46.9% (n = 30) analüüsi kaastutest (p=0.065); 10. uuringupäeval aga vastavalt 84.4% (n = 32) ja 60.7% (n = 28) ning see erinevus oli statistiliselt oluline (p=0.039).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
MSPR + parasetamool vs MSPR (MSPR = ibuprofeen): funktsioonivõime muutus, mõõdikuks Quebec Back Pain Disability Score (QBPDS) enne ravi (Day 1), ning 4. ja 10. päeval (Day 4, Day 10).									
1 ¹	randomised trials	väga tõsine ^a	ei ole tõsine	tõsine ^b	ei ole tõsine	puuduvad	Ägeda alaseljavaluga või kroonilise alaseljavalu ägenemisega patsiendid (v.a potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga) patsiendid. Uuritavaid kaasati n = 80 (40+40), kuid analüüsi kaasatute (kes ei tarvitanud põhiravile lisaks nn päästeravi) arv teadmata. Uurijad tõid välja, et kuna QBPDS skoorid olid juba uuringu alguses uuringurühmades väga erinevad, siis sekkumiste mõju selle tulemusnäitajata alusel ei analüüsitud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

MSPR + parasetamool vs MSPR (MSPR = ibuprofeen): ohutus, hinnatuna kõrvaltoimete esinemise ning ravi üldise talutavuse alusel uuringu 10 päeva jooksul (kuni Day 10 k.a)

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalikus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹	randomised trials	väga tõsine ^a	ei ole tõsine	tõsine ^b	ei ole tõsine	puuduvad	Ägeda alaseljavaluga või kroonilise alaseljavalu ägenemisega patsiendid (v.a potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga) patsiendid. Uuritavaid kaasati n = 80 (40+40), kuid analüüsi kaasatute (kes ei tarvitanud põhiravile lisaks nn päästeravi) arv teadmata. TULEMUSED: 10 uuringupäeva jooksul esines seedetrakti kergeid kõrvaltoimeid (iiveldus, maovalu, kõrvetised) kombineeritud ravi rühmas 1 ning ibuprofeeni rühmas 2 analüüsi kaasatud uuritaval. Veel hinnati ravi ohutust uuringuperioodi lõpus (Day 10), paludes uuritavatel hinnata ravi üldist talutavust ("very satisfied", "satisfied", "reasonable", "slightly satisfied" või "not satisfied"). Uuritavate osakaal, kes hindasid ravi "very satisfied" või "satisfied" oli MSPR + parasetamooli rühmas suurem kui MSPR rühmas, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vastavalt 92.5% ja. 80%, p=0.1).	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE ⁱ

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant (tsüklobenzapriin) vs MSPR+opioid(oksükodoon)/parasetamool; MSPR = naprokseen 500mg x 2: funktsioonivõime muutus, hinnatuna Roland-Morris Disability Questionnaire'iga (RMDQ) 1 nädala pärast

1 ²	randomised trials	väga tõsine ^c	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^d	puuduvad	Ägeda mittetraumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 323, kõik võtsid MSPRi, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=107), lisaks lihasrelaksant (n=108) ja lisaks opioid+parasetamool (n=108). TULEMUSED: Nädala pärast oli keskmine RMDQ skoor suurenenud kõigis uuringurühmades, rühmadevahelised keskmiste muutuste erinevused statistiliselt olulised ei olnud: lihasrelaksant vs platseebo 0,3 (98.3% CI, -2,6 kuni 3,2; p=0,77); opioid/parasetamool vs platseebo 1,3 (98.3% CI, -1,5 kuni 4,1; p=0,28); opioid/parasetamool vs lihasrelaksant 0,9 (98.3% CI, -2,1 kuni 3,9; p=0,45). Kliiniliselt oluliseks oleks uurijad lugenud vähemalt 5-pallist RMDQ skoori erinevust uuringurühmade vahel.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------	--------------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	--------------------	------------

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant (tsüklobenzapriin) vs MSPR+opioid(oksükodoon)/parasetamool; MSPR = naprokseen 500mg x 2: valutugevus viimase 24 h jooksul, mõõdetuna 1 nädala pärast 4-palli skaalal (tugev/mõõdukas/nõrk/puudub)

1 ²	randomised trials	väga tõsine ^c	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^e	puuduvad	Ägeda mittetraumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 323, kõik võtsid MSPRi, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=107), lisaks lihasrelaksant (n=108) ja lisaks opioid+parasetamool (n=108). TULEMUSED: Viimase 24 h jooksul raporteeris tugevat/mõõdukat valu vastavalt lihasrelaksandi rühmas 6% (-7% kuni 19%), opioidi+parasetamooli rühmas 11% (-2% kuni 24%) enam uuritavaid kui platseeborühmas ning lihasrelaksandi rühmas 5% (-8% kuni 18%) enam uuritavaid kui opioidi+parasetamooli rühmas. Ükski neist erinevustest ei olnud statistiliselt oluline.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------	--------------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	--	--------------------	------------

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant (tsüklobenzapriin) vs MSPR+opioid(oksükodoon)/parasetamool; MSPR = naprokseen 500mg x 2: kõrvaltoime(te) esinemine, mõõdetuna 1 nädala pärast

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalikus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ²	randomised trials	väga tõsine ^c	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^f	puuduvad	Ägeda mitte-traumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 323, kõik võtsid MSPRI, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=107), lisaks lihasrelaksant (n=108) ja lisaks opioid+paratsetamool (n=108). TULEMUSED: Kõrvaltoimeid esines võrreldes platseeborühmaga rohkem nii opioidi/paratsetamooli rühmas [erinevus 19% (7% to 31%), ravihalvemuse arv (number needed to harm) 5,3 (95% CI 3 kuni 14)] kui ka lihasrelaksandi rühmas [erinevus 13% (1% kuni 25%), ravihalvemuse arv 7,8 (95% CI 4 kuni 129)].	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE ⁱ

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant I (orfenadiin) vs MSPR+lihasrelaksant II (metokarbamooli); MSPR = naprokseen 500mg x 2: funktsioonivõime muutus (RMDQ skoori alusel), mõõdetuna 1 nädala pärast

1 ³	randomised trials	tõsine ^g	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^h	puuduvad	Ägeda mitte-traumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 240, kõik võtsid MSPRI, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=79), lisaks orfenadiin (n=80) ja lisaks metokarbamool (n=81). TULEMUSED: RMDQ-skoori keskmise muutuse erinevused uuringurühmade vahel statistiliselt oluliseks ei osutunud: orfenadiini- ja platseeborühma vaheline erinevus oli 1,5 (95% CI -1,4 kuni 4,3) palli ning platseebo- ja metokarbamoolirühma vahel 2,8 (95% CI 0 kuni 5,7) palli.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	--	---------------	------------

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant I (orfenadiin) vs MSPR+lihasrelaksant II (metokarbamooli); MSPR = naprokseen 500mg x 2: valutugevus, mõõdetuna 1 nädala pärast

1 ³	randomised trials	tõsine ^g	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^h	puuduvad	Ägeda mitte-traumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 240, kõik võtsid MSPRI, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=79), lisaks orfenadiin (n=80) ja lisaks metokarbamool (n=81). TULEMUSED: Ravi mõju valutugevusele hinnati vastavalt nende uuritavate osakaalule, kes vaatamata ravile nädala pärast viimase 24 tunni jooksul esinenud alaseljavalu tugevaks või mõõdukaks (mitte nõrgaks või puudevaks) hindasid. Tugevat/mõõdukalt valu raporteeris vastavalt orfenadiini rühmas 1% (-14% kuni 16%) ja metokarbamooli rühmas 15% (-11% kuni 20%) rohkem uuritavaid kui platseeborühmas ning orfenadiinirühmas 5% (-10% kuni 20%) rohkem uuritavaid kui metokarbamooli rühmas -- statistiliselt oluliseks need erinevused ei osutunud.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	---------------	------------

MSPR+platseebo vs MSPR+lihasrelaksant I (orfenadiin) vs MSPR+lihasrelaksant II (metokarbamooli); MSPR = naprokseen 500mg x 2: kõrvaltoimete esinemine, mõõdetuna 1 nädala pärast

1 ³	randomised trials	tõsine ^g	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^f	puuduvad	Ägeda mitte-traumaatilise, mitteradikulaarse, muskuloskeletaalse alaseljavaluga patsiendid EMOS, kel RMDQ skoor vähemalt 5. Uuritavaid 240, kõik võtsid MSPRI, 3 uuringurühma -- lisaks platseebo (n=79), lisaks orfenadiin (n=80) ja lisaks metokarbamool (n=81). TULEMUSED: Kõrvaltoimete osas, millest ükski ei osutunud tõsiseks ega olnud uurijate jaoks ootamatu, uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud -- kõigi võrdluste (uuringurühmade vaheliste erinevuste) usaldusvahemikud ulatusid nii 'vähem kui' kui ka 'rohkem kui' poolele.	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE ⁱ
----------------	-------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	---------------	----------------------

CI: confidence interval, eesti k usaldusvahemik

Selgitused

- a. Uuringuravimeid manustati 3 päeva jooksul. Uuringuravile lisaks oli lubatud nn rescue medication -- kuni 4 tbl parasetamooli 500 mg päevas. 4.-10. päeval oli lubatud rescue medication kokku kuni 6 tbl parasetamooli 500 mg. Tulemusi mõõdeti nii enne ravi kui 4. ja 10. päeval. Et see lisaravi võis tulemusi väga olulisel määral mõjutada, kaasati analüüs ivaid need uuritavate, kes nn rescue medication'it ei tarvitanud. See aga n-ö lõhkus randomiseerimise ahele ehk sisuliselt ei olnud enam tegemist RCT'ga.
- b. Ehkki tegemist ei ole tegelikult kaudsuse probleemiga, on uuringu kvaliteet veelgi madalamaks hinnatud seetõttu, et kokkuvõttes (pärast nn rescue medication'it tarvitanud patsientide analüüsist väljajätmist) ei olnud sisuliselt enam tegemist randomiseeritud kontrollitud uuringuga, samas ka mitte vaatlusuuringuga. Uurijad ei ole kõigi tulemusnäitajate (nt kõrvaltoimete esinemine) puhul esitanud nende uuritavate arvu, kes analüüsi kaasati. Soov oli kokkuvõttes käsitleda seda uuringut kui väga madala kvaliteedilist, kuid et GRADEpro programm ei võimalda ühe kvaliteedikriteeriumi (a.j nihke tõenäosuse) all hinnangut rohkem kui kaks astet langetada, siis see uuringukvaliteedi veel ühe astme võrra langetamine on tehtud teise kvaliteedikriteeriumi (a.j kaudsuse) all.
- c. MSPRile (mida pidi võtma 2 x päevas) lisaks võetava ravi osas sai patsient mingil määral annust valida (vastavalt vajadusele kas 1 v 2 tbl). Lisaravimeid soovitati küll võtta iga 8 tunni järel, kuid kokkuvõttes kujunes nii, et ligi 1/3 võttis MSPRi vaid kord päevas, lisaravimit ei võetud regulaarselt -- vaid 1/3 võttis lisaravimit rohkem kui kord päevas ning koguni 40% kasutas seda ebaregulaarselt või üldse mitte.
- d. Arvestades, et RMDQ algne skoor pidi uuritavatel olema vähemalt 5 ning et mõõdiku skoorivahemik on 0-24, olid ligikaudu 5-pallised 95% CI-d suhteliselt laiad ehk tulemused mitte väga täpsed).
- e. Tulemuste 95% usaldusvahemikud olid väga laiad ning hõlmasid nii negatiivset kui positiivset muutust.
- f. Kõrvaltoimete esinemise erinevuste 95% usaldusvahemikud väga laiad -- tulemused ebatäpsed.
- g. Uuritavad said ise valida MSPR-ile lisaks tarvitatava ravimi annuse, mis võis olulisel määral mõjutada uuringurühmade vahelise erinevuse suurust.
- h. Tulemuse 95% usaldusvahemikud väga laiad -- tulemused ebatäpsed.

Kasutatud kirjandus

1. Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S.. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study.. Acta Reumatol Port. ; 2017.
2. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, Holden L, Solorzano C, Esses D, Bijur PE, Gallagher E.J.. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. . JAMA. ; 2015 .
3. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, Davitt M, Solorzano C, Nassery A, Pearlman S, White D, Gallagher E.J.. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. . Ann Emerg Med. ; 2018.