

## TÖENDUSMATERJALI KOKKUVÕTE nr 5

### Alaseljavalu esmane ravi

**Kliiniline küsimus nr 5:** Kas kõik alaseljavaluga patsiendid vajavad esimese ravimeetodina medikamentooset ravi või mitte?

Seotud kliinilise küsimusega nr 6: Kas kõigil alaseljavaluga patsientidel efektiivseks valu raviks kasutada multimodaalset valuravi vs monoterapiat? (Hiljem tööruhm täpsustas, et silmas peetud farmakoloogilist ravi).

**Soovitused nr 11 ja 12.**

Töendusematerjali sünteesisid sekretariaadi liige E. Tsvetkov ja püsisekretariaadi liige K.-T.Laisaar

Töenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Töendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlaligus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
<b>NSAID vs platseebo: valutugevus (valutugevuse muutus), mõõdetuna skaalal 0-100 (kliiniliselt oluline vähemalt 10-punktiline muutus)</b>									
18 <sup>1</sup>	randomised trials	ei ole tõsine	väga tõsine <sup>a</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine <sup>b</sup>	puuduvad	Metanaalüüsi ei kaasatud potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga patsientidel tehtud uuringuid. ÄGE ALASELJAVALU: NSAIDid (vs platseebo) vähendasid valu tugevust koheselt (jälgimisperiood uuringutes kuni 2 nädalat k.a) (6 uuringut, n = 814) MD -6,4 (95% CI -10,3 kuni -2,5); lühiajalises perspektiivis (jälgimisperiood uuringutes üle 2 nädala kuni 3 kuuni (1 uuring, n = 120) MD -1,0 (05% CI -5,9 kuni 3,9). KROONILINE ALASELJAVALU: koheselt (12 uuringut, n = 2537) MD -11,1 (95% CI -13,8 kuni -8,4); lühiajalises perspektiivis (9 uuringut, n = 2337) MD -9,8 (95% CI -12,7 kuni -7,0). Ükski neist muutustest ei olnud uurijate hinnangul kliiniliselt oluline.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
<b>NSAID vs platseebo: funktsioonivõime muutus (ingl disability), algne Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) skaalal 0-24 saadud tulemused teisendatud skaalale 0-100 (kliiniliselt oluline vähemalt 10-punktiline muutus)</b>									
12 <sup>1</sup>	randomised trials	ei ole tõsine	väga tõsine <sup>c</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	Metanaalüüsi ei kaasatud potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga patsientidel tehtud uuringuid. ÄGE ALASELJAVALU: NSAIDide (vs platseebo) funktsioonivõime muutus koheselt (jälgimisperiood uuringutes kuni 2 nädalat k.a) (4 uuringut, n = 476) MD -7,1 (95% CI -12,4 kuni -1,9); lühiajalises perspektiivis (jälgimisperiood uuringutes üle 2 nädala kuni 3 kuuni (1 uuring, n = 120) MD -0,4 (05% CI -5,4 kuni 4,5). KROONILINE ALASELJAVALU: koheselt (8 uuringut, n = 1752) MD -8,4 (95% CI -10,6 kuni -6,3); lühiajalises perspektiivis (8 uuringut, n = 1752) MD -7,9 (95% CI -11,8 kuni -4,0). Ükski neist muutustest ei olnud uurijate hinnangul kliiniliselt oluline.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
<b>NSAID vs platseebo: elukvaliteedi muutus, mõõdetuna Short Form (SF) Health Survey'ga (SF-12) skaalal 0-100 (kliiniliselt oluline vähemalt 10-punktiline muutus)</b>									
4 <sup>1</sup>	randomised trials	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>d</sup>	ei ole tõsine	puuduvad	Metanaalüüsi ei kaasatud potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga patsientidel tehtud uuringuid. Uuringutes (4 uuringut, n = 1330) oli NSAIDide (vs platseebo) mõju elukvaliteedi füüsilises osas MD -2,9 (95% CI -3,7 kuni -2,1) ning vaimses osas MD -0,3 (95% CI -1,2 kuni 0,6). Kliinilist ei loetud oluliseks ka elukvaliteedi füüsilises osas esinenud statistiliselt olulist muutust.	⊕⊕⊕○ MÕÖDUKAS	KRIITILINE

**NSAID vs platseebo: ohutus, arvestades kõiki kõrvaltoimeid (esines kõrvaltoime(id) vs ei esinenud)**

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihketõenäosus	Mittekooskõlalises	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
21 <sup>1</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuringud	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>d</sup>	ei ole tõsine	puuduvad	Metanaalüüsi ei kaasatud potentsiaalselt ohtlikust haigusest tingitud alaseljavaluga patsientidel tehtud uuringuid. Kõigis uuringutes (21 uuringut, n = 5135), arvestades kõiki tulemuste hindamise ajahetki (nii kohe kui pikemas perspektiivis) kõrvaltoimete esinemise erinevust NSAIDide ja platseebo-rühma vahel (patsiendid jagatud vastavalt, kas esines vähemalt üks kõrvaltoime või ei esinenud ühtki) ei esinenud -- RR = 1,1 (95% CI 1,0 kuni 1,2). Kui kahes uuringus oli eraldi hinnatud ka tõsiseid kõrvaltoimeid, siis nende osas samuti erinevust välja ei tulnud (RR = 1,5, 95% CI 0,4 kuni 5,2).	⊕⊕⊕⊕ MÕÕDUKAS	OLULINE <sup>m</sup>

**NSAID vs võimlemine: valutugevus (valutugevuse muutus), mõõdetuna VAS'iga (skaalal 0-10)**

1 <sup>2</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine <sup>e</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	Kroonilise mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid, n = 201 (NSAIDid vs kehatüve venitamine jt venitusharjutused), tulemusi mõõdeti 8. nädalal. Analüüsi kaasati 193 uuringus osalenu andmed. Valutugevus vähenes 8. nädalaks mõlemas uuringurühmas, kuid valutugevuse muutuste (mediaanide) erinevus (suhtena) ei olnud statistiliselt oluline (p = 0.332, 95% CI -0.20 kuni 0.06). <sup>f</sup>	⊕⊕⊕⊕ MÕÕDUKAS	KRIITILINE
----------------	-------------------------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------	----------	--	------------------	------------

**NSAID vs võimlemine: funktsioonivõime muutus (ingl disability), mõõdetuna RMDQ Jaapanis valideeritud versiooniga (skaalal 0-24)**

1 <sup>2</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine <sup>e</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>g</sup>	puuduvad	Kroonilise mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid, n = 201 (NSAIDid vs kehatüve lihaste tugevdamine ja venitusharjutused), tulemusi mõõdeti 8. nädalal. Analüüsi kaasati 193 uuringus osalenu andmed. Funktsioonivõime paranes 8. nädalaks mõlemas uuringurühmas, selle muutuste (mediaanide) erinevuse (suhtena) lugesid uurijad statistiliselt oluliseks (p = 0.023, 95% CI -0.33 kuni 0.00), kusjuures võimlemine osutus tulemuslikumaks kui NSAIDid. <sup>f</sup>	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	---------------	------------

**NSAID vs võimlemine: elukvaliteedi muutus, mõõdetuna Japan Low back pain Evaluation Questionnaire'iga (JLEQ) (30 hinnatavat alapunkti skaalal 0-4, kokku halvim võimalik elukvaliteet 120 punkti)**

1 <sup>2</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine <sup>e</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>g</sup>	puuduvad	Kroonilise mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid, n = 201 (NSAIDid vs kehatüve lihaste tugevdamine ja venitusharjutused), tulemusi mõõdeti 8. nädalal. Analüüsi kaasati 193 uuringus osalenu andmed. Elukvaliteet paranes 8. nädalaks mõlemas uuringurühmas, selle muutuste (mediaanide) erinevus (suhtena) oli statistiliselt oluline (p = 0.021, 95% CI -0.25 kuni -0.02), kusjuures võimlemine osutus tulemuslikumaks kui NSAIDid. Sekkumise mõju elukvaliteedile aja jooksul vähenes, kuid püsis ka 12. kuul pärast sekkumist. <sup>f</sup>	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITILINE
----------------	-------------------------------------	---------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	--	---------------	------------

**Paratsetamool vs platseebo -- ÄGE VALU: valutugevus, mõõdetuna NRS-le skaalale 0-100 teisendatud skaalal vastavalt 1., 2., 4. ja 12. nädalal; kliiniliselt oluliseks loeti vähemalt 9-pallist muutust.**

1 <sup>3,h</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	Mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. 1 uuring (Williams jt 2014 uuringu 2 osa, uuritavaid vastavalt 1. ja 12. nädalal n = 1520 ja 1526) -- statistiliselt olulist vahet uuringurühmade vahel kohese (mõõdetuna 1. nädalal) ning lühiajalise (mõõdetuna 12. nädalal) keskmise valutugevuse osas ei olnud MD = 1,49 (95% CI -1,30 kuni 4,28) ja -0,50 (95% CI -2,920 kuni 1,92).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE
------------------	-------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------	---	---------------	------------

**Paratsetamool vs platseebo -- ÄGE VALU: funktsioonivõime, mõõdetuna RMDQ-ga (skaalal 0-24)**

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalisis	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 <sup>3,h</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	Mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. 1 uuring (Williams jt 2014 uuringu 2 osa, uuritavaid vastavalt 1. ja 12. nädalal n = 1511 ja 1522) -- statistiliselt olulist vahet uuringurühmade vahel kohese (mõõdetuna 1. nädalal) ning lühiajalise (mõõdetuna 12. nädalal) keskmise funktsioonivõime osas ei olnud MD = -0,45 (95% CI 1,15 kuni -0,25) ja MD = 0,10 (95% CI -0,39 kuni 0,59).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE

**Paratsetamol vs platseebo -- ÄGE VALU: elukvaliteet, mõõdetuna SF-12-ga**

1 <sup>3,h</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>i</sup>	puuduvad	Mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. 1 uuring (Williams jt 2014 uuringu 2 osa), uuritavaid vastavalt 4. ja 12. nädalal n = 1145 ja n = 760. Elukvaliteedi füüsilisele osale paratsetamoolil mõju puudub nii 4. kui 12. nädalal -- uuringurühmade vaheline erinevus vastavalt MD -0.79 (95% CI -1.94 kuni 0.36) ja MD 0.41 (95% CI -0.91 kuni 1.72). Ka elukvaliteedi vaimsele osale puudus paratsetamoolil 4. nädalal mõju -- uuringurühmade vaheline erinevus vastavalt MD -0.60 (95% CI -1.38 kuni 0.17). Samas 12. nädalal oli erinevus uuringurühmade vahel statistiliselt oluline erinevus paratsetamooli kasuks -- MD 0.90 (95% CI 0.08 kuni 1.72; P = 0.03), mida uuringu läbiviijad siiski (arvestades mõõdiku skaalat 0-100) kliiniliselt oluliseks ei lugenud.	⊕⊕⊕○ MÕÕDUKAS	KRIITILINE
------------------	-------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	------------------	------------

**Paratsetamol vs platseebo -- ÄGE VALU: kõrvaltoimed (esines vähemalt üks kõrvaltoime vs kõrvaltoimet ei esinenud), arvestades kõrvaltoimete esinemist kõigil mõõtmishetkedel kuni 12. nädala k.a**

1 <sup>3,h</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	Mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. Uuritavaid kõigi kõrvaltoimete analüüsis (n = 1624, uuringurühmade vahel kõrvaltoimete tekke tõenäosus statistiliselt oluliselt ei erinenud -- RR = 1.07 (95% CI 0.86 kuni 1.33). Ku ieraldi vaadati tõsiseid kõrvaltoimeid (n = 1643), siis ka selles osas erinevust ei leitud -- RR = 0.90 (95% CI 0.30 kuni 2.67).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	OLULINE <sup>m</sup>
------------------	-------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------	---	---------------	----------------------

**Paratsetamol vs platseebo -- KROONILINE VALU: valutugevus, mõõdetuna NRS-le skaalale 0-100 teisendatud skaalal 1. päeval**

1 <sup>3,j</sup>	randomiseeritud kontrollitud uuring	väga tõsine <sup>k</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine <sup>l</sup>	puuduvad	Mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. Uuritavaid (Wetzel jt 2014) n = 72 (36 + 36). Paratsetamooli annus 1g i/v ühekordselt. Uuringurühmade vahel 1. päeva seisuga ehk kohese mõju osas statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud -- MD = 0,00 (95% CI -9,70 kuni 9,70).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	-------------------------------------	--------------------------	---------------	---------------	---------------------	----------	---	--------------------	------------

CI: confidence interval, eesti k usaldusvahemik

**Selgitused**

- Uuringud teatud alarühmades mõõduka ja märkimisväärse heterogeensuse piiril -- kroonilise valu korral vastavalt 52% ja 60% (skaalal 0-100%).
- Ühes alarühmas vaid 1 uuring, kuid kokkuvõttes (4 alarühmapeale kokku) seetõttu ebatäpsuse tõttu metaanalüüsi kaasatud uuringut summaarselt kvaliteedihinnangut ei langetatud.
- Uuringud teatud alarühmades mõõdukalt kuni märkimisväärselt heterogeensed: ägeda valu korral kohest ja lühiajalist mõju funktsioonivõimele hinnatud uuringutes 12 vastavalt 43% ja n/a; kroonilise valu korral vastavalt 30% ja 87%.
- Selle tulemusnäitaja kohta on esitatud vaid kõigi uuringute (sh kaelavalu ning nervus ischiadic'use valu uuringute) koondtulemused -- alaseljavalu hinnatud uuringute tulemusi eraldi välja toodud ei ole.
- Uuringust langes välja 201-193=8 patsienti, keda analüüsi ei kaasatud. Lisaks puudusid andmed erinevate tulemusnäitajate kohta veel mitmel uuritavatel.
- Tulemusnäitajate kohta ütlevad uurijad ise järgmist: "The endpoint was the difference of change ratio between the 2 groups at the time of 8 weeks. The change ratio was calculated based on the following formula: ((follow-up) - [base-line])/[baseline]. The difference of the change ratio was obtained by subtracting the NSAID-value from the exercise-value in each outcome measure."
- Tulemusnäitajate, mida alusel lugesis uurijad lugesis võimlemise tulemuslikumks kui NSAIDid, 95% usaldusvahemiku alampiiriks oli ühel juhul (funktsioonivõime puhul) 0,00 ning teisel juhul (elukvaliteedi puhul) 0,02, mis on samuti väga lähedalt "vahet pole" tulemusele uuringurühmade vahel.
- Kogu Cochrane'i süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kokku 3 uuringut, neist ägeda valu kohta 2, kuid kuid antud metaanalüüs tehti neist vaid 1 uuringu (Williams 2014) kahe osa põhjal, sest Nadler 2002 uuringust ei õnnestunud kätte saada kontrollrühma andmeid.
- Ebatäpsus (tulemusnäitaja usaldusvahemik lai) oli probleemiks vaid tõsiseid kõrvaltoimeid eraldi uurides korral; kõigi kõrvaltoimete korral kokku probleemi ei olnud.
- Kogu Cochrane'i süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kokku 3 uuringut, neist kroonilist valu käsiltes vaid 1 (Wetzel 2014).
- Süstemaatilise ülevaate koostajate hinnangul oli uuringus suur 'allocation concealment' probleem, lisaks tulemuste valikulise esitamise probleem. Enne uuringu algust oli uuritavatele lubatud opioiddravi ning jälgimisperiod ei olnud selgelt määratletud. Uuring on hiljem uurijate poolt n-õ tagasi võetud.
- Uuringuvalim väike, tulemusnäitaja 95% CI väga lai.

### **Kasutatud kirjandus**

1. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*; 2017.
2. Shirado O, Doi T, Akai M, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of home-based exercise on patients with chronic low back pain: the Japan low back pain exercise therapy study. *SPINE*; 2010.
3. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2016.