

<http://hdl.handle.net/1765/121547>

**Erasmus MC**

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



## Summary / Samenvatting



## SUMMARY

The aim of this thesis was 1) to describe the similarities and differences between recommendations for pharmacotherapy of low back pain (LBP) from recent clinical practice guidelines; 2) to investigate if the results and inferences from the Paracetamol for Acute Low Back Pain (PACE) trial could be reproduced; 3) to assess the efficacy of paracetamol for acute non-specific LBP in participants of the PACE trial who complied with the treatment regimen; and 4) to investigate if there is an association between reporting adverse events (AEs) and the outcomes of acute LBP.

In **Chapter 2**, a systematic literature review of recommendations for non-invasive pharmacological management of LBP from recent clinical practice guidelines was presented. These guidelines were compared with each other and with the best available evidence on drug efficacy. Eight recent national clinical practice guidelines were included in this review (from Australia, Belgium, Canada, Denmark, The Netherlands, UK and US). Guidelines are universally moving away from pharmacotherapy due to the limited efficacy and the risk of AEs. NSAIDs have replaced paracetamol as the first choice analgesics for LBP in half of the recent guidelines. Opioids are considered to be a last resort in all guidelines, but prescriptions of these medications have been increasing over recent years. Only limited evidence exists for the efficacy of antidepressants and anticonvulsants in chronic LBP. Muscle relaxants are one of the analgesics of first choice in the US, but they are not widely available and thus not widely recommended in most other countries. As pharmacological treatments for LBP only have small to moderate effects at best, while being associated with a risk of AEs, upcoming guideline updates should shift their focus from pain to function and from pharmacotherapy to non-pharmacologic treatment options.

The PACE trial, published by Williams and colleagues in 2014, was the first large randomized controlled trial (RCT) to investigate the efficacy of paracetamol for acute LBP. A study protocol for a new RCT to follow-up on the PACE trial was presented in **Chapter 3**; this new study was called the PACE Plus trial. This trial aimed to assess the effectiveness of paracetamol, diclofenac and placebo for patients with acute LBP over a period of 4 weeks and to assess the additional effectiveness of paracetamol, diclofenac and placebo to advice only over a period of 4 weeks. Patients with acute LBP aged 18-60 years presenting in general practice were included and subsequently randomized into four groups: 1) Advice only (usual care conforming with the clinical guideline of the Dutch College of General Practitioners); 2) Advice and paracetamol; 3) Advice and diclofenac; 4) Advice and placebo. The primary outcome was LBP intensity measured with a 0-10 numerical rating scale. Secondary outcomes included compliance to treatment, physical functioning, perceived recovery, costs, adverse reactions, satisfaction, sleep quality, co-interventions and adequacy of blinding.

Due to insufficient patient recruitment, the PACE Plus trial was prematurely terminated within 6 months after the start of the trial. In **Chapter 4**, the reasons behind the discontinuation of PACE Plus were explored. General Practitioners (GPs) from 36 participating practices received a single-question survey in which they were asked to give the three most important factors that, in their opinion, contributed to failure of patient recruitment. GPs from 33 of the 36 (92%) participating practices sent a response; a total of 81 factors were reported. These factors were categorized into patient factors (26 out of 81 comments, 32%), GP factors (39 out of 81 comments, 48%) and research factors (16 out of 81 comments, 20%). Patient recruitment in the PACE Plus trial may have failed due to inefficient medication distribution, recruitment of incident rather than prevalent cases, a design that was too complicated, adequate self-management of LBP, patient expectations being different from the trial's scope, and lack of time of participating GPs. Substantial differences in design may explain why the preceding PACE trial did manage to successfully complete patient recruitment. Although the PACE Plus trial was terminated as a result of insufficient patient inclusion, the research questions addressed in this trial remain relevant but unanswered.

Three secondary analyses of data collected in the PACE trial were conducted. The inferential reproducibility of the original conclusions of PACE was investigated in **Chapter 5**. An independent research team used the published analysis plan of the PACE Plus trial to re-analyze the PACE trial. The reproduction analyses indicated no effect of treatment on pain intensity and confidence intervals excluded clinically worthwhile effects (coefficient for regular paracetamol versus placebo 0.00 (-0.02 - 0.01,  $p = 0.85$ ); coefficient for paracetamol as-needed versus placebo 0.00 (-0.02 - 0.01,  $p = 0.92$ )). Similar results were obtained for all secondary outcomes (physical functioning, health-related quality of life (HRQoL), sleep quality and time until recovery). This indicated that the conclusions of the PACE trial were inferentially reproducible, even when using a different analytical approach. This reinforced the notion that management of patients with acute LBP should focus on providing advice and reassurance without the addition of paracetamol.

Another secondary analysis was presented in **Chapter 6**. This study aimed to investigate the efficacy of paracetamol in acute LBP among compliers. Using individual participant data from the PACE trial, Complier Average Causal Effects (CACE), Intention-to-treat (ITT) and Per Protocol (PP) estimates were calculated for pain intensity (primary), physical functioning, global rating of symptom change and executive functioning (all secondary) after two weeks of follow-up. Compliance was defined as intake of an average of at least four of the prescribed six tablets of regular paracetamol per day (2660 milligrams in total) during the first two weeks after enrolment. Exploratory analyses using alternative time points and definitions of compliance were conducted. Mean between-group differences in pain intensity on a 0-10 scale using the primary time point and definition of compliance were not clinically relevant (propensity weighted CACE 0.07 (-0.37, 0.50)  $p = 0.76$ ;

joint modelling CACE 0.23 (-0.16, 0.62)  $p = 0.24$ ; ITT 0.11 (-0.20, 0.42)  $p = 0.49$ ; PP 0.29 (-0.07, 0.65)  $p = 0.12$ ); results for secondary outcomes and for exploratory analyses were similar. The conclusion of this study was that paracetamol is ineffective for acute low back pain, even for patients who comply with treatment.

In the third and final reanalysis of the PACE data, the association between reporting AEs and the outcomes of acute LBP was investigated. The results of this project were presented in **Chapter 7**. Reporting any AE was strongly associated with the use of medicines for a health problem other than LBP (odds ratio (95% CI) 1.42 (1.07-1.88)). Reporting any AE was not associated with less favorable outcomes for LBP intensity, physical functioning, HRQoL or time until recovery (respective coefficients 0.00 (-0.07-0.07), 0.02 (-0.05-0.10), -0.44 (-1.08-0.20), -0.54 (-1.37-0.29) and HR 1.09 (0.94-1.26)). Due to the very low number of serious AEs (death or hospitalization) there was insufficient information to investigate the association between reporting these AEs and baseline characteristics or the association with outcomes of LBP. In the PACE trial, reporting adverse events after using paracetamol or placebo was associated with the use of medicines for other health problems, but not with (unfavorable) outcomes of LBP.

In **Chapter 8**, the findings in this thesis were summarized and discussed in terms of methodological limitations. Moreover, the implications of the findings for clinical practice and for future research were debated.



## SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was 1) om de overeenkomsten en verschillen tussen aanbevelingen voor de medicamenteuze behandeling van lage rugpijn uit recente behandelrichtlijnen te vergelijken; 2) om te onderzoeken of de resultaten en conclusies van de 'Paracetamol for Acute Low Back Pain' (PACE) trial reproduceerbaar zijn; 3) om het effect van paracetamol op de uitkomsten van acute specifieke lage rugpijn te onderzoeken onder therapietrouwe deelnemers van de PACE trial; en 4) om te onderzoeken of er een associatie is tussen het rapporteren van bijwerkingen en de uitkomsten van acute lage rugpijn.

In **Hoofdstuk 2** werd een systematisch literatuuronderzoek gepresenteerd naar de aanbevelingen voor de conservatieve farmacologische behandeling van lage rugpijn uit recente behandelrichtlijnen. Deze richtlijnen werden vergeleken met elkaar en met het beste beschikbare bewijs over de effectiviteit van medicijnen. Acht recente nationale behandelrichtlijnen werden geïnccludeerd in deze review (uit Australië, België, Canada, Denemarken, Duitsland, Groot-Brittannië, Nederland en de Verenigde Staten (VS)). Alle richtlijnen stappen af van het adviseren van medicamenteuze behandeling vanwege de beperkte effectiviteit en het risico op bijwerkingen. Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) hebben paracetamol vervangen als de eerste keus pijnstillers in veel richtlijnen. Opioiden worden in alle richtlijnen beschouwd als een laatste redmiddel, maar desondanks is het aantal voorschriften van deze medicijnen in de laatste jaren sterk gestegen. Er is slechts beperkt bewijs voor de effectiviteit van antidepressiva en anti-epileptica bij de behandeling van chronische lage rugpijn. Spierverslappers zijn een van de medicijnen van eerste keus in de VS, maar zijn niet uitgebreid beschikbaar in de meeste andere landen. Aangezien farmacologische behandelingen van lage rugpijn in het beste geval maar kleine tot gemiddeld grote effecten hebben, terwijl het gebruik ervan wel gepaard gaat met een risico op bijwerkingen, zouden nieuwe versies van behandelrichtlijnen hun focus moeten verleggen van pijn naar functie en van farmacotherapie naar niet-farmacologische behandelopties.

De PACE trial, die werd gepubliceerd door Williams en collega's in 2014, was de eerste grote gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) die de effectiviteit van paracetamol voor acute lage rugpijn onderzocht. Een onderzoeksprotocol voor een nieuwe RCT als opvolger van PACE werd gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**; deze nieuwe studie heette de 'PACE Plus trial'. Deze trial had als doel om de effectiviteit van 4 weken behandeling met paracetamol, diclofenac en placebo voor de behandeling van patiënten met acute lage rugpijn te onderzoeken en om de toegevoegde waarde van paracetamol, diclofenac en placebo te onderzoeken vergeleken met alleen geruststelling. Patiënten met een leeftijd tussen de 18 en 60 jaar die zich in de huisartspraktijk presenteerden met acute lage rugpijn werden geïnccludeerd in de studie, en vervolgens gerandomiseerd naar vier behan-

delgroepen: 1) alleen advies (conform de standaardbehandeling uit de NHG-standaard); 2) advies en paracetamol; 3) advies en diclofenac; en 4) advies en placebo. De primaire uitkomstmaat was pijnintensiteit, gemeten met een numerieke schaal (van 0 tot 10). Secundaire uitkomstmaten waren fysiek functioneren, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, ervaren herstel, therapietrouw, kosten, bijwerkingen, patiënttevredenheid, slaapkwaliteit, co-interventies en adequaatheid van blinding.

Doordat onvoldoende patiënten geworven konden worden, moest de PACE Plus trial prematuur beëindigd worden binnen zes maanden na de start van het onderzoek. In **Hoofdstuk 4** werden de redenen voor het staken van PACE Plus geëxploreerd. Huisartsen uit 36 deelnemende praktijken ontvingen een vragenlijst die bestond uit slechts één vraag; hierin werden zij gevraagd om de drie redenen te geven die naar hun idee het meest hadden bijgedragen aan het mislukken van de werving van patiënten. Huisartsen van 33 van de 36 deelnemende praktijken (92%) stuurden een antwoord; in totaal werden 81 factoren gerapporteerd. Deze factoren werden gecategoriseerd naar patiëntfactoren (26 van de 81 factoren, 32%), huisartsfactoren (39 van de 81 factoren, 48%) en onderzoeksfactoren (16 van de 81 factoren, 20%). De werving van patiënten in PACE Plus is mogelijk gefaald door een inefficiënte procedure voor de distributie van studiemedicatie, de werving van incidente cases in plaats van prevalentie cases, een te complex onderzoeksdesign, zelfredzaamheid van patiënten met lage rugpijn, andere verwachtingen van patiënten dan deelname aan klinisch onderzoek en tijdgebrek van deelnemende huisartsen. Substantiële verschillen in studiedesign zouden kunnen verklaren waarom de Australische voorloper PACE wel succesvol patiënten kon werven. Hoewel de PACE Plus studie gestaakt is, blijven de onderzoeksvragen van deze studie relevant maar onbeantwoord.

Er werden drie secundaire analyses uitgevoerd van data die in de PACE trial was verzameld. De reproduceerbaarheid van de oorspronkelijke conclusies van PACE werden onderzocht in **Hoofdstuk 5**. Een onafhankelijk onderzoeksteam maakte gebruik van het analyseplan van de PACE Plus trial om de PACE trial opnieuw te analyseren. Deze reproductie analyses toonden aan dat er geen effect was van behandeling met paracetamol op pijnintensiteit en de betrouwbaarheidsintervallen sloten klinisch relevante effecten uit (coëfficiënt voor reguliere paracetamol versus placebo 0.00 (-0.02 – 0.01,  $p = 0.92$ )). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor alle secundaire uitkomsten (fysiek functioneren, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, slaapkwaliteit en tijd tot herstel). Dit wees erop dat de conclusies van de PACE trial reproduceerbaar zijn, zelfs als een andere statistische benadering gebruikt wordt. Dit versterkt het idee dat de behandeling van patiënten met acute lage rugpijn zich zou moeten richten op het verstrekken van advies en geruststelling aan patiënten, zonder de toevoeging van paracetamol.

Een andere secundaire analyse werd gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Deze studie had als doel om het effect van paracetamol op de uitkomsten van acute lage rugpijn



te onderzoeken bij deelnemers van de PACE trial die zich hielden aan het geadviseerde medicatieschema. Met behulp van individuele deelnemersdata van de PACE trial werden Complier Average Causal Effect (CACE), Intention-to-treat (ITT) en Per Protocol (PP) analyses uitgevoerd voor pijnintensiteit (primaire uitkomstmaat) en fysiek en dagelijks functioneren en ervaren verandering van symptomen (secundaire uitkomsten) na twee weken follow-up. Therapietrouw was gedefinieerd als het innemen van gemiddeld minstens vier van de voorgeschreven zes tabletten reguliere paracetamol per dag (een totaal van 2660 milligram) gedurende de eerste twee weken na randomisatie. Tevens werden verkennende analyses met alternatieve tijdstippen en definities voor therapietrouw uitgevoerd. De gemiddelde verschillen tussen de groepen in pijnintensiteit op een schaal van 0 tot 10 waren niet klinisch relevant op het primaire tijdstip en bij de primaire definitie van therapietrouw (propensity-gewogen CACE 0.07 (-0.37, 0.50)  $p = 0.76$ ; joint modelling CACE 0.23 (-0.16, 0.62)  $p = 0.24$ ; ITT 0.11 (-0.20, 0.42)  $p = 0.49$ ; PP 0.29 (-0.07, 0.65)  $p = 0.12$ ); resultaten voor secundaire uitkomsten en voor verkennende analyses waren vergelijkbaar. De conclusie van deze studie was dat paracetamol ineffectief is voor acute lage rugpijn, zelfs voor therapietrouwe patiënten.

In de derde en laatste heranalyse van de PACE data werd de associatie tussen het rapporteren van bijwerkingen en de uitkomsten van acute lage rugpijn onderzocht. De resultaten van dit project werden gepresenteerd in **Hoofdstuk 7**. Het rapporteren van bijwerkingen was sterk geassocieerd met het gebruik van medicijnen voor andere gezondheidsproblemen dan rugpijn (odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) 1.42 (1.07-1.88)). Er was geen associatie tussen het rapporteren van bijwerkingen en de uitkomsten pijnintensiteit, fysiek functioneren, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven of tijd tot herstel (respectievelijke coëfficiënten 0.00 (-0.07-0.07), 0.02 (-0.05-0.10), -0.44 (-1.08-0.20), -0.54 (-1.37-0.29) en hazard ratio 1.09 (0.94-1.26)). Vanwege een zeer klein aantal ernstige bijwerkingen (met hospitalisatie als gevolg) was er onvoldoende informatie beschikbaar om de associatie tussen het rapporteren van deze ernstige bijwerkingen en baseline karakteristieken of tussen het rapporteren van deze bijwerkingen en de uitkomsten van rugpijn te onderzoeken. In de PACE trial was het rapporteren van bijwerkingen na inname van paracetamol of placebo dus geassocieerd met het gebruik van medicijnen voor andere gezondheidsproblemen, maar niet met (ongunstige) uitkomsten van lage rugpijn.

In **Hoofdstuk 8** werden de bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd in het kader van methodologische beperkingen. Tevens werden de implicaties van deze bevindingen voor de klinische praktijk en voor toekomstig onderzoek besproken.