

MOET DE PLAATS VAN PARACETAMOL BIJ ARTROSEPIJN HERBEKEKEN WORDEN?

In twee recente meta-analyses van gecontroleerde gerandomiseerde studies, werd voor de behandeling met paracetamol (3 à 4 g per dag) bij knie- en heupartrose geen klinisch relevante winst gevonden op pijn en functioneren ten opzichte van placebo, ongeacht de behandelingsduur. De auteurs van de meta-analyses, alsook van bijhorende editoriaalen, stellen paracetamol als eerste keuze bij artrosepijn in vraag. Zij suggereren dat bewegingstherapie, alleen of gecombineerd met lokale NSAID's of met kortdurend en intermitterend gebruik van orale NSAID's, rekening houdend met het individuele risico van gastro-intestinale en cardiovasculaire complicaties, de beste aanpak is.

Het BCFI is van oordeel dat de twee meta-analyses niet toelaten om de plaats van paracetamol en NSAID's bij artrosepijn fundamenteel te wijzigen. Een verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's lijkt zeer risicovol, gezien het risico van ernstige gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire ongewenste effecten, zeker bij de (meestal oudere) artrosepatiënten met vaak een hoger risico van deze ongewenste effecten. Opvallend is dat er in de studies niet alleen voor paracetamol, maar ook voor vaak gebruikte NSAID's zoals ibuprofen, naproxen en celecoxib, geen klinisch relevant effect werd gevonden. Op het terrein is er ook controverse ontstaan omtrent het verlaten van paracetamol als eerste keuze. Wel zetten de resultaten van deze studies aan tot een weloverwogen gebruik van paracetamol en vormen ze een aanleiding tot regelmatige (her)evaluatie van elke behandeling. Over de veiligheid van paracetamol schreven we in de Folia van april 2015 dat er nog geen kwaliteitsvolle evidentie is voor een causaal verband tussen de inname van normale doses paracetamol en ernstige ongewenste effecten.

Huidige aanbevelingen over de aanpak van artrosepijn

Momenteel berust de aanpak van artrosepijn volgens het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [zie hoofdstuk 9.4. Artrose] en de meeste andere bronnen¹ in de eerste plaats op niet-medicamenteuze maatregelen zoals specifieke fysieke oefeningen en vermijden van overbelasting en, in geval van overgewicht, zorgen voor gewichtsverlies. Indien de pijn hinderlijk blijft, kan medicamenteuze behandeling nodig zijn; bij voorkeur wordt gestart met paracetamol of,

bij artrose ter hoogte van knieën of handen, met een lokaal niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Orale NSAID's worden enkel aanbevolen bij onvoldoende pijncontrole (bv. in geval van een inflammatoire component) en worden omwille van de gastro-intestinale en cardiovasculaire ongewenste effecten best zo kort mogelijk gebruikt; een maagbeschermende behandeling is in dit laatste geval te overwegen bij risicopatiënten. Opioiden hebben een heel beperkte plaats wegens het gebrek aan evidentie, het potentieel optreden van afhanke-

1 www.nice.org.uk/guidance/cg177

lijkheid en andere belangrijke ongewenste effecten (o.a. sedatie, obstipatie, duizeligheid, euforie, nausea,...), zeker bij ouderen [zie ook Folia september 2016].

Recente meta-analyses met betrekking tot de werkzaamheid van paracetamol

De auteurs van recente meta-analyses verschenen in *The BMJ*² en *The Lancet*³, rapporteren dat paracetamol bij pijn ten gevolge van heup- of knieartrose niet werkzaam is dan placebo: in beide meta-analyses werd voor paracetamol slechts een zeer gering, niet klinisch relevant effect gevonden op pijn en functioneren. Niet alleen voor paracetamol, maar ook voor vaak gebruikte NSAID's zoals ibuprofen, naproxen en celecoxib, werd geen klinisch relevant effect gevonden.

Meer details

In de meta-analyse van Machado et al in *The BMJ*² werd de werkzaamheid van paracetamol ten opzichte van placebo geëvalueerd bij artrosepijn (heup- en knieartrose). Er werden 10 gecontroleerde, gerandomiseerde studies (RCT's) geïncludeerd (n= 3.541 patiënten) waarin de werkzaamheid van paracetamol (3 à 4 g per dag) werd bestudeerd bij behandeling van artrosepijn op onmiddellijke (0-2 weken) tot korte termijn (2-12 weken). De auteurs besloten dat er een gering statistisch significant, maar niet klinisch relevant effect was op pijn en functioneren. Zo verminderte ten opzichte van placebo de globale pijnscore op onmiddellijke en korte termijn met slechts 3,3 en 3,7 mm op een pijnschaal met gradatie van 0 tot 100 mm, wat ruim onder het klinisch relevant beschouwde minimum van 9 mm ligt.

Da Costa et al publiceerden de resultaten van een netwerkmeta-analyse in *The Lancet*.³ De meta-

analyse includeerde 74 gerandomiseerde studies (n= 58.556) en vergeleek verschillende doseringen NSAID's (ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en rofecoxib), paracetamol en placebo onderling. Bij netwerkmeta-analyse wordt voornamelijk gebruik gemaakt van een indirecte vergelijkingsmethode. Bijvoorbeeld bij gebrek aan een rechtstreeks vergelijkende studie tussen diclofenac en paracetamol, worden deze middelen indirect vergeleken op basis van studies die diclofenac versus placebo en paracetamol versus placebo onderzochten.

Voor 3 g of 4 g paracetamol per dag werd een klein statistisch significant, maar klinisch niet relevant effect gevonden op pijn (effect overeenkomend met een verbetering met 4 mm op een pijnschaal gaande van 0 tot 100 mm), wat vergelijkbaar is met de resultaten uit de eerste meta-analyse. De resultaten varieerden niet in functie van de behandelingsduur (1 week à 12 maanden). Ook voor veel NSAID's werd geen significant effect gevonden: ibuprofen 1.200 of 2.400 mg/dag, naproxen 750 of 1.000 mg/dag en diclofenac aan 100 mg/dag. Enkel voor diclofenac 150 mg/dag en etoricoxib 60 mg/dag was er een klinisch relevant effect op pijn en functioneren (14 mm verbetering op de pijnschaal), ongeacht de behandelingsduur.

De auteurs van de meta-analyses, alsook van bijhorende editorialem, stellen paracetamol als eerste keuze bij artrosepijn in vraag.⁴⁻⁶ Ze suggereren dat bewegingstherapie⁶, al dan niet in combinatie met lokale NSAID's of kortdurend en intermitterend gebruik van orale NSAID's, rekening houdend met het individuele risico van gastro-intestinale en cardiovasculaire complicaties^{4,5}, de beste aanpak is.

2 *BMJ* 2015; 350:h1225; doi: 10.1136/bmj.h1225

3 *Lancet* 2016; doi:10.1016/S0140-6736(16)30002-2

4 *Lancet* 2016, editorial; doi: 10.1016/S0140-6736(15)01170-8

5 *BMJ* 2016;352;i1609; doi: 10.1136/bmj.i1609

6 *BMJ* 2015; 350:h1352; doi: 10.1136/bmj.h1352

Meta-analyse met betrekking tot de veiligheid van paracetamol

Er verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de ongewenste effecten van paracetamol⁷ waarin een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten werd beschreven. De oorspronkelijke studies vertoonden echter te veel beperkingen om te kunnen besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen de inname van paracetamol en de beschreven ongewenste effecten. [Zie Folia april 2015]

Enkele commentaren bij de meta-analyses

- Studies met betrekking tot artrosepijn hebben te kampen met een aantal problemen: de symptomen zijn heel variabel in de tijd, er is heterogeniteit binnen de patiëntengroepen, er is vaak een groot placebo-effect en het eindpunt is moeilijk te standaardiseren.

Artrose is een heterogene aandoening waarbij pijnklachten bij dezelfde patiënt sterk kunnen variëren in de tijd, waardoor de effecten over een bepaalde studieperiode moeilijk kunnen geëvalueerd worden. Ook de klinische tekenen zijn erg variabel. De artrosepatiënten kunnen dan ook binnen een klinische studie een zeer heterogene groep vormen. Bovendien is het zeer moeilijk de pijnbeoordeling te standaardiseren en de verschillende pijnschalen te vergelijken.

- De patiëntenpopulatie en de behandelingsduur in de studies zijn vaak niet representatief voor de situatie in de klinische praktijk: studies bij relatief jonge en gezonde patiënten.

De patiënten die in de meta-analyses geïnccludeerd werden, waren relatief jong (gemiddeld

jonge zestigers) en vertoonden enkel heup- of knie-artrose. De studieduur bij de netwerkmeta-analyse varieerde tussen 6 weken en een jaar (mediane duur van 12 weken) met een vast doseringsschema, terwijl patiënten in de praktijk vaker kortdurend (≤ 2 weken) NSAID's gebruiken.⁴

- De betrouwbaarheid van de resultaten van meta-analyses wordt, naast de kwaliteit van de geïnccludeerde studies, ook beïnvloed door de grootte van de patiëntengroep (het aantal studies en het aantal geïnccludeerde patiënten); oudere producten zijn daardoor vaak ondervertegenwoordigd.

Opvallend aan de netwerkmeta-analyse is de grote variabiliteit in effectgrootte voor de verschillende geneesmiddelen en de verschillende doses. De meest betrouwbare resultaten werden bekomen met de recentere geneesmiddelen (zoals bv. coxibs), terwijl andere, vaak oudere middelen, ondervertegenwoordigd zijn (paracetamol in 9 versus celecoxib in 39 van de 74 geïnccludeerde studies).

- Bij netwerkmeta-analyse worden verschillende geneesmiddelen en doseringen op een kunstmatige wijze onderling vergeleken.

Er zijn weinig rechtstreeks vergelijkende studies over verschillende geneesmiddelen bij de behandeling van pijn bij artrosepatiënten. Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies tussen verschillende geneesmiddelen bij eenzelfde patiëntengroep, probeert men deze vergelijking op een kunstmatige wijze te maken met behulp van een indirecte vergelijking (netwerkmeta-analyse). De resultaten van een netwerkmeta-analyse moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, aangezien de oorspronkelijke studies niet werden uitgevoerd op patiëntengroepen met identieke eigenschappen en in dezelfde studiecontext.

- De doseringsschema's van de verschil-

7 *Ann Rheum Dis* 2016; 75:552-559; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

lende geneesmiddelen in de netwerkmeta-analyse zijn niet vergelijkbaar.

De grotere werkzaamheid van diclofenac ten opzichte van andere NSAID's uit de netwerkmeta-analyse zou eventueel kunnen verklaard worden door het feit dat diclofenac, één van de meest potente NSAID's, relatief overgedoseerd werd ten opzichte van andere geneesmiddelen.⁴

- In de preliminaire versie van de meest recente NICE-aanbeveling (februari 2014) werd het routinematig voorschrijven van paracetamol (3 à 4 g per dag) reeds in vraag gesteld bij artrose van de knie en andere gewrichten. Gezien de controversie die hierover ontstond, zal men de aanbeveling pas herzien na een globale herevaluatie van alle farmacotherapeutische opties.

Conclusies van het BCFI

- De resultaten van deze recente meta-analyses laten niet toe om algemeen toepasbare conclusies te trekken, of om aanbevelingen te herzien in verband met het gebruik van paracetamol en NSAID's bij patiënten met artrosepijn. Studies met betrekking tot artrosepijn hebben vele beperkingen; de (netwerk)meta-analyses waarin ze geïnccludeerd worden, moeten met nog grotere voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

- Paracetamol blijft, dankzij zijn relatief gunstig veiligheidsprofiel, voorlopig nog steeds een rationele eerste keuze bij artrosepijn, wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn. Een verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's lijkt zeer risicovol, zeker bij de (meestal oudere)

artrosepatiënten met vaak een hoger risico voor gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire complicaties.⁸ Volgens de resultaten van deze netwerkmeta-analyse zijn hoge doses diclofenac en etoricoxib doeltreffend tegen artrosepijn. Diclofenac en etoricoxib zijn echter geassocieerd aan een belangrijk risico van ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct, cerebrovasculair accident, cardiovasculaire mortaliteit, hartfalen) en, vooral voor diclofenac, gastro-intestinale complicaties (maagulcus, gastro-intestinale bloedingen) [zie Folia september 2014] waardoor ze niet geschikt zijn om als eerste keuze te worden gebruikt. Ook opioïden bieden noch een onderbouwd, noch een veilig alternatief.

- Voor patiënten met artrosepijn is zelfmanagement van pijnklachten essentieel, waarbij de patiënt mee moet beslissen of er nood is aan pijnmedicatie.

- Het risico van ongewenste effecten met paracetamol is gering maar hepatotoxiciteit bij overdosering is een ernstig probleem. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten bij wie de drempel voor levertoxiciteit door paracetamol is verlaagd: zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en personen met volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie Folia april 2011].

- De resultaten van deze recente meta-analyses zetten aan om, bij elk gebruik van paracetamol bij artrosepijn, de effecten regelmatig te evalueren en bij onvoldoende gunstig effect de behandeling te stoppen.

8 *Age Ageing*, 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200