

Diclofenac versus paracetamol bij kniepijn

Samenvatting

Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Diclofenac versus paracetamol bij kniepijn. *Huisarts Wet* 2015;59(3):102-4.

Achtergrond Paracetamol is het analgeticum van eerste keus bij artrose maar wordt minder vaak voorgeschreven dan NSAID's, ook al hebben die meer bijwerkingen. Wij vergeleken de effectiviteit van de NSAID diclofenac met die van paracetamol bij patiënten met knieartrose in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Methode In een open-labelonderzoek randomiseerden wij 104 patiënten van 45 jaar of ouder die hun huisarts consulteerden met kniepijn vanwege knieartrose naar een groep die diclofenac kreeg voorgeschreven (n = 52) en een groep die paracetamol kreeg (n = 52). De deelnemers gebruikten het middel 2 weken en indien nodig nogmaals 1 à 2 weken. Ze noteerden dagelijks de ernst van de kniepijn op een numerieke pijnschaal (NRS, 0-10). Op 3, 6, 9 en 12 weken na het begin van de medicatie werden de ernst van de kniepijn en eventuele beperkingen in functioneren gemeten met de Knie Osteoarthritis Outcome Score (KOOS, 0-100).

Resultaten Op de tienpunts NRS vonden wij de eerste 2 en 4 weken van de medicatie geen significante verschillen tussen paracetamol en diclofenac: het gemiddelde verschil na 2 weken was 0,5 punt (95%-BI -0,2 tot 1,3) en na 4 weken -0,2 punt (95%-BI -1,0 tot 0,7). Ook na 12 weken vonden wij geen verschil: op de KOOS was het gemiddelde verschil in pijn -2,8 punt (95%-BI -10,7 tot 5,1) en in dagelijks functioneren -2,7 punt (95%-BI -10,6 tot 5,0).

Conclusie Diclofenac en paracetamol zijn even effectief bij kniepijn. Er is geen verschil in pijn en functionaliteit in de eerste weken dat de patiënt het middel gebruikt, en 12 weken later is dat nog steeds zo. Patiënten die diclofenac gebruiken, rapporteren wel vaker bijwerkingen.

ACHTERGROND

Bij patiënten met pijn als gevolg van artrose adviseren nationale en internationale richtlijnen paracetamol als medicijn van eerste keuze, vanwege het brede veiligheidsprofiel.^{1,3} Alleen als paracetamol onvoldoende pijnverlichting geeft, is een niet-steroidale ontstekingsremmer (NSAID) te overwegen.⁴ De meeste patiënten geven echter de voorkeur aan een NSAID,⁵ en huisartsen schrijven ook vaker NSAID's voor dan paracetamol.⁶ Wellicht zijn patiënten en huisartsen onvoldoende

overtuigd van de waarde van paracetamol bij artroseklachten.

Eerdere vergelijkingen tussen NSAID's en paracetamol werden meestal uitgevoerd in een zeer selecte populatie die vaak al goed op NSAID's reageerde, en namen voorafgaand aan de randomisatie een *wash out-periode* in acht waarin ze tijdelijk stopten met hun medicatie tot de effecten ervan waren uitgewerkt.⁷⁻⁹ Een aantal onderzoeken vond geheel binnen de tweede lijn plaats.^{8,10,11} Doel van ons onderzoek was de effectiviteit te vergelijken van diclofenac en paracetamol bij patiënten met knieartrose in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

METHODE

Opzet en deelnemers

Dit onderzoek is opgezet als pragmatische, open-label RCT. Gedetailleerde informatie over het onderzoeksprotocol is elders gepubliceerd.^{12,13}

Aan dit onderzoek werkten huisartsenpraktijken mee uit de regio's Zuid- en West-Nederland. Wij includeerden patiënten van 45 jaar of ouder die hun huisarts consulteerden vanwege een nieuwe episode van niet-traumatische kniepijn, als zij voldeden aan de klinische criteria voor knieartrose zoals geformuleerd door het American College of Rheumatology en als zij een pijnscore hadden hoger dan 2 op een tienpuntschaal. Patiënten met een contra-indicatie voor één van de onderzochte middelen, patiënten met een artroplastiek of osteotomie aan de contralaterale knie die al een NSAID of paracetamol in maximale dosis gebruikten, en patiënten met een operatie of trauma van de aangedane knie werden uitgesloten.

Wij randomiseerden de deelnemers naar een diclofenac-groep (maximale dosis diclofenac 3 dd 50 mg) en een paracetamolgroep (maximale dosis paracetamol 3 dd 1000 mg). De medicatie werd voorgeschreven voor een periode van 2 weken en indien nodig nogmaals 1-2 weken.

Wat is bekend?

- In de richtlijnen is paracetamol het medicijn van eerste keuze bij pijn als gevolg van artrose.
- Veel patiënten en huisartsen geven echter de voorkeur aan een NSAID, ondanks de grotere kans op bijwerkingen.

Wat is nieuw?

- In de dagelijkse huisartsenpraktijk is paracetamol even effectief als de NSAID diclofenac, met minder vaak bijwerkingen.
- Beide middelen hebben evenveel effect op de pijn gedurende de eerste weken van het gebruik.
- Ook na 12 weken vonden wij geen verschil in pijn of functionaliteit van de knie bij diclofenac- of paracetamolgebruik

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; dr. S.P.J. Verkleij, fysiotherapeut-onderzoeker; dr. P.A.J. Luijsterburg, epidemioloog; dr. B.W. Koes, hoogleraar Huisartsgeneeskunde; dr. A.M. Bohnen, huisarts-onderzoeker; prof.dr. S.M.A. Bierma-Zeinstra, hoogleraar Artrose en gerelateerde aandoeningen. Erasmus MC, Afdeling Biostatistiek; S.P. Willemsen, MSc, statisticus • Correspondentie: s.p.j.verkleij@gmail.com • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerking van: Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2015;65:e530-7. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaten waren de ernst van de kniepijn en beperkingen in het dagelijks functioneren. De deelnemers noteerden vanaf de start van de medicatie 6 weken lang in een dagboek de ernst van de kniepijn op een numerieke pijnschaal (NRS, score 0-10). Daarnaast rapporteerden zij de ernst van de kniepijn en eventuele beperkingen in het dagelijks functioneren op de Knie Osteoarthritis Outcome Score (KOOS, 0-100) voorafgaand aan de interventie en 3, 6, 9 en 12 weken erna.

Secundaire uitkomstmaten waren therapietrouw (gemeten in het dagboek) en bijwerkingen (gemeten in de drieweekelijkse vragenlijst).

Statistische analyse

Om een klinisch relevant verschil van 10 punten op de KOOS aan te tonen, hadden wij 154 deelnemers nodig (power 80%, alpha 0,05). De analyses zijn uitgevoerd volgens het intention-to-treatprincipe. De afhankelijkheid tussen metingen binnen één persoon bepaalden wij met behulp van *generalized estimating equations* (GEE), ervan uitgaand dat herhaalde metingen van een uitkomstwaarde steeds dezelfde correlatie hebben. De effectgroottes berekenden we aan de hand van de gemiddelde verschillen, gedeeld door de gepoolde standaarddeviatie van beide groepen op baseline.

RESULTATEN

In de periode april 2009-september 2011 randomiseerden we 104 patiënten, 52 in de diclofenacgroep en 52 in de paracetamolgroep. Gedurende het onderzoek trokken zich 4 patiënten (7,7%) terug uit de diclofenacgroep en 3 patiënten (5,8%) uit de paracetamolgroep.

Kenmerken bij aanvang

De kenmerken van de deelnemers in de twee groepen waren vergelijkbaar bij de start van het onderzoek. In de paracetamolgroep zaten 32 vrouwen (61,5%), in de diclofenacgroep waren dit er 33 (63,5%). De gemiddelde leeftijd in de paracetamolgroep was 64,0 jaar (SD 9,0) en in de diclofenacgroep 63,9 jaar (SD 9,2). De diclofenacgroep telde meer deelnemers die langer dan 3 maanden knieklachten hadden (65,3% versus 48,1%) of die een radiologisch vastgestelde knieartrose hadden (36,2% versus 30,8%). Ze hadden ook iets meer kniepijn: hun gemiddelde score op de NRS bij aanvang was 5,4 (SD 2,1), versus 5,1 (SD 1,8) in de paracetamolgroep.

Uitkomstmaten

Zoals [figuur 1] en [tabel 1] laten zien, waren er gedurende de eerste 4 weken geen significante verschillen in het beloop van de kniepijn tussen beide onderzoeksgroepen. Het gemiddelde verschil op de NRS was in de eerste 2 weken 0,5 punt (95%-BI -0,2 tot 1,3) en nam over 4 weken af tot -0,2 punt (95%-BI -1,0 tot 0,7). Gedurende de eerste 2 weken waren 44 patiënten (85%) in de diclofenacgroep en 45 patiënten (87%) in de paracetamolgroep therapietrouw [figuur 2].

De metingen met de KOOS geven hetzelfde beeld: over een

Tabel 1 Effect op kniepijn en dagelijks functioneren van paracetamol versus diclofenac: gemiddelde score op een numerieke pijnschaal (NRS) en op de Knie Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

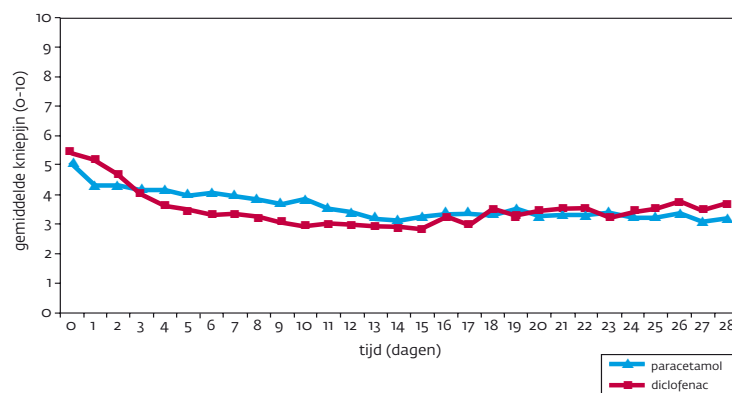
	Paracetamol (n = 52) score (SD)	Diclofenac (n = 52) score (SD)	Gemiddeld verschil* score (95%-BI)	Effect-grootte
Kniepijn (NRS 0-10, dagelijks):				
■ baseline†	5,1 (1,8)	5,4 (2,1)	-	-
■ 3 weken	3,5 (2,1)	3,0 (2,1)	0,5 (-0,2 tot 1,3)	0,35
■ 6 weken	3,3 (2,1)	3,5 (2,1)	-0,2 (-1,0 tot 0,7)	-0,03
KOOS pijn (0-100)				
■ baseline†	47,9 (16,8)	50,7 (16,4)	-	-
■ 3 weken	38,3 (19,5)	39,6 (20,7)	-1,6 (-9,5 tot 6,3)	0,04
■ 6 weken	35,0 (19,4)	40,2 (22,1)	-5,6 (-13,7 tot 2,5)	-0,16
■ 9 weken	34,8 (18,8)	38,5 (20,7)	-3,5 (-11,3 tot 4,4)	-0,03
■ 12 weken	34,8 (19,4)	37,4 (21,0)	-2,8 (-10,7 tot 5,1)	0,01
KOOS dagelijks functioneren (0-100)				
■ baseline†	42,7 (18,4)	46,0 (17,7)	-	-
■ 3 weken	33,9 (19,3)	34,2 (21,7)	-0,6 (-8,7 tot 7,6)	0,07
■ 6 weken	31,9 (19,9)	33,1 (20,6)	-1,8 (-9,7 tot 6,2)	0,04
■ 9 weken	28,3 (19,7)	33,1 (20,3)	-4,6 (-12,6 tot 3,3)	-0,10
■ 12 weken	28,4 (19,5)	31,4 (20,2)	-2,7 (-10,6 tot 5,0)	-0,02

SD = standaarddeviatie; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

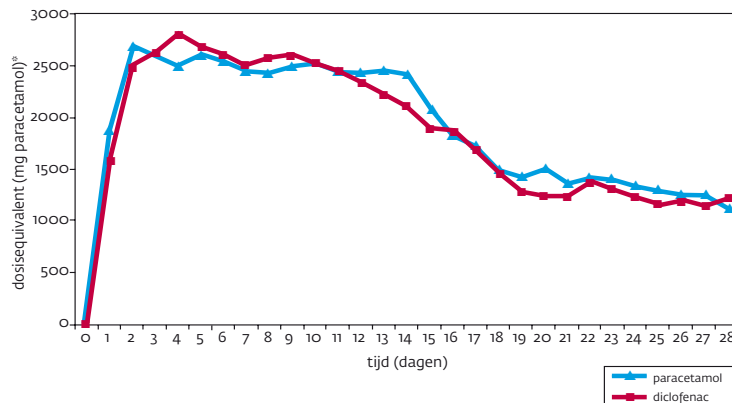
* Generalized estimating equations.

† Gemiddeld verschil en effectgrootte niet berekend.

Figuur 1 Gemiddelde kniepijnscore gedurende de eerste 28 dagen diclofenac dan wel paracetamol



Figuur 2 Gemiddelde dagelijkse doses diclofenac en paracetamol in de eerste 28 dagen van een behandeling voor kniepijn.



* De dagelijkse dosis diclofenac is omgerekend naar paracetamol: 3000 mg paracetamol is equivalent aan 150 mg diclofenac.

periode van 12 weken was er geen significant verschil in pijn en dagelijks functioneren.

Wel rapporteerden patiënten in de diclofenacgroep vaker (64%) last te hebben van bijwerkingen dan patiënten die paracetamol gebruikten (46%). Dit waren overigens steeds bekende, niet-ernstige bijwerkingen.

BESCHOUWING

Wij vonden in de eerste 2 en 4 weken na de start van de medicatie geen significante of klinisch relevante verschillen in effectiviteit tussen diclofenac en paracetamol. Ook na 12 weken waren er geen verschillen in pijn en dagelijks functioneren. Het enige andere onderzoek in de huisartsenpraktijk, waaraan 222 patiënten met artrose van de heup en/of de knie deelnamen, wees uit dat ibuprofen gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling effectiever was dan paracetamol (effect-grootte 0,5).⁷ Wij vonden echter over dezelfde periode geen significante verschillen.

Sterke en zwakke punten

Een beperking van ons onderzoek is dat we uiteindelijk slechts 104 van de beoogde 154 patiënten konden includeren. De verschillen tussen de beide groepen waren na 2, 4 en 12 weken echter zo klein dat een grotere patiëntenpopulatie daarin waarschijnlijk geen verandering zou hebben gebracht.

Een tweede beperking was het open-labeldesign van ons onderzoek, dat geleid kan hebben tot vertekening. Zowel de huisarts als de patiënt was op de hoogte van het toegewezen medicijn en onze metingen beruisten op zelfrapportage. De uitkomsten kunnen dus zijn beïnvloed doordat de deelnemers al een voorkeur hadden voor een van beide medicijnen.

Het pragmatische open-labeldesign heeft echter ook het grote voordeel dat de externe validiteit, dus de generaliseerbaarheid van de uitkomsten, groot is. Onze resultaten geven de dagelijkse praktijk beter weer dan eerdere onderzoeken die een *flare design* of *wash out*-periode gebruikten, of waarbij patiënten geblindeerd werden. Placebogecontroleerd onderzoek is weliswaar noodzakelijk als *proof of principle*, maar het effect van een behandeling in de dagelijkse praktijk kan alleen worden vastgesteld met pragmatisch, niet-geblindeerd onderzoek.

Een ander sterk punt van ons onderzoek was, dat wij de deelnemers dagelijks pijn en medicijngebruik lieten vaststellen met behulp van een dagboek. Dit stelde ons in staat om de dagelijkse fluctuaties in kniepijn en medicijngebruik te meten.

Implicaties voor de praktijk

De uitkomsten van dit onderzoek geven steun aan het advies

in de richtlijnen om bij knieartrose eerst te kiezen voor paracetamol vanwege de geringere kans op bijwerkingen.^{1,3} Wij hopen dat deze uitkomst in de dagelijkse praktijk een steun kan zijn voor een meer evidence-based keuze van pijnmedicatie bij knieartrose. ■

Benieuwd naar uw kennis over pijnbestrijding bij kniepijn? Maak de kennistoets op pagina 131. De toets is gebaseerd op het artikel 'Diclofenac versus paracetamol bij kniepijn' en relevante aanverwante kennisbronnen.

LITERATUUR

- 1 Belo JN, Bierma-Zeinstra SMA, Raaijmakers AJ, van der Wissel F, et al. NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen. Huisarts Wet 2008;51:229-40.
- 2 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.
- 3 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:981-1000.
- 4 Smink AJ, van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Swierstra BA, Kortland JH, Bijlsma JW, et al. 'Beating osteoArthritis': development of a stepped care strategy to optimize utilization and timing of non-surgical treatment modalities for patients with hip or knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2011;30:1623-9.
- 5 Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatoid disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. Arthritis Rheum 2000;43(2):378-85.
- 6 Ausiello JC, Stafford RS. Trends in medication use for osteoarthritis treatment. J Rheumatol 2002;29:999-1005.
- 7 Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study, ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis: A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. Ann Rheum Dis 2004;63:1028-34.
- 8 Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. Arch Intern Med 2003;163:169-78.
- 9 Yelland MJ, Nikles CJ, McNairn N, Del Mar CB, Schluter PJ, Brown RM. Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of n-of-1 trials. Rheumatology (Oxford) 2007;46:135-40.
- 10 Batlle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E, Carbonell Abello J, Linares Ferrando LF, Tornero Molina J, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:900-8.
- 11 Lequesne M, Fannius J, Reginster JY, Verdickt W, du Laurier MV. Floctafenin versus acetaminophen for pain control in patients with osteoarthritis in the lower limbs. Franco-Belgian Task Force. Rev Rhum Engl Ed 1997;64:327-33.
- 12 Verkleij SP, Luijsterburg PA, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus acetaminophen in primary care patients with knee osteoarthritis: [NTR1485], DIPA-trial: design of a randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:7.
- 13 Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. Br J Gen Pract 2015;65:e530-7.