

# Blijven we artrose behandelen met paracetamol?

Marjolein Berger, Siep Thomas, Sita Bierma-Zeinstra

Volgens de continue morbiditeitsregistratie (CMR) staat artrose in de ranglijst naar frequentie van vóórkomen van aandoeningen van het bewegingsapparaat bij vrouwen op de derde plaats, nog vóór lage-rugpijn. Bij mannen komt artrose na lage-rugpijn.<sup>1</sup>

De klachten die bij artrose het meest op de voorgrond staan, zijn pijn en stijfheid. Hierdoor ontstaan vaak ernstige beperkingen in het dagelijks functioneren. Alleen cardiovasculaire aandoeningen veroorzaken op populatieniveau meer functieverlies en verlies aan kwaliteit van leven dan artrose.<sup>2</sup>

Het Amerikaans College van Reumatologie (ACR) adviseerde paracetamol als eerstelijnsbehandeling van symptomatische artrose in zijn in 2000 herziene richtlijn.<sup>3</sup> In de Standaard Niet-acute knieklachten bij volwassenen neemt het NHG dit advies over.<sup>4</sup> Ook in een Engelse richtlijn over NSAID's versus basale analgetica bij de behandeling van pijn bij artrose, bevelen de auteurs paracetamol aan als middel van eerste keus.<sup>5</sup> Een van de redenen voor deze keuze was het gebrek aan bewijs dat NSAID's effectiever zouden zijn dan paracetamol, naast het risico op ernstige, gastro-intestinale bijwerkingen<sup>6</sup> en minder ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (dyspepsie<sup>7</sup>) van NSAID's.

Tot voor kort leek dit standpunt gerechtvaardigd. Twee veel geciteerde RCT's die begin jaren negentig zijn uitgevoerd, suggereerden dat ibuprofen en naproxen niet wezenlijk beter waren dan paracetamol.

De eerste RCT, uit 1991, vergeleek 2 doses ibuprofen (dagelijks 1200 mg of 2400 mg) met paracetamol (dagelijks 4000 mg) bij de behandeling van 184 patiënten met artrose van de knie. De patiënten rapporteerden in alledrie de groepen na vier weken behandeling minder pijn en bewegingsbeperking, maar de onderzoekers konden geen verschil in effect aantonen tussen de drie behandelgroepen onderling.<sup>8</sup> De tweede RCT uit 1993 vergeleek tweemaal daags 375 mg naproxen met viermaal daags 1000 mg paracetamol bij de behandeling van 148 patiënten met artrose van de knie. Na 6 weken rapporteerden de patiënten in de naproxengroep significant minder pijn in rust dan de paracetamolgroep. Na 2 jaar follow-up waren de effecten vergelijkbaar

voor de 2 behandelgroepen; er was echter 65% uitval waardoor eventuele verschillen niet meer significant waren.<sup>9</sup> In beide onderzoeken kwamen meer gastro-intestinale bijwerkingen voor in de NSAID-groep(en) dan in de paracetamolgroep (23 versus 16%<sup>6</sup>; 17 versus 6%<sup>7</sup>).

Tot en met eind jaren negentig waren bovenstaande onderzoeken de enige RCT's waarin het effect van NSAID's en paracetamol bij artrosepatiënten op betrouwbare wijze werd vergeleken. Twee andere trials vergeleken een niet-maximale dosis paracetamol met diclofenac en zijn om die reden moeilijk te interpreteren.<sup>10,11</sup> Onlangs zijn echter resultaten van nieuw onderzoek gepubliceerd. In een in 2001 verschenen gerandomiseerde *cross-over trial* wordt diclofenac + misoprostol vergeleken met paracetamol bij de behandeling van patiënten met artrose van de heup of de knie. Patiënten waren hun eigen controles en werden afwisselend 6 weken met dagelijks 150 mg diclofenac + 400 µg misoprostol of dagelijks 4000 mg paracetamol behandeld.<sup>12</sup> De auteurs concludeerden dat diclofenac + misoprostol meer verbetering van de pijn gaf dan paracetamol, hoewel bij patiënten met een milde artrose beide behandelingen een vergelijkbaar effect hadden. Diclofenac gaf, ondanks de toevoeging van misoprostol, nog steeds significant meer gastro-intestinale bijwerkingen dan paracetamol (34,4 versus 24,4%). In de diclofenacgroep ging het meestal om diarree (ten gevolge van misoprostol), buikpijn en misselijkheid.

Hoewel diclofenac mogelijk een betere pijnstillende werking heeft dan paracetamol, blijft het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen bezwaarlijk. Met de komst van de selectieve COX-2-remmers die minder frequent ernstige gastro-intestinale bijwerkingen zouden hebben,<sup>7</sup> krijgt de discussie echter een nieuwe impuls.

In het januarinummer van de JAMA wordt verslag gedaan van een trial naar de effectiviteit van rofecoxib, celecoxib en paracetamol.<sup>13</sup> Men vergeleek het effect van behandeling op pijn tijdens lopen, nachtelijke pijn, pijn in rust en ochtendstijfheid. In totaal 382 patiënten met artrose van de knie kregen 's ochtends 12,5 mg rofecoxib, 's ochtends 25 mg rofecoxib, 's ochtends 200 mg celecoxib of viermaal per dag 1000 mg paracetamol. Na 6 weken bleken de 3 groepen die een COX-2-remmer hadden gebruikt meer verbetering van de pijnscores te hebben dan de paracetamolgroep; behandeling met 25 mg rofecoxib 's ochtends had op alle fronten het beste effect.

Gastro-intestinale klachten werden bijna niet gemeld en er werd geen verschil in vóórkomen gevonden tussen de behandelgroepen.

Is de tijd aangebroken om geen paracetamol, maar COX-2-rem-

## Auteursgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam; dr. M.Y. Berger, prof.dr. S. Thomas, huisartsen, dr. S.M.A. Bierma-Zeinstra, bewegingswetenschapper  
Correspondentieadres: Marjolein Berger, e-mail: berger@hag.fgg.eur.nl  
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

mers te gaan voorschrijven nu de COX-2-remmers zo goed lijken te presteren en we ons over de gastro-intestinale bijwerkingen ook geen zorgen meer hoeven maken?

Gezien de gedegen opzet van bovengenoemde RCT's mag men aannemen dat deze onderzoeken een belangrijke bijdrage gaan leveren aan de discussie over het gebruik van NSAID's bij de behandeling van artrose. Toch onthouden de auteurs de lezer enige belangrijke informatie, die volgens het CONSORT-statement wel gerapporteerd had moeten worden.<sup>14</sup>

Zo is het niet mogelijk om een indruk te krijgen van de grootte van het effect. Hoewel het verschil in pijnreductie tussen de twee behandelgroepen statistisch significant was, weten we niet hoe klinisch relevant de pijnreductie was omdat er geen melding wordt gemaakt van de pijn die de patiënten aan het begin van het onderzoek hadden.<sup>15</sup>

Daarnaast is het bekend dat medicatie die eenmaal daags gebruikt moet worden de beste therapietrouw geeft.<sup>16</sup> Medicatie die 's ochtends moet worden ingenomen wordt het minst vaak vergeten.<sup>17</sup> In de eerste RCT moesten de COX-2-remmers 's ochtends worden ingenomen terwijl paracetamol viermaal daags werd ingenomen. Alle patiënten gebruikten hetzelfde aantal tabletten: de hun toegewezen trialmedicatie, in de COX-2-remmergroep aangevuld met placebotabletten. Het lijkt aannemelijk dat een eventuele slechte therapietrouw het effect van paracetamol het meest zou benadelen. Zelfs al zou de therapietrouw in beide behandelgroepen gelijk zijn, dan nog zou het toch zeer interessant zijn om de resultaten van de patiënten met een goede therapietrouw van beide groepen te vergelijken. Als paracetamol even effectief zou blijken als de COX-2-remmers, dan betekent dit dat de effectiviteit van paracetamol sterk afhankelijk is van de therapietrouw van de individuele patiënt. In dat geval zou de clinicus zelf kunnen afwegen of hij op basis van een slecht of goed veronderstelde therapietrouw, COX-2-remmers dan wel paracetamol zou willen geven.

De uitkomsten in het voordeel van de COX-2-remmers uit beide laatstgenoemde trials staan dus nog ter discussie. Hoewel COX-2-remmers mogelijk effectiever zijn bij symptoombehandeling dan paracetamol en de gastro-intestinale bijwerkingen op korte termijn achterwege blijven, is er nog onduidelijkheid over de bijwerkingen op lange termijn.

Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen komen weinig voor, ongeveer 1% per gebruikersjaar.<sup>6</sup> Bij een follow-up van 6 weken bij een relatief kleine groep patiënten zal daarom zelden een dergelijke bijwerking worden gevonden. Wil men iets over deze bijwerkingen zeggen, dan is een aanzienlijk langere follow-up met grotere patiëntenaantallen noodzakelijk. Naar bijwerkingen op de nier is in deze onderzoeken niet gekeken. Verder hebben de COX-2-remmers op de lange termijn mogelijk cardiovasculaire en prothrombotische bijwerkingen. Over deze bijwerkingen zijn kortgeleden verontrustende gegevens gepubliceerd: het lijkt erop dat behandeling met rofecoxib het – op zichzelf kleine – risico op ernstige cardiovasculaire problemen zoals hartinfarct in vergelijking met behandeling met naproxen verdubbelt.<sup>18</sup>

Concluderend lijkt de evidence om nu maar over te stappen op de NSAID's bij de behandeling van artrose nog te veel tegenstrijdigheden te bevatten. De clinicus die behandeling met een selectieve COX-2-remmer overweegt, zal het geringe effectiviteitsvoordeel moeten afwegen tegen de nadelen van twijfel over zeldzame ernstige bijwerkingen en een veel hogere prijs.

#### Literatuur

- 1 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:289.
- 2 Wright V. Osteoarthritis. *BMJ* 1989;299:1476-7.
- 3 ACR Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- 4 Bijl D. NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen. *Huisarts Wet* 1998;41:344.
- 5 Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 1998;317:526-30.
- 6 Quartero O. Preventie maag-darmproblemen door chronisch NSAID-gebruik. *Huisarts Wet* 2001;44:69-70.
- 7 Toenders WGM, Koopmans RP, Kraan MC. COX-2-selectieve NSAID's: even effectief, maar minder bijwerkingen? *GEBU* 2001;35:25-30.
- 8 Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
- 9 Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of Naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-206.
- 10 Parr G, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt CJ. Joint pain and quality of life: results of a randomised trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(2):235-42.
- 11 March L, Irwig L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-5.
- 12 Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, cross-over trial of diclofenac plus misoprostol vs acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
- 13 Geba GB, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002;287:64-71.
- 14 Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-91.
- 15 Bierma-Zeinstra SMA, Bohnen AM, Berger MY, Thomas S. Rofecoxib vs Celecoxib vs Acetaminophen for treatment of osteoarthritis [Letter to the editor]. *JAMA* 2002;287:1799.
- 16 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
- 17 Kruse W, Rampmaier J, Ullrich G, Weber E. Patterns of drug compliance with medications to be taken once and twice daily assessed by continuous electronic monitoring in primary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:452-7.
- 18 Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.