

# Paracetamol als eerste keuze pijnstiller in vraag gesteld?

## Referentie

Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Welke zijn, in vergelijking met placebo, de werkzaamheid en de veiligheid van paracetamol als onmiddellijke pijnstilling (<2 weken) en op korte termijn (tussen 2 weken en 3 maanden) voor de behandeling van lagerugpijn en van artrose van heup en knie?

## Achtergrond

De meeste klinische richtlijnen en consensusteksten bevelen paracetamol aan als eerste keuze pijnstiller voor de behandeling van nociceptieve pijn in het algemeen (1), lagerugpijn (2), artrose van de knie (3) en artrose van de heup (4) in het bijzonder.

In 2006 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse over de werkzaamheid van paracetamol voor de behandeling van artrose van heup en knie (5). De auteurs besloten dat paracetamol op statistisch vlak superieur was aan placebo in 5 van de 6 geïncludeerde RCT's. Ze stelden echter de klinische relevantie van het verschil in vraag (verbetering van 4 punten op een schaal van 100). In een eerste versie (2014) van de herwerkte richtlijn over artrose had NICE paracetamol als eerste keuze laten vallen. Deze wijziging werd aangevochten door wetenschappelijke verenigingen van huisartsen en reumatologen, omdat ze vreesden dat de aanbeveling op die manier zou leiden tot een groter gebruik van NSAID's en opioïden (6). In de definitieve versie van de richtlijn behoudt NICE uiteindelijk paracetamol als eerste keuze (7). De hier besproken meta-analyse evalueert opnieuw het nut van paracetamol versus placebo voor de behandeling van lagerugpijn en van artrose van heup en knie.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts tot december 2014
- opzoeken van lopende en niet-gepubliceerde studies in registers van klinische studies en via relevante websites
- raadpleging van de referentielijsten van de geselecteerde artikels en van relevante systematische reviews.

### Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van paracetamol vergeleken met placebo en resultaten vermeldten voor minstens één van de vooropgestelde primaire uitkomstmaten
- exclusie: studies die patiënten met ernstige rugpathologie includeerden, studies met gemengde populaties van patiënten met artrose en reumatoïde artritis (behalve indien de resultaten voor beide aandoeningen afzonderlijk werden weergegeven) en studies over pijnstilling tijdens de

- onmiddellijke postoperatieve periode
- geen taalrestrictie of restrictie voor publicatiedatum
- finale inclusie van 3 RCT's bij patiënten met lagerugpijn (n=1 825) en 10 RCT's bij patiënten met artrose van heup of knie (n=3 541).

#### *Bestudeerde populatie*

- patiënten met vertebrale pijn (nekpijn of lagerugpijn) of artrose van knie of heup zonder restrictie voor intensiteit of duur van de pijn
- de auteurs vonden geen studies bij patiënten met nekpijn
- in 2 van de 3 RCT's bij patiënten met lagerugpijn waren patiënten opgenomen met acute lagerugpijn (n=133 en n=1 652); de derde RCT includeerde patiënten met chronische lagerugpijn (slechts 40 patiënten) en is ook de enige studie van deze review waarin paracetamol intraveneus werd toegediend
- dosis oraal paracetamol: 3,9 tot 4 gram per dag in alle studies, behalve in 2 studies waarin de dosis 3 gram per dag bedroeg.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: intensiteit van de pijn, mate van beperking, kwaliteit van leven
- secundaire uitkomstmaten: veiligheid (ongewenste effecten), therapietrouw van de patiënt, gebruik van noodmedicatie
- groepering van de uitkomstmaten in 4 evaluatiemomenten: onmiddellijk effect ( $\leq 2$  weken), op korte termijn (meer dan 2 weken maar maximaal 3 maanden), op intermediaire termijn (meer dan 3 maanden maar maximaal 12 maanden) en op lange termijn (meer dan 12 maanden)
- conversie van de scores voor pijn en niveau van beperking naar een schaal van 0 tot 100; op basis van studies bij patiënten met artrose stelden de auteurs een minimaal klinisch relevant verschil voorop van 9 mm op een visueel analoge schaal van 0 tot 100 mm
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies op basis van de **I<sup>2</sup> van Higgins**
- analyse met het random effects model in het geval van statistische heterogeniteit.

#### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaten
  - lagerugpijn: geen effect van paracetamol versus placebo voor pijn of mate van beperking, noch op onmiddellijke, noch op korte termijn (hoge kwaliteit van bewijskracht behalve voor pijn (matige kwaliteit van bewijskracht))
  - artrose van heup of knie: effect van paracetamol versus placebo:
    - onmiddellijk effect
      - pijn (N=5, n=1 741): **gewogen gemiddeld verschil** (weighted mean difference, WMD) van -3,3 (95% BI van -5,8 tot -0,8) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
      - mate van beperking (N=3, n=1 378): geen significant effect (matige kwaliteit van bewijskracht)
    - effect op korte termijn:
      - pijn (N=7, n=3 153): WMD van -3,7 (95% BI van -5,5 tot -1,9) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
      - mate van beperking (N=7, n=3 153): WMD van -2,9 (95% BI van -4,9 tot -0,9) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
- secundaire uitkomstmaten
  - ongewenste effecten: geen verschil tussen paracetamol en placebo in aantal patiënten dat eender welk ongewenst effect of een ernstig ongewenst effect rapporteerde (matige kwaliteit van bewijskracht), noch in aantal patiënten dat uit de studie stapte wegens ongewenste effecten (hoge kwaliteit van bewijskracht)
  - abnormale leverfunctietesten (ALAT/ASAT) met waarden die meer dan 1,5 maal hoger lagen dan de referentiewaarde (n=3, N=1 237): RR van 3,8 (95% BI van 1,9 tot 7,4) voor

- paracetamol versus placebo (hoge kwaliteit van bewijskracht)
- geen verschil op het vlak van therapietrouw (matige kwaliteit van bewijskracht) of in aantal patiënten dat noodmedicatie gebruikte (NSAID's) (hoge kwaliteit van bewijskracht).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat paracetamol niet werkzaam is voor de behandeling van lagerugpijn en slechts een minimaal voordeel heeft op korte termijn bij patiënten met artrose. Deze resultaten ondersteunen de vraag om de aanbeveling in klinische richtlijnen om paracetamol te gebruiken bij patiënten met lagerugpijn of met artrose van heup of knie, te herzien.

### **Financiering van de studie**

De onderzoekers kregen voor deze studie geen specifieke financiering uit de publieke, commerciële of non-profit sector. Ze werden gefinancierd via beurzen van de Australische overheid, medische onderzoeksinstituten en een universiteit.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Vier auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van de firma GlaxoSmithKline voor ander onderzoekswerk.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review met meta-analyses is methodologisch nauwkeurig opgezet. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de studiekekenmerken en de resultaten en contacteerden indien nodig de auteurs van de oorspronkelijke studies. Ze onderzochten het risico van bias op basis van de **aanbevelingen van de Cochrane Collaboration**. Slechts in 1 studie was het risico van iedere vorm van bias gering. Vier studies hadden een hoog risico van bias voor minstens 1 aspect. De auteurs scoorden de kwaliteit van de bewijskracht volgens het **GRADE**-systeem. Publicatiebias werd opgespoord, maar kon niet aangetoond worden. De auteurs gebruikten de  $I^2$  van Higgins om de heterogeniteit tussen de studies te evalueren. Waarden hoger dan 50% werden aanzien als een hoge mate van heterogeniteit. Voor de analyse pasten de auteurs het random effects model toe. Ze voerden sensitiviteitsanalyses uit in functie van de risico's van bias en stelden hiervoor geen effect vast. Ze deden dit ook in functie van de steekproefgrootte en stelden hier op basis van de test van Egger evenmin een effect vast van 'kleine studies'. Ten slotte gingen ze na in welke mate de toevoeging van een nieuwe studie aan hun meta-analyse de resultaten zou beïnvloeden. Uit deze analyse bleek dat de toevoeging hun besluit niet zou wijzigen.

### **Interpretatie van de resultaten**

Enkele toelichtingen bij de analyse van de resultaten van deze interessante meta-analyse zijn zeker op hun plaats.

Het feit dat er geen of weinig studies beschikbaar zijn voor andere indicaties roept vragen op. Voor nekpijn is er geen enkele studie bekend die paracetamol vergelijkt met placebo. Voor lagerugpijn zijn er slechts 2 studies beschikbaar over acute lagerugpijn. Een kleine studie bij 40 patiënten onderzocht de werkzaamheid van een eenmalige toediening van 1 gram paracetamol in intraveneuze vorm (8). De hoofdauteur van de hier besproken systematische review vermeldt elders dat de publicatie van die kleine studie ingetrokken is (9). Door het ontbreken van studies kunnen we dus geen besluiten formuleren over het effect van paracetamol bij nekpijn of chronische lagerugpijn.

Voor de behandeling van artrose van heup of knie is binnen de 2 weken een effect vastgesteld van paracetamol op pijn, maar niet op de mate van beperking. Binnen de 3 maanden had paracetamol wel effect op pijn en mate van beperking, zonder verschil in ongewenste effecten en studie-uitval in vergelijking met placebo. De auteurs oordelen correct dat dit effect klinisch twijfelachtig is, omdat het vooropgestelde minimale klinisch relevante verschil niet werd bereikt.

In 3 studies stelden de auteurs abnormale resultaten vast bij leverfunctietesten (ASAT/ALAT),

gedefinieerd als waarden die 1,5 maal hoger liggen dan de referentiewaarde (maar niet 4 maal hoger zoals vaak in andere studies gedefinieerd). In vergelijking met placebo hadden patiënten die paracetamol namen 4 maal meer risico van abnormale testresultaten. Zoals de auteurs zelf aanhalen, is de impact van deze verhoging op klinisch relevante uitkomstmaten (gebeurtenissen) niet duidelijk. Geen enkele geïncludeerde studie rapporteert resultaten op lange termijn (langer dan 3 maanden), wat vragen oproept voor pathologieën van chronische aard.

### **Resultaten in perspectief**

Zoals hoger vermeld besloten de auteurs van een meta-analyse van de Cochrane Collaboration in 2006 dat in 5 van de 6 geïncludeerde RCT's paracetamol statistisch significant effectiever was dan placebo voor pijnverlichting bij patiënten met artrose (van knie of heup) (5). Ze stelden de klinische relevantie van deze resultaten echter in vraag (verbetering van 4 punten op een schaal van 100). In deze meta-analyse besloten de auteurs dat NSAID's superieur waren aan paracetamol bij patiënten met artrose, maar ze vermeldden dat de effectgrootte overeenkwam met een gering tot matig therapeutisch effect. Bij NSAID-gebruikers stelden ze ook meer gastro-intestinale ongewenste effecten vast dan bij paracetamolgebruikers: RR van 1,47 (95% BI van 1,08 tot 2,00).

Verkleij al. publiceerden in 2011 een systematische review met inclusie van 15 RCT's (21 vergelijkingen tussen NSAID en paracetamol) bij patiënten met artrose van knie of heup (10). De resultaten zijn gelijklopend, maar de auteurs beklemtonen dat de vergelijking tussen NSAID's en paracetamol tot andere resultaten kan leiden naargelang het gaat over artrose van knie of heup. In 2015 verscheen een netwerk meta-analyse over de medicamenteuze behandeling van artrose van de knie (11). NSAID's waren effectiever dan placebo voor de verlichting van de pijn na 3 maanden en superieur aan paracetamol voor de verlichting van pijn, functionaliteit en gewrichtsstijfheid. Een RCT gepubliceerd in 2015 over artrose van de knie kon bij een follow-up over 12 weken geen superioriteit aantonen van diclofenac versus placebo voor de verlichting van de pijn en voor de verbetering van de functionele capaciteiten (12).

Ten slotte publiceerde JAMA in 2014 een systematisch literatuuroverzicht over de behandeling van chronische pijn bij 65-plussers (in de meeste studies bij ouderen met artrose) (13). Deze auteurs besluiten dat op basis van de huidige evidentie, een stapsgewijze aanpak met paracetamol als eerste keuze een verantwoorde optie is.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit laat niet toe aan zorgverleners om de plaats te bepalen van paracetamol versus placebo als behandeling van nekpijn en chronische lagerugpijn, omdat voor deze pathologieën geen studies geïncludeerd konden worden. Voor de behandeling van artrose van knie en heup (in de studies werden beide pathologieën gegroepeerd) lijkt het nut van paracetamol versus placebo op korte termijn (zeer) gering, en het effect versus andere behandelingen (niet-medicamenteuze, NSAID's) komt in deze publicatie niet aan bod.

## **Voor de praktijk**

De meeste klinische richtlijnen bevelen paracetamol aan als eerste keuze pijnstillers voor de behandeling van nociceptieve pijn in het algemeen (1), lagerugpijn (2), artrose van de knie (3) en artrose van de heup (4) in het bijzonder. Deze aanbeveling is gebaseerd op vergelijkingen van de beschikbare medicamenteuze alternatieven op het vlak van werkzaamheid en veiligheid, vooral bij ouderen die vaker geconfronteerd worden met deze aandoeningen. Deze systematische review brengt onvoldoende stevige argumenten aan om paracetamol als eerste keuze pijnstillers in vraag te stellen, maar wijst ook op het risico van hepatotoxiciteit, een risico dat varieert naargelang de toegediende dosis. Ook het mogelijke nut van niet-medicamenteuze opties zoals oefeningen voor artrose van de onderste ledematen (14,15) of voor artrose (6) mogen we niet uit het oog verliezen.

## Referenties

1. De Jong L, Janssen PG, Keizer D, et al; NHG-Werkgroep Pijn. NHG-Standaard Pijn 2015.
2. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91. DOI: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, 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. DOI: 10.1136/ard.2003.011742
4. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81. DOI: 10.1136/ard.2004.028886
5. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2
6. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management. NICE guidelines [CG177]. Published 2014.
7. Wise J. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis. *BMJ* 2014;348:g1545. DOI: 10.1136/bmj.g1545
8. Wetzel L, Zadrazil M, Paternostro-Sluga T, et al. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:35-40. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328365ae28
9. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012230
10. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Bohnen AM, et al. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:921-9. DOI: 10.1016/j.joca.2011.04.013
11. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee arthritis. A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54. DOI: 10.7326/M14-1231
12. Verkleij SPJ, Luijsterburg PAJ, Willemsen SP, et al. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2015;65:e530-7. DOI: 10.3399/bjgp15X686101
13. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014;312:825-36. DOI: 10.1001/jama.2014.9405
14. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5555. DOI: 10.1136/bmj.f5555
15. Van de Velde S. Oefenprogramma's voor artrose van de onderste ledematen. *Minerva* 2014;13(4):43-4.