

Indicatie

Ter lokale verlichting van milde tot matige gewrichtspijn, veroorzaakt door exacerbatie van osteoartrose van de knie en van de vingers.(1-3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Diclofenac emulgel wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor cutane toepassing voor milde tot matige pijn bij artrose aan knieën en vingers voor een periode van ten hoogste 3 weken.

Dosering: geen aanpassing bij ouderen. De gel 1,16% 4x/dag en gel 2,32% 2x/dag aanbrengen op knie of hand en zacht inwrijven.

Gebruiksgemak: de 4x daagse dosering is door de frequente toediening niet gebruiksvriendelijk. De sterkere vorm kan 2x daags worden ingewreven.

Stoppen van de medicatie: het effect van de gel na een week evalueren. De gel niet langer dan 3 weken gebruiken.(1)

Ervaring: met de gel zijn geen specifieke studies bij ouderen verricht, er zijn een klein aantal ouderen bestudeerd (100-200).(4-6)

Effectiviteit:

Met de gel is een placebogecontroleerde studie verricht bij patiënten met knie artrose (gemiddelde leeftijd van 66±9 jaar). De gemiddelde daling op de visueel analoge schaal (VAS 0-100mm) over dag 1-14 was met diclofenac 14±16 mm en met placebo 10±13 mm (p=0.02). Aan het eind van de studie beoordeelden de patiënten met diclofenac gel significant (p=0.03) beter effect van de pijnbehandeling dan met placebo.(5)

Een actief gecontroleerde studie van de diclofenac gel en ibuprofen (systemisch) bij patiënten met vingerartrose (gemiddelde leeftijd 61 jaar) toonde dat de gel niet slechter was dan oraal ibuprofen.(6)

Bijwerkingen: vaak (1-10%): jeuk, huiduitslag, erytheem, eczeem, dermatitis (inclusief contactdermatitis), rash, pruritus. Zeer zelden (0,01-0,1%): bulleuze dermatitis, pustulaire rash, overgevoeligheid (inclusief urticaria), angio-oedeem, astma, fotosensibiliteit.

Interactiepotentieel: gezien de cutane toediening zijn interacties niet relevant.

Farmacokinetiek: de resorptie is ca. 6%, afhankelijk van de hoeveelheid gel die is opgebracht, de grootte van het behandelde huidoppervlak en van de huidhydratatie. Maximale plasmaconcentraties zijn ca. 100x lager dan na orale toediening van dezelfde hoeveelheid diclofenac.(7)

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Geen dosisaanpassing bij ouderen. Gel 1,16%: 4x maal daags en gel 2,32%: 2x daags. De benodigde hoeveelheid gel is ca. 2-4 gram. Het effect van de gel wordt gedurende de eerste week van de behandeling geleidelijk opgebouwd.(1-4)

De gel alleen op een intacte gezonde huid aanbrengen. Laat de gel niet in contact komen met de ogen of slijmvliezen.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De gel 4x/dag of 2x/dag (sterke vorm) aanbrengen op knie of hand en zacht inwrijven.

Voor het eerste gebruik dient de verzegeling van de tube verwijderd te worden.

Doorboor de verzegeling met de puntige bovenkant van de dop.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Het effect van de gel na een week evalueren. De gel niet langer dan 3 weken gebruiken. (1-4)

Het optreden van systemische effecten kan niet worden uitgesloten bij gebruik op grote oppervlakten en gedurende een langere periode. De behandeling staken indien er zich huiduitslag ontwikkelt.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Met de gel zijn geen specifieke studies bij ouderen verricht, er zijn een klein aantal ouderen bestudeerd (100-200).

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?

65-74 jaar: geen gegevens beschikbaar.

≥75 jaar: geen gegevens beschikbaar.

Diclofenac gel 1,16% is sinds 2007 in Nederland in de handel en internationaal al veel langer.(1) Diclofenac emulgel extra sterk (2,32%) is sinds 2019 in de handel in Nederland.(2)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo gecontroleerde studie

Een multi-center, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT van 3 weken bij 238 patiënten met unilaterale osteoartritis (OA) van de knie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van diclofenac emulgel 1,16% gel. Geïnccludeerde patiënten hadden voorafgaand aan de studie gedurende ten minste 6 maanden matige tot ernstige pijnklachten. Patiënten kregen 4 maal per dag diclofenac emulgel (117

personen, gemiddelde leeftijd 66±9 jaar, 62% vrouw) of placebo (120 personen, gemiddelde leeftijd 66±9 jaar, 65% vrouw) op de aangedane knie. Het primaire eindpunt was het gemiddelde van dagelijkse pijn bij actieve beweging van dag 1-14 (pain on movement: POM) (VAS 0-100 mm). Verschillende secundaire uitkomstmaten zoals pijnverlichting over dag 1-7, dag 1-14 en dag 1-21, spontane pijn (VAS 0-100 mm) en rescue-medicatie, de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) pijnscore op week 1, 2 en 3 werden gemeten op dag 0, 1, 2, 7, 14 en 21. De gemiddelde POM was aan het begin van de studie 66 mm met diclofenac en 67 mm met placebo. De gemiddelde daling op de VAS over dag 1-14 was met diclofenac 14±16 mm en met placebo 10±13 mm. Diclofenac was significant beter dan placebo over dag 1-14 met een verschil van 4 mm ($p=0.02$). Aan het eind van de studie beoordeelden de patiënten de diclofenac gel significant ($p=0.03$) beter in de behandeling van de pijn dan met placebo.(5)

Actief gecontroleerde studie

Een multi-center, dubbelblinde, actief gecontroleerde, dubbel dummy RCT studie van 3 weken bij 327 patiënten met geactiveerde pijnlijke OA van de vingers werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van diclofenac emulgel 1,16% gel (165 personen, gemiddelde leeftijd 60,7 jaar) te vergelijken met oraal 3x400 mg ibuprofen/dag (156 personen, gemiddelde leeftijd 63,2 jaar). Het primaire eindpunt was een verbetering van de pijnintensiteit met ten minste 40%, gemeten met de visuele analoge schaal (VAS 100mm). Secundaire eindpunten waren ziekteactiviteit, pijn in rust, pijn bij beweging, ochtendstijfheid, greep-sterkte en kwaliteit van leven.

In de per protocol-populatie werden in totaal 116 patiënten (39%) beschouwd als responders, 44% voor diclofenac emulgel en 34% voor oraal Ibuprofen. De VAS score daalde met 24,5mm met de diclofenac gel en met 21 mm met ibuprofen. Statistische analyse toonde non-inferioriteit van de gel tov de orale toediening ($p=0,007$). Voor de secundaire parameters was een vergelijkbare verbetering te zien.(6)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd in kwetsbare ouderen. In de twee hierboven besproken studies werden ouderen geïncludeerd:

In een multi-center, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT van 3 weken bij 238 patiënten met unilaterale osteoarthritis (OA) van de knie waren in elke groep 11

patiënten (9%) met één of meer bijwerkingen. Gastro-intestinale-bijwerkingen (droge mond en misselijkheid) kwamen voor bij 2 patiënten in de placebo-groep. In de gel-groep kwamen bijwerkingen van de huid of het onderhuids weefsel voor: angio oedeem (n=1), allergische contactdermatitis (n=1) en reacties op de toedieningsplaats (n=2).

Drie patiënten met placebo hadden bijwerkingen (irritatie en ontsteking, verbranding en allergische contactdermatitis op de toepassingsplaats).

Er waren gedurende de studie geen veranderingen in hematologie, serologie, of urine-waarden in beide groepen. Er waren geen klinisch significante afwijkingen in lab-waarden gemeld.(5)

In een multi-center, dubbelblinde, actief gecontroleerde, dubbele dummy RCT studie van 3 weken bij 327 patiënten met geactiveerde pijnlijke OA van de vingers was het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen kleiner voor de uitwendige behandeling met gel (n=4) dan voor de orale behandeling met ibuprofen (n=9). De studie werd voortijdig verlaten wegens bijwerkingen door 21 patiënten, waarvan 5 (3%) met gel en 16 (10%) met ibuprofen. Voor de gel werd dit voor 2 patiënten toegeschreven aan de behandeling en met ibuprofen voor 13 (8,3%). De meeste gemelde bijwerkingen waren gastro-intestinale symptomen: één met de gel en acht (5%) met ibuprofen.(6)

Gemelde bijwerkingen

Er zijn geen specifieke gegevens over kwetsbare ouderen. Vaak (1-10%): jeuk, huiduitslag, erytheem, eczeem, dermatitis (inclusief contactdermatitis), rash, pruritus. Zeer zelden (0,01-0,1%): bulleuze dermatitis, pustulaire rash, overgevoeligheid (inclusief urticaria), angio-oedeem, astma, fotosensibiliteit.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Nee.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Diclofenac gel is gecontra-indiceerd bij: astma exacerbatie, urticaria of acute rinitis na eerder gebruik van acetylsalicylzuur of een ander NSAID.

Farmacokinetiek

Diclofenac is een NSAID (niet-steroidale, anti-inflammatoire drug; prostaglandine-synthetase remmer) met ontstekingsremmende en analgetische werking.

De resorptie is ca. 6%, afhankelijk van de hoeveelheid gel die is opgebracht, de grootte van het behandelde huidoppervlak en van de huidhydratatie. Een 10 uur lange occlusie leidt tot een drievoudige verhoging van de hoeveelheid geabsorbeerd diclofenac.

Na topische toepassing is diclofenac gedetecteerd in plasma, synoviale weefsels en de synoviale vloeistof. Maximale plasmaconcentraties zijn ca. 100× lager dan na orale toediening van dezelfde hoeveelheid diclofenac.(7)

De halfwaardetijd van diclofenac bedraagt 1-2 uur.(3,7)

Diclofenac wordt in de lever via CYP2C9 omgezet in meerdere metabolieten, waarvan er 2 actief zijn (minder actief dan diclofenac zelf).

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.(1,2)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SMPC) en patiëntenbijsluiter [diclofenac gel 1,16%](#).
2. Samenvatting van de productkenmerken (SMPC) en patiëntenbijsluiter [diclofenac emulgel extra sterk \(2,32%\)](#).
3. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [diclofenac gel](#).
4. Public Assessment Report [diclofenac emulgel](#).
5. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol; 2005;32:2384-92.
6. Zacher J, Burger KJ, Farber L et al. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). Akt Rheumatol; 2001;26:7-14.
7. Radermacher J, Jentsch D, Schall MA, Lustinetz T, Frölich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. Br Clin Pharmac 1991; 31: 537-541.