

Lokaal of oraal ibuprofen voor pijnlijke knieartrose?

Klinische vraag

Wat is het verschil in werkzaamheid en veiligheid tussen lokale en orale toediening van NSAID's als behandeling van kniepijn bij personen ouder dan 50 jaar?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Underwood M, Ashby D, Cross P, et al; TOIB study team. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008;336:138-42.

Achtergrond

De knie is de meest pijnlijke lokalisatie van artrose. De incidentie neemt toe met de leeftijd: ongeveer een derde van de 50-plussers klaagt van kniepijn. Lokaal gebruik van NSAID's zou in eerste instantie veiliger zijn dan orale inname. Een systematische review (1998)¹ kwam tot de conclusie dat lokale NSAID's op korte termijn effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van chronische pijn door artrose en tendinitis. Een andere review kwam tot het besluit dat lokale NSAID's effectiever zijn dan placebo tijdens de eerste twee weken van de behandeling maar niet meer na vier weken en dat er geen verschil is met orale NSAID's².

Bestudeerde populatie

- rekrutering in huisartspraktijken; inclusie van 585 personen van minstens 50 jaar, met invaliderende kniepijn de meeste dagen van de week sedert minstens 1 maand; met kniepijn gedurende minstens 3 maanden in het afgelopen jaar en hiervoor reeds behandeld
- exclusie: aanwezige of te voorzien knieprothese, risico's verbonden aan het gebruik van NSAID's.

Onderzoekopzet

- 2 luiken: een RCT en een voorkeurstudie (onderzoek naar de voorkeur van de patiënt), met open-label protocol
- RCT: 282 personen (gemiddelde leeftijd 63 jaar); 138 kregen een lokaal en 144 een oraal NSAID
- voorkeurstudie: 303 personen (gemiddelde leeftijd 65 jaar); 224 kregen een lokaal en 79 een oraal NSAID
- in beide luiken: NSAID voorgeschreven (bij voorkeur ibuprofen) of 'over the counter' (OTC) aangekocht door de patiënt
- registratie van de **Daily Defined Doses** voor ibuprofen, van andere NSAID's en analgetica, en van medicatie voor dyspepsie en respiratoire of cardiovasculaire aandoeningen
- blinde beoordeling
- analyse volgens intention to treat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: score op de Western Ontario and Mc Master Universities **WOMAC** VA 3.1 vragenlijst (pijn, ankylose, functionele mogelijkheden en globale evaluatie) na twaalf maanden

- secundaire uitkomstmaten: graad van chronische pijn (globale en invaliderende pijn in de laatste zes maanden); levenskwaliteit op de SF-36v2 (de voorbije vier weken)
- ernstige (niet-voorzien hospitalisatie, overlijden) en mineure ongewenste effecten
- opvolging via vragenlijsten (per post) na 3, 6, 12 en 24 maanden en evaluatie (met bloedafname) door een verpleegster na 12 en 24 maanden.

Resultaten

- responspercentage op de vragenlijsten: 83% na 12 maanden, 55% na 24 maanden
- WOMAC-score: in beide studies weinig verandering voor de twee groepen noch na twaalf maanden, noch na 3, 6 en 24 maanden
- in de RCT: beter resultaat met een orale behandeling voor het item 'pijn' van de WOMAC-score na 24 maanden (statistisch randsignificant, klein aantal personen)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil, behalve minder invaliderende pijn met een orale behandeling op enkele tijdstippen, niet na 12 maanden
- ernstige ongewenste effecten: geen verschil
- mineure ongewenste effecten: minder respiratoire ongewenste effecten met een lokale behandeling: -9% (95% BI -17% tot -2%); stijging van de creatinemie met een orale behandeling, daling met een lokale behandeling
- in de RCT stopte 11% de orale behandeling omwille van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het effect op kniepijn van orale en lokale NSAID's na één jaar gelijkwaardig is. Er zijn méér mineure ongewenste effecten met orale NSAID's. Lokale NSAID's kunnen een nuttig alternatief zijn voor orale NSAID's.

Financiering: NHS Health Technology Assessment Programme

Belangenvermenging: de eerste auteur ontving een vergoeding als spreker voor de firma Pfizer (producent van celecoxib).

1. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.
3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.
4. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.

5. Chevalier P. Effect van NSAID's bij artrose van de knie. *Minerva* 2005;4(7):117-8.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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.

Methodologische beschouwingen

Deze publicatie bevat tegelijk een open label RCT en een voorkeurstudie. Ze geeft dus veel informatie over de verwachtingen van patiënten en de hieraan verbonden resultaten wanneer de behandeling overeenstemt met hun verwachting. Dit bemoeilijkt echter de interpretatie van alle resultaten samen.

Het is een sterk geselecteerde onderzoekspopulatie: personen die reeds een lokale of orale behandeling voor artrose of gonalgie kregen en dus persoonlijke ervaring hebben met het resultaat van deze behandeling. De patiëntkenmerken in de verschillende onderzoeksgroepen zijn vergelijkbaar. Zo is er geen duidelijk verschil tussen de twee gerandomiseerde groepen. In de voorkeurstudie kiezen echter wel meer personen van oudere leeftijd en uit een lagere sociale klasse voor een lokaal NSAID boven een oraal NSAID. Méér patiënten die kiezen voor een orale behandeling, kregen vroeger reeds een orale behandeling en minder dikwijls een lokale behandeling dan in de andere groep. Twee patiënten op drie verkiezen de voorkeurstudie boven de RCT. Deze verhouding was zonder twijfel hoger geweest indien de auteurs deze keuzemogelijkheid in meerdere centra niet hadden gesupprimeerd om toch voldoende personen voor de RCT te rekruteren. In de voorkeurstudie kiezen drie personen op vier voor een lokaal NSAID. Evaluatie van de voorschriften toont dat een oraal NSAID werd voorgeschreven bij 37% van de personen uit de lokale NSAID-groep in de RCT en bij 26% van de personen uit de lokale NSAID-groep in de voorkeurstudie. Dit leidt tot een belangrijke vertekening van de resultaten. De initiële keuze van de patiënt beïnvloedt zonder twijfel zijn oordeel over de behandeling, vooral in de voorkeurstudie. Therapietrouw voor voorgeschreven geneesmiddelen en het gebruik van niet-voorgeschreven geneesmiddelen (zoals OTC) worden niet in rekening gebracht. De auteurs vermelden in hun protocol de registratie van andere geneesmiddelen maar geven daarvoor geen enkel cijfer. Dit is onder meer het geval voor de gelijktijdige inname van protonpompinhibitoren, wat de evaluatie van ongewenste effecten kan vervalsen.

Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde personen zijn relatief jong voor de onderzochte pathologie. Waarschijnlijk is dat het gevolg van de exclusie van alle risicopersonen voor NSAID's, bv. personen die reeds ongewenste effecten ondervonden met een NSAID. Het risico van ongewenste nevenwerkingen

met NSAID's was dus gering bij de geïncludeerde populatie, terwijl de meerwaarde van lokale NSAID's ten opzichte van orale NSAID's juist zou moeten onderzocht worden bij deze risicopersonen. Het verschil in creatinemie in het voordeel van een lokale behandeling moeten we voorzichtig interpreteren: zoals de auteurs zelf vermelden, kan dit een toevallig verschil zijn van multipele vergelijkingen. De overtuiging van de patiënt, zijn vooroordelen en verwachtingen spelen een bepalende rol in de gevonden resultaten. Wie een behandeling kon kiezen en zéér ernstige of uitgebreide pijn had, verkoos een orale behandeling boven een lokale behandeling. In de RCT veranderden méér personen in de lokale behandelingsgroep omwille van onvoldoende pijnstilling. In de orale behandelingsgroep veranderden méér personen van behandeling omwille van ongewenste effecten. In de voorkeurstudie deed dit fenomeen zich niet voor.

Kortom, de patiënt zonder risico voor ongewenste effecten met NSAID's, is het meest tevreden wanneer hij, in samenspraak met zijn arts, kan kiezen voor de behandeling die hem het meeste geschikt lijkt.

Resultaten in perspectief

Minerva besprak eerder een meta-analyse waarbij lokale NSAID's tijdens de eerste twee weken van een behandeling voor artrose effectiever waren dan placebo; dit effect verdween echter na vier weken^{2,3}. De hier besproken studie toont na één jaar geen voordeel van lokale NSAID's op de gemiddelde globale WOMAC-score ten opzichte van de beginwaarde. Een andere meta-analyse⁴, tevens in Minerva besproken⁵, toonde aan dat er bij symptomatische gonartrose geen klinisch relevante effectgrootte is van NSAID's (zowel selectieve als niet-selectieve).

De hier besproken studie toont na één jaar geen gunstig resultaat van orale NSAID's op de gemiddelde globale WOMAC-score ten opzichte van de beginwaarde. Enkele gunstige resultaten op secundaire uitkomstmaten, bij tussentijdse of latere evaluaties (maar met onvoldoende power) vragen om bevestiging. Het voordeel is dus gering en zou ons moeten aanzetten de behandeling te zoeken en voor te schrijven met de minste ongewenste effecten. Bij falen van paracetamol kan aan de patiënt die geen risico van complicaties heeft met orale NSAID's, een behandelingskeuze worden voorgesteld, in functie van zijn overtuiging, vooroordelen en verwachtingen. Paracetamol blijft eerste keuze omwille van het geringe risico van ongewenste effecten⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie met talrijke methodologische tekortkomingen, toont aan dat er voor een geselecteerde patiëntengroep met kniepijn en zonder risico van complicaties met NSAID's, geen verschil is in effectiviteit tussen een orale en een lokale behandeling met NSAID's. In deze studie is er ook voor beide behandelingen na één jaar geen voordeel op de gemiddelde WOMAC-score (pijn, ankylose, functionaliteit en globale evaluatie) ten opzichte van de beginwaarde.

