

Diclofenac bij artrose van de hand

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van natriumdiclofenac in gelvorm vergeleken met placebo bij 40-plussers met artrose ter hoogte van de dominante hand?
- **Achtergrond** Symptomatische artrose van de hand (proximale en distale interfalangeale gewricht van de vingers, carpometacarpale gewricht van de duim) komt voor bij ongeveer één op vier vrouwen en bij één op acht mannen¹. Een systematisch literatuuroverzicht (2005) vond onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid/veiligheid van een behandeling voor deze aandoening². Een RCT over het effect van een a priori lokale behandeling was dus zeker welkom.

Analyse

P. Chevalier,
G. Laekeman

Referentie

Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:1991-9.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten ≥ 40 jaar; primaire artrose van de dominante hand (nodulaire verdikking in minstens twee op tien gewrichten); pijn gedurende minstens twaalf maanden; gebruik van NSAID's gedurende minstens één episode; pijn van minstens 40 mm op een **visuele analoge schaal** (VAS) van 100 mm tijdens de dag vóór aanvang van de studie; **Kellgren-Lawrence graad 1, 2 of 3**
- exclusiecriteria: Kellgren-Lawrence graad 4, secundaire artrose, andere reumatische aandoening, andere pijnlijke niet-reumatische aandoening van de dominante hand of arm, symptomatische artrose op andere plaatsen, biologische tekenen van reumatoïde artritis, voorgeschiedenis van andere inflammatoire pathologie, fibromyalgie, links- én rechtshandigheid
- inclusie van 385 patiënten uit 65 centra (V.S.); 77% vrouwen; 63% van de patiënten tussen 51 en 70 jaar; 91% rechtshandig; 52% gebruikte NSAID's bij rekrutering; 53% had Kellgren-Lawrence graad 3.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- washoutperiode van minstens zeven dagen voor elke medicamenteuze behandeling van artrose
- aanleren om gel aan te brengen
- zelf aanbrengen van gel, viermaal per dag, twee gram per hand bij iedere toepassing gedurende acht weken
- ofwel natriumdiclofenac 1% in gelvorm (n=198)
- ofwel gel zonder diclofenac (alleen het vehikel) (n=187)
- paracetamol (comprimés van 500 mg, maximaal vier gram per dag) toegelaten behalve tijdens de 36 uur vóór evaluatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit (0 mm op VAS-schaal voor geen pijn tot 100 mm voor ondraaglijke pijn) in de dominante hand tijdens de 24 voorbije uren, score op de totale Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (**AUSCAN**) voor de dominante hand, globale score van morbiditeit (VAS van 0 mm voor zeer goed tot 100 mm voor zeer slecht) na vier en zes weken

- secundaire uitkomstmaten: werkzaamheid na één en twee weken, blijvende werkzaamheid na acht weken, score van morbiditeit in de dominante hand, pijnintensiteit in de niet-dominante hand, subscores van de AUSCAN-index, werkzaamheid op het einde van de studie, respons op de **OARSI** (Osteoarthritis Research Society International)
- gemodificeerde intention to treat analyse (aanbrengen van minstens één dosis gel).

Resultaten

- 87% van de patiënten bleef tot het einde in de studie
- primaire uitkomstmaten (*tabel op www.minerva-ebm.be*):
 - significant minder pijn op week vier en zes met diclofenac
 - totale AUSCAN-score: significant lager met diclofenac op week vier en week zes; op week acht randsignificant lager met diclofenac
 - morbiditeit: tendens tot verbetering in de vierde week en significant beter op week zes, maar geen effect meer na acht weken met diclofenac
- secundaire uitkomstmaten:
 - globale verbetering, onder meer van de OARSI-score
 - op week acht alleen significant verschil in totale AUSCAN-score (maar niet in de AUSCAN-subscore voor pijn (p=0,09))
- ongewenste effecten waren over het algemeen mild; medicatiegerelateerde ongewenste effecten: in de meeste gevallen paresthesie op de aangebrachte plaats, geen cardiale gebeurtenissen en geen gastro-intestinale bloedingen of ulcera.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat diclofenacgel over het algemeen goed verdragen wordt en effectief is voor de behandeling van primaire artrose van de hand.

Financiering: Endo Pharmaceuticals en Novartis Consumer Health (Zwitserland en NJ - USA) stonden in voor het coördineren van de klinische fase van de studie en hielpen mee met de statistische verwerking van de resultaten; Complete Healthcare Communication, USA, gaf redactionele ondersteuning bij de voorbereiding van het rapport.

Belangenconflicten: één van de auteurs is 'consultant' voor Novartis.

1. Zangh Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-7.
2. Towheed TE. Systematic review of the therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:455-62.
3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.
4. Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.
5. Zacher J, Burger KJ, Farber L, et al. Topical diclofenac versus oral

ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Aktuel Rheumatol* 2001;26:7-14.

6. Zacher J, Altman R, Bellamy N, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin* 2008;24:925-50.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.

Methodologische beschouwingen

Op het eerste gezicht lijkt deze RCT van goede methodologische kwaliteit. Op basis van vroeger onderzoek kozen de auteurs voor een power van 90% om een statistisch significant verschil te bekomen voor pijn van 7 mm (SD 20,5 mm) op een VAS-schaal van 100 mm. Met een geschatte correlatie van 0,6 zou de power 80% bedragen om voor de drie primaire uitkomstmaten een statistisch significant resultaat te vinden. De klinische relevantie van de gekozen drempel van 7 mm moet echter nog aangetoond worden. Het gaat om een gerandomiseerde en gecontroleerde studie. Hoe de randomisatie gebeurde (sequentiële toewijzing, concealment of allocation) is niet beschreven. Het merkwaardige aan het protocol is dat het een behandeling van acht weken voorziet met reeds een (initieel) beperkte evaluatie van de primaire uitkomstmaten na vier en zes weken. Het is op vraag van de FDA dat een evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid plaatsvond na acht weken. Dit terwijl de OARSI-richtlijnen slechts vier weken opvolging vragen om de werkzaamheid van NSAID's te kunnen evalueren bij artrose van de hand. De auteurs verdedigen hun evaluatie na zes weken met het feit dat artrose een cyclisch verloop kent. Zij vermelden niet welk criterium (bv. minstens 80%) ze gebruikten om de therapietrouw in de loop van de studie te beoordelen.

Interpretatie van de resultaten

De therapietrouw in beide onderzoeksgroepen was dezelfde: 58,6% na acht weken diclofenac en 57,8% na acht weken 'placebo'. Niettegenstaande de deelnemers gratis de gel ter beschikking kregen, stopte bijna de helft met de behandeling tijdens de studie. Omdat het hier gaat om een relatief dure gel aan hoge doses, zal de therapietrouw in de praktijk ongetwijfeld nog veel lager liggen. Voor de controlegroep gebruikten de auteurs de term 'placebo'. Dat is niet correct, aangezien de gel zonder diclofenac ook een branderig gevoel veroorzaakt. Voor gel met versus gel zonder diclofenac was er snel een voordeel voor twee van de drie primaire eindpunten, een voordeel voor alle primaire eindpunten op week drie en zes en voor slechts één primair eindpunt op week acht. Het resultaat van de OARSI-score (secundaire uitkomstmaat) toonde een effect aan van diclofenacgel na acht weken. Dit illustreert zeer goed dat men door scores bijeen te voegen, steeds wel één score met een gunstig resultaat zal vinden. Volgens de auteurs is het ontbreken van een duidelijk verschil na acht weken te verklaren door de normale (gunstige) evolutie van pijn bij inflammatoire opstoten van artrose van de hand. Ze vermelden hierbij ook dat het analgetische effect over langere termijn of bij herhaalde opstoten nog niet vaststaat. Niettegenstaande de gunstige resultaten van diclofenacgel

tijdens de eerste weken van de toediening, was er geen verschil tussen de groepen op het vlak van gebruik van andere analgetica. In beide groepen nam 70% van de patiënten de eerste week bijkomend paracetamol en in de achtste week daalde dit gebruik in beide groepen tot 50%. De resultaten uitgedrukt in procentueel verschil lijken belangrijk, maar zijn slechts relatieve waarden. Zo komt 30,1% vermindering van pijn overeen met een absoluut verschil van 9,8 mm op een schaal van 100 mm. De ongewenste effecten beperkten zich tot lokale reacties. Ernstige systemische ongewenste effecten zijn echter ook mogelijk, zelfs al zijn ze zeer zeldzaam³.

Resultaten in perspectief

Minerva besprak in 2005 een meta-analyse die het effect onderzocht van lokale NSAID's op de klachten van artrose^{3,4}. Deze meta-analyse kon slechts twee studies includeren over artrose van de hand, waarvan één dateerde uit 2001⁵ zonder vergelijking met placebo (diclofenac lokaal versus ibuprofen oraal). Een recentere meta-analyse over het nut van topisch diclofenac includeert alleen de studie uit 2001 met vermelding van de methodologische beperkingen⁶. Een recente richtlijn stelt voor om enerzijds topische NSAID's te overwegen voor de behandeling van pijn bij artrose van de hand (alleen gebaseerd op de studie van Zacher et al. uit 2001) en anderzijds topische NSAID's en/of paracetamol te verkiezen boven elke andere analgetische behandeling (NSAID's, COXIBS, opioïden)⁷. Topische NSAID's en paracetamol zijn overigens nog niet met elkaar vergeleken. Een systematisch literatuuroverzicht over alle behandelingen voor artrose van de hand liet geen enkele meta-analyse toe en besluit dat er onvoldoende bewijs is om betrouwbare aanbevelingen te formuleren voor de behandeling van deze aandoening².

Voor de praktijk

Een aanbeveling doen voor een behandeling van artrose van de hand, is op basis van betrouwbaar bewijs niet mogelijk. De optie om topische NSAID's te overwegen voor de behandeling van de pijn en deze topische NSAID's en/of paracetamol te verkiezen boven elke andere analgetische behandeling, is een beleid waarbij men kiest om zo weinig mogelijk risico's te nemen. De hier besproken studie geeft ons geen argumenten om deze consensus te veranderen: er is een (beperkt) effect van diclofenacgel 1% op de pijn; het effect is tijdelijk (geen verschil meer na acht weken); er zijn geen gegevens op langere termijn en evenmin over recidieven van pijnlijke opstoten. Deze studie maakt net zoals andere studies geen vergelijking tussen een lokaal NSAID en paracetamol via algemene weg.

● Besluit Minerva

Deze RCT toont een tijdelijk effect aan (op week zes) van diclofenacgel versus gel zonder diclofenac voor de behandeling van pijn bij artrose van de hand. Ook stijfheid en functionaliteit verbeteren. Het voordeel na méér dan zes weken behandeling of bij recidieven moet nog aangetoond worden. Het lokale gebruik viermaal per dag aan de in deze studie voorgestelde dosis (met bijhorende kostprijs), zal misschien leiden tot enige reserve om deze behandeling voor te schrijven.

