



Methotrexaat: een nieuwe behandeloptie voor artrose van de handen?

Referentie

Wang Y, Jones G, Keen HI, et al. Methotrexate to treat hand osteoarthritis with synovitis (METHODS): an Australian, multisite, parallel-group, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:1764-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01572-6

Duiding

Raphaël Kinsoen, médecin assistant en médecine générale, Mehdi Yech-Chou, médecin assistant en médecine générale, Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
(allen) Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Is methotrexaat in een dosis van 20 mg per week veilig en effectief om de pijn te verminderen en het functioneren te verbeteren bij patiënten met handartrose en synovitis, gedurende een periode van zes maanden?

Achtergrond

De literatuur over handartrose is beperkt. Twee publicaties in Minerva die de werkzaamheid onderzochten van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) voor deze aandoening benadrukten de gunstige effecten om symptomen te verlichten, alsook de beperkte therapeutische opties (1-4). NSAID's kunnen gastro-intestinale en systemische ongewenste effecten veroorzaken, wat hun gebruik op langere termijn aanzienlijk beperkt. Synovitis, een ontsteking van het synoviale membraan rond de gewrichten, komt vaak samen voor met artrose en leidt dan tot extra pijn en zwelling. In ziekenhuiscohorten stelde men bij ongeveer de helft van de mensen met symptomatische handartrose via beeldvorming ook synovitis vast. Synovitis wordt in verband gebracht met gewrichtspijn en structurele progressie van de aandoening, wat voorspeld kan worden met behulp van echografie (5). Gezien de bewezen werkzaamheid van methotrexaat bij de behandeling van inflammatoire artritis, is het logisch om het potentieel ervan te onderzoeken voor de behandeling van handartrose met synovitis, waarbij de focus op het aanpakken van de lokale inflammatie ligt. De hier besproken studie is opgezet naar aanleiding van de tegenstrijdige resultaten van een eerdere studie, waarin een dosis van 10 mg methotrexaat per week zowel na 3 als na 12 maanden niet superieur bleek te zijn ten opzichte van placebo om de pijn te verlichten bij 64 deelnemers met erosieve handartrose (6). De lagere dosering, het beperkte aantal deelnemers en het ontbreken van een gerichte aanpak op basis van de aanwezigheid van inflammatie bij handartrose kunnen de effectiviteit van de onderzochte behandeling echter beperkt hebben. Deze factoren rechtvaardigen de opzet van een nieuwe studie met een aangepaste methodologie die rekening houdt met de eerder vernoemde beperkingen teneinde meer doorslaggevende gegevens te bekomen over de effectiviteit van methotrexaat in deze specifieke context (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: Australische volwassenen tussen 40 en 75 jaar met handartrose én:
 - pijn in de gewrichten van de handen, tijdens de meeste dagen in de afgelopen 3 maanden, met een pijnscore van ten minste 40 mm op een visuele analoge schaal (VAS) van 100 mm in de afgelopen 7 dagen

- diagnose van handartrose gesteld op basis van de criteria van het American College of Rheumatology
- exclusiecriteria: onder andere de aanwezigheid van gelijktijdige reumatische aandoeningen, contra-indicaties voor methotrexaat, niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven en zwangerschap of borstvoeding
- het totale aantal deelnemers bedroeg 97 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 61,4 jaar; 68 van hen waren vrouwen (70%) en 29 mannen (30%); de diagnose van handartrose was gemiddeld sinds 7 jaar aanwezig; de meest gebruikte geneesmiddelen door de deelnemers waren paracetamol, NSAID's en visolie; behalve een hogere gemiddelde body mass index (BMI) van 29,7 kg/m² in de methotrexaatgroep in vergelijking met 27,9 kg/m² in de placebogroep waren de baselinekenmerken van de deelnemers evenwichtig verdeeld tussen beide groepen.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen:

- interventiegroep (n=50): kreeg methotrexaat in een orale dosis van 20 mg per week gedurende 6 maanden
- placebogroep (n=47)
- de deelnemers kregen aanvankelijk 10 mg oraal methotrexaat (interventiegroep) of placebo (controlegroep) eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken; als er geen toxiciteit werd vastgesteld tijdens de evaluatie van 4 weken verhoogde de studiearts de dosis naar 20 mg per week; in geval van intolerantie werd de dosisverhoging uitgesteld tot een volgend klinisch onderzoek
- alle deelnemers namen dagelijks 5 mg foliumzuur, behalve op de dag dat ze methotrexaat of placebo gebruikten; foliumzuur moest de ongewenste effecten van methotrexaat verminderen en onderbrekingen in de behandeling voorkomen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - pijnvermindering gemeten met een visuele analoge schaal (VAS) van 100, met beoordeling op tijdstip 0, 4 weken, 3 maanden en 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten:
 - veranderingen in pijn en functie, inclusief grijpkracht, na 6 maanden beoordeeld door middel van **AUSCAN, FIHOA, HAQ, MHQ**
 - ongewenste effecten werden beoordeeld tijdens elk follow-upbezoek en telefonisch tussen de bezoeken in; bloedanalyses (volledige bloedformule, nier- en leverfunctie) vonden plaats na 2, 4, 8, 12 en 26 weken (6 maanden); ernstige ongewenste effecten werden geëvalueerd door de studieartsen
- de resultaten gaf men weer als gemiddelde verschillen (MD) tussen de groepen op elk meetmoment, met 95% betrouwbaarheidsintervallen en p-waarden
- er werd geen correctie van de p-waarden uitgevoerd voor multiple testing
- het oorspronkelijke protocol voorzag in stratificatie per locatie en geslacht maar niet in subgroepanalyses.

Resultaten

- van de 97 deelnemers was voor 85% (82 deelnemers) de primaire uitkomstmaat na 6 maanden gerapporteerd, waarvan 42 in de methotrexaatgroep en 40 in de placebogroep; op vijf deelnemers na behaalde iedereen na 4 weken de dosis van 20 mg
- resultaten voor pijnvermindering:
 - na 6 maanden was er in de methotrexaatgroep een gemiddelde pijnvermindering op de VAS van -15,2 mm (SD 24,0) vergeleken met -7,7 mm (SD 25,3) in de placebogroep; het gecorrigeerde verschil bedroeg -9,9 mm (met 95% BI van -19,3 tot -0,6; p=0,037) in het voordeel van de methotrexaatgroep
- resultaten voor veranderingen in pijn en functie, inclusief grijpkracht:

- in de methotrexaatgroep was er een grotere afname in pijn en stijfheid volgens AUSCAN, maar de verschillen voor de andere functiemetingen (AUSCAN, FIHOA, HAQ, MHQ, grijpkracht) waren niet statistisch significant
- ongewenste gebeurtenissen:
 - er traden ernstige ongewenste gebeurtenissen op bij drie deelnemers in de methotrexaatgroep en één in de placebogroep
 - de incidentie van ongewenste gebeurtenissen was vergelijkbaar in beide groepen
 - kleine hematologische en biochemische afwijkingen werden waargenomen, maar die hadden geen invloed op de behandeling.

Besluit van de auteurs

Methotrexaat in een dosis van 20 mg per week had een matig maar potentieel klinisch relevant effect in het verminderen van pijn bij patiënten met handartrose en synovitis na een follow-up van 6 maanden. Dat bewijst dat methotrexaat een rol kan spelen bij de behandeling van handartrose met een inflammatoire component.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de National Health and Medical Research Council (NHMRC) van Australië.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben in verband met deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie heeft verschillende methodologische sterke punten die de interne validiteit ten goede komen. De onderzoekers maakten gebruik van een dubbelblinde gerandomiseerde studieopzet, waardoor ze selectiebias en performance bias konden minimaliseren. Dankzij blokrandomisatie, gestratificeerd naar locatie en geslacht met behulp van computer gegenereerde nummers, bleef de balans in basiskarakteristieken tussen beide groepen behouden. De intention-to-treatanalyse, met inclusie van alle deelnemers die aan de behandelingsgroepen waren toegewezen, ongeacht hun therapietrouw, droeg bij aan de interne validiteit van de resultaten. De meervoudige imputatie van ontbrekende gegevens en het corrigeren van regressiemodellen voor baselinemetingen verhoogden de nauwkeurigheid van de conclusies. Om een verschil van 15 mm op de VAS-pijnscore tussen de groepen na 6 maanden te kunnen detecteren, met een standaardafwijking van 20 mm ten opzichte van de uitgangswaarde, waren 38 deelnemers per groep nodig om met 90% power het minimaal klinisch relevante verschil te identificeren (tweezijdige p-waarde =0,05). Hoewel de primaire uitkomstmaat na 6 maanden voor voldoende deelnemers gerapporteerd was (42 in de methotrexaatgroep en 40 in de placebogroep), werd het minimale verschil van 15 mm tussen beide groepen na 6 maanden niet gehaald. Bovendien kan een aanzienlijk verschil in BMI tussen de groepen (29,7 kg/m² voor methotrexaat versus 27,9 kg/m² voor placebo) de resultaten beïnvloeden hebben, ondanks het feit dat er een evenwicht bestond voor de andere baselinekenmerken. De primaire en secundaire uitkomstmaten zijn klinisch relevant, afgestemd op het doel van de studie en sluiten aan bij de richtlijnen van de American Society of Rheumatology. De tools die men gebruikte om de uitkomstmaten te meten, zoals de VAS en AUSCAN, zijn gevalideerd en zijn voldoende betrouwbaar en gevoelig om veranderingen te detecteren. De beoordeling van de uitkomstmaten en het monitoren van ongewenste effecten gebeurden op een geblindeerde manier om observatiebias te beperken.

Beoordeling van de resultaten

Bij deze studie over het gebruik van methotrexaat bij handartrose met synovitis zijn er meerdere aspecten waarmee we rekening moeten houden inzake de externe validiteit. De studiepopulatie, bestaande uit volwassenen tussen 40 en 75 jaar, voornamelijk vrouwen, weerspiegelde goed de typische patiëntenpopulatie met handartrose. Echter, de exclusie van patiënten met significante comorbiditeiten beperkt de mogelijkheid om de resultaten te extrapoleren naar een meer diverse populatie. De interventie, bestaande uit wekelijkse toediening van 20 mg methotrexaat, is praktisch uitvoerbaar en goed afgestemd op de huidige klinische aanpak binnen de huisartsenpraktijk. De uitkomstmaten voor pijnvermindering en functieverbetering zijn relevant en zinvol voor patiënten omdat ze betrekking hebben op de meest invaliderende symptomen van handartrose. De resultaten tonen een statistisch significante vermindering van pijn en een verbetering van functie. Nochtans is voorzichtigheid geboden bij het extrapoleren van deze resultaten naar de klinische praktijk. Hoewel de studie een statistisch significante vermindering van pijn met methotrexaat aantoonde, is het ook belangrijk rekening te houden met de klinische relevantie van dit verschil. Voor patiënten met handartrose zijn een verbeterde functionaliteit en het vermogen om dagelijkse activiteiten comfortabel uit te voeren van cruciaal belang. Daarom is een geïntegreerde aanpak, die zowel rekening houdt met kwantitatieve metingen als subjectieve ervaringen van patiënten essentieel om de werkelijke klinische voordelen van een behandeling te evalueren (5).

Vergeleken met eerder onderzoek onderscheidt deze studie zich door het toepassen van een hogere dosis methotrexaat en een rigoureuze follow-up. Dat resulteerde in veelbelovendere uitkomsten dan bij studies met lagere doseringen. De risico-batenverhouding lijkt enigszins gunstig, weliswaar met potentiële niet te verwaarlozen ongewenste effecten. Dat noopt tot zorgvuldige monitoring in een grotere populatie. Hoewel de resultaten veelbelovend zijn, is verder onderzoek noodzakelijk om de werkzaamheid en veiligheid van methotrexaat in diverse klinische settings te bevestigen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij artrose van de duim wordt een brace aanbevolen om de pijn te verminderen (8). Manuele therapie, zoals neurale mobilisatie, is aanbevolen om de pijn te verminderen bij patiënten met carpometacarpale artrose (9). Specifieke handoefeningen worden als effectief beschouwd om de gewrichtsfunctie te verbeteren en de pijn te verminderen (10). Lokale NSAID's, zoals diclofenac, worden vaak verkozen boven orale NSAID's vanwege hun bewezen effectiviteit bij het beheersen van gewrichtspijn (11). Bij onvoldoende respons kunnen orale NSAID's worden overwogen, maar hun gebruik moet worden beperkt vanwege de bijbehorende risico's. Daarom moet maagbescherming tijdens de behandeling in overweging genomen worden (11). Bij refractaire symptomen kan men chirurgie overwegen bij patiënten met ernstige artrosepijn of aanzienlijke functionele beperkingen (12). De richtlijnen van NICE en NHG onderstrepen het belang van een langdurige conservatieve behandeling van handartrose, met nadruk op een aanpak die manuele therapie en specifieke oefeningen voor alle patiënten combineert, aangevuld met een duimbrace, zo nodig. Bij specifieke indicaties kunnen corticosteroïdinfusies worden toegepast (11,12).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde RCT toont aan dat bij patiënten met handartrose én synovitis het wekelijkse gebruik van 20 mg oraal methotrexaat in vergelijking met placebo resulteert in een statistisch significante vermindering van pijn en verbetering van functionaliteit. De resultaten zijn echter waarschijnlijk niet klinisch relevant wat noopt tot verder onderzoek.

Referenties

1. Chevalier P, Laekeman G. Diclofenac bij artrose van de hand. *Minerva* 2010;9(3):32-3.
2. 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. DOI: 10.3899/jrheum.081316

3. La rédaction Minerva. Lokale NSAID's: het nut van diclofenac bevestigd. Minerva Duiding 15/09/2013.
4. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub2
5. Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, Kvien TK, et al. Ultrasound-detected inflammation predicts radiographic progression in hand osteoarthritis after 5 years. Ann Rheum Dis 2016;75:825-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207241
6. Ferrero S, Wittoek R, Allado E, et al. Methotrexate treatment in hand osteoarthritis refractory to usual treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Semin Arthritis Rheum 2021;51:831-38. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.016
7. Wang Y, Jones G, Keen HI, et al. Methotrexate to treat hand osteoarthritis with synovitis (METHODS): an Australian, multisite, parallel-group, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2023;402:1764-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01572-6
8. Slade, S. Evidence Summary. Thumb Osteoarthritis: Splinting. The JBI EBP Database. 2021; JBI-ES-664-1.
9. Odhiambo, M. Evidence Summary. Carpometacarpal Osteoarthritis: Manual Therapy. The JBI EBP Database. 2023; JBI-ES-281-4.
10. Østerås N, Kjekken I, Smedslund G, et al. Exercise for hand osteoarthritis: a Cochrane systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010388.pub2
11. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline (NG226). Published: 19/10/2022.
12. Greving J, Kok-Pigge A, Kuijpers T, et al. NHG-Standaard. Hand- en polsklachten (M91). Gepubliceerd: februari 2021; laatste aanpassing: januari 2024.