

Topikal NSAID - Har det en plads i behandlingen af knæartrose?



Anne R.Rudbeck, Charlotte E.Paaskesen,
Ylva S.Ivraeus og Christina C.Grønlykke

Indhold

Indhold.....	1
Introduktion.....	2
Smerteskalaer.....	4
Metode.....	5
Flowchart.....	6
Resultater.....	7
Diskussion.....	13
Konklusion.....	16
Referenceliste.....	17
Bilag 1: Frasorteringsproces.....	19
Bilag 2: PubMed søgning.....	20

Introduktion

I Danmark henvender omkring 60.000 patienter sig i almen praksis med symptomer på knæartrose. (15) Incidensen og prævalensen af knæartrose i Danmark er usikker. Dette skyldes, at symptomer på knæartrose og radiologiske fund kun stemmer overens i et vist omfang. Knæartrose er en klinisk diagnose. Den stilles ud fra en samlet vurdering af risikofaktorer, symptomer og objektive fund. Røntgenundersøgelse er således ikke nødvendig for at stille diagnosen, men bør foreligge med henblik på verificering af den kliniske diagnose inden en eventuel operation.

Knæartrose er en kronisk degenerativ ledlidelse. Det påvirker hele leddet, hvor ledbrusken degenererer, der ses påvirkning af knoglevæv med remodellering, ledkapslen strammes og den periartikulære muskulatur og ligamenter svækkes. Ovenstående forandringer kan medføre instabilitet i knæet med risiko for skader og fejlstillinger. Sygdommen er progredierende og udvikler sig over år. Man skelner mellem primær og sekundær artrose. Årsager til sekundær artrose kan bl.a. være knogleudviklingsdefekter, ledskader, fejlbelastninger eller inflammatoriske tilstande i knæet.

Symptomerne på knæartrose er bl.a. smerter, ledstivhed, bevægeindskrænkning og i sidste ende funktionstab. Initieft opleves smerter efter større anstrengelse. Senere i forløbet oplever patienten igangsætningssmerter. Ved fremskreden sygdom kan der også tilkomme hvilesmerter eller natlige smerter. Ledstivhed optræder typisk om morgenen. Patienterne oplever desuden bevægeindskrænkning. Initieft skyldes dette smerter, men senere i forløbet er det de patofysiologiske forandringer i knæet, der forårsager bevægeindskrænkningen. Typiske objektive fund kan være hævelse af knæet, skurrende fornemmelse/krepitation ved bevægelse, nedsat bevægelighed og knoglefortykkelse. (11,15)

Incidensen af knæartrose stiger med alderen. Prævalensen er højest hos kvinder over 75 år. Væsentlige disponerende faktorer til artrose er alder, køn (kvinde), familiær disposition, overvægt, overbelastning og knæledsskade. (11,15)

Behandlingen af knæartrose bør som udgangspunkt starte med grundig information af patienten omkring sygdommen samt muligheder for behandling. Ved let til moderat knæartrose kan patienten først og fremmest opnå symptomlindring ved fysisk træning, væggtab >5% ved BMI >25 og aflastning med fx gangstok. (15)

Hvis dette ikke har sufficient effekt på smerter og funktion, kan smertestillende medicin komme på tale. Ifølge National retningslinje for behandlingen af knæartrose og lægehåndbogen.dk kan man som udgangspunkt starte med paracetamol 1 g max 4 gange dagligt. Dette kan man supplere med peroral NSAID i rekommanderede doser. Hvis der ikke er ordentlig effekt på smerterne efter 1 uges behandling bør man stoppe NSAID-behandlingen, da den smertestillende effekt ikke forventes at blive bedre ved langtidsbehandling. Samtidig er peroral NSAID kendt for at have gastrointestinale, renale og kardiovaskulære bivirkninger ved langvarigt forbrug, og det anbefales derfor ikke at anvende peroral NSAID i mere end 6 uger(13). Ved stærke smerter kan man anvende opioider, men dette kun i en kort periode grundet risikoen for afhængighed samt bivirkninger. Ved knæartrose med inflammatorisk præg kan man give intraartikulær injektion af binyrebarkhormon, men dette har kun kortvarig smertelindrende effekt, og

langtidsbehandling og effekten af dette er ikke undersøgt. Præparater som glucosamin og chondroitin anbefales ikke i Danmark pga manglende effekt og evidens.(15)

Tabel 1. Oversigt over virkninger af typisk anvendt medicin ved knæartrose angivet som effektstørrelser. Effektstørrelse 0,2-0,5: lille, 0,5-0,8: moderat, >0,8: høj

Produkt	Effekt på smerte	Effekt på funktion	Effekt på stivhed
Paracetamol	0,14 (0,05;0,23)	0,09 (-0,03; 0,22)	0,16 (-0,05;0,37)
NSAID	0,29 (0,22;0,35)	Ikke påvist	Ikke påvist
Intraartikulær glucocorticoid	0,58 (0,34;0,75)	0,20 (-0,14;0,53)	0,25 (0,23;0,74)
Opioid	0,78 (0,59;0,98)	0,31 (0,24;0,39)	Ikke påvist

Tabel fra National retningslinje for knæartrose/Sundhedsstyrelsen (15)

Brugen af topikalt administreret NSAID er i danske retningslinjer som National retningslinje for knæartrose og lægehåndbogen.dk ikke anbefalet på lige fod med peroral NSAID. Den nationale retningslinje for behandling af knæartrose står tvivl om, hvorvidt det har en ordentlig effekt. Lægehåndbogen.dk mener, at topikal NSAID muligvis kan bruges i smertebehandlingen.

Over de sidste år har salget af non-steroide produkter til udvortes brug, været stigende. Det samlede salg er steget fra 10.420 i 2005 til 29.842 (1000 enheder) i 2013. Produktet, der er ansvarlig for den største stigning i det samlede salg er Diclofenac-gel (fx Voltaren®gel, Novartis og Diclofenac "Orifarm" (13)) Salget af diclofenac-gel er steget fra 182 i 2005 til 22.419 (1000 enheder) i 2013. Det drejer sig især om ikke personhenførbare køb (håndkøb). Kun 6% af salget i 2013 var via recept fra læge(12). Patienterne bruger altså i vidt omfang disse topikale produkter, der sælges som lindrende til lokale inflammatoriske lidelser og sandsynligvis på eget initiativ.

Vi vil undersøge, om der er evidens for, at topikalt administreret NSAID har effekt på smerterne ved knæartrose.

Smerteskalaer

De inkluderede studier bruger alle WOMAC (Western Ontario and McMasters University osteoarthritis Index) til vurdering af patienternes tilstand før og efter behandlingen.

WOMAC er en vurderingsskala, der blev skabt for at vurdere smerte, ledstivhed og fysisk funktion hos patienter med primært hofte og/eller knæartrose. WOMAC består af tre grupper af spørgsmål. Rettet imod hhv. smerter (5 spørgsmål), ledstivhed (2 spørgsmål) og fysisk funktion (17 spørgsmål). Svarene afgives ved selvrapportering enten pr telefon, via computer eller igennem interview(14).

Svar kan afgives via forskellige svarskalaer:

- Likert skala: 5 point skala, der graduerer holdningen til et udsagn. Svarene angives som tal 0-4, hvor 0=ingen, 1=let, 2=moderat, 3=meget, 4=ekstrem.
- VAS-skala: en 100mm visuel analog skala, hvor patienten på en 100 mm skala skal angive en grad fra 0 – 100. 0 er ingen smerte/stivhed/funktionsnedsættelse og 100 er maksimale udfald.
- Numerisk skala: patienten skal vurdere smerteintensiteten på en skala fra 1-10.

POHA (Patient Overall Health Assessment): spørgeskema om hvordan patienten opfatter sin helbredstilstand over de sidste 48 timer. Dette med baggrund i den påvirkning, som knæartrose og behandling har på patienten, både negativt og positivt, angivet på Likert skala(9).

PGA (Patient Global Assessment): spørgeskema om hvordan studiedeltageren har opfattet sin knæartrose de sidste 48 timer (kun det dominante knæ) angivet på Likert skala(9).

Metode

Vi vil gennemgå og sammenligne relevante artikler, hvor effekten af topikal administreret NSAID sammenlignes med henholdsvis placebo og oral NSAID. Vi har fokuseret på randomiserede forsøg samt metaanalyser.

Vi søgte på Pubmed og brugte MESH ordene Osteoarthritis AND Anti-inflammatory Agent, non-steroidal/administration dosage AND administration, cutaneous OR administration, topical AND knee.

På denne søgning fik vi 76 resultater. Disse abstracts gennemgik vi. Vi valgte at se på RCT og metaanalyser lavet efter år 2000, som undersøger behandling med topikal NSAID på mennesker, hvor studiet varede 4 uger eller længere. Den brugte NSAID skulle forhandles i Danmark og artiklerne skulle anvende WOMAC til vurdering af smerter.

Frasortering:

- To artikler var foretaget på dyr.
- 15 artikler omhandlede NSAID-plastre samt NSAID-præparater, som ikke forhandles i Danmark.
- To artikler var ældre end år 2000.
- Fire artikler havde kortere varighed end 4 uger.
- 28 artikler fokuserede på et andet outcome.
- 15 artikler af andre årsager (manglende link, andet sprog end engelsk og lign.)¹

Efter denne selektion havde vi:

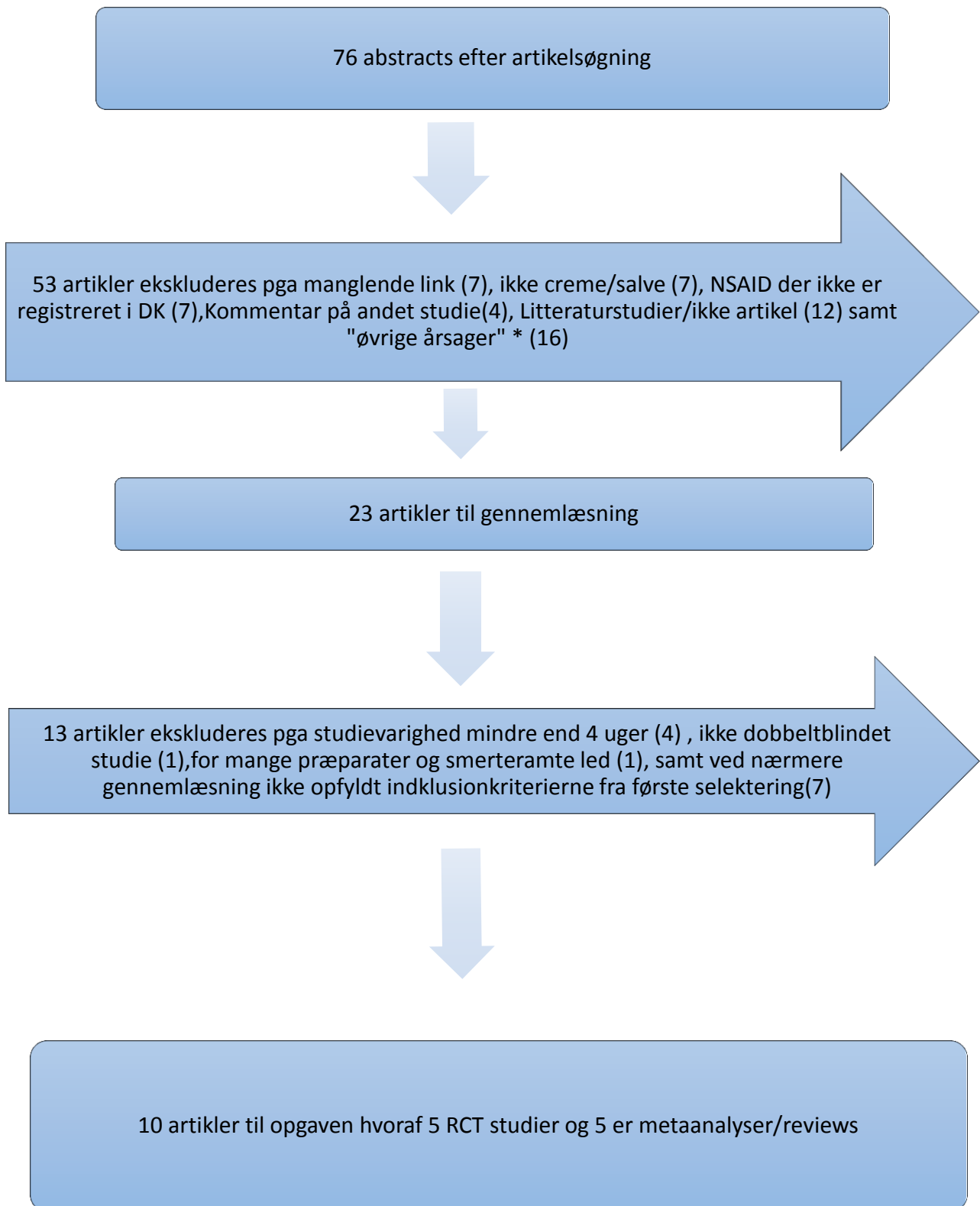
- 5 RCT studier
- 5 metaanalyser og reviews

Vi kontaktede Center for datareferencer og lægemiddelsstatistik for at undersøge forbruget af topikal administreret NSAID over de sidste år.

For at finde retningslinjer for knæartrose og smertebehandling søgte vi manuelt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside og på [lægehåndbogen.dk](http://laegehaendbogen.dk).

¹ Se bilag

Flowchart



*se bilag

Resultater

M. Rother, P. Conaghan: "A Randomized, Double-blind, Phase III Trial in Moderate Osteoarthritis Knee Pain Comparing Topical Ketoprofen Gel with Ketoprofen-free Gel" (2015)

Det er et randomiseret dobbeltblindet, placebo kontrolleret klinisk studie.

Formålet med studiet var at undersøge effektivitet og bivirkninger ved topikal ketoprofen gel sammenlignet med gel uden ketoprofen. Endpoint var en forbedring i WOMAC-score på over 50%.

Forsøgspersonerne blev fundet på 39 lægecentre i USA. De skulle være over 45 år med American College of Rheumatology defineret knæartrose klasse 1-3, sidedominant knæsmerte ud fra WOMAC på over fire og gennemsnitlig pain-subscale WOMAC på under syv.

555 personer blev randomiseret til en af følgende grupper: Interventions-gruppen som modtog ketoprofen-gel 100 mg/4,4 g og en placebo-gruppe som modtog placebo-gel (carrier) 4,4 g.

Forsøget varede 12 uger.

Det var tilladt at tage 500 mg paracetamol op til 4 gange dagligt. Dog ikke indenfor 24 timer før kontrolbesøg eller imellem baselinebesøg 1 og 2. Hvis patienten tog mere end 2 g dagligt i mere end 3 dage i træk blev de taget ud af forsøget.

Studiet viste at interventionsgruppen havde en gennemsnitlig forbedring i WOMAC baseline på 38,6%, mens placebogruppen havde en gennemsnitlig forbedring på 44,6%. Kun 41,2% oplevede en signifikant forbedring (>50%) i interventionsgruppen mod 50,5% i placebogruppen. Der sås således en større forbedring i placebogruppen end i interventionsgruppen. Dog var der ikke signifikant forskel på de to grupper.

Eksem og lokal erythem var de hyppigste bivirkninger ved både ketoprofengel og placebogel.

P. Conaghan, J. Dicks, W. Bolten, G. Cevi, M. Rother: "A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficiency and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis" (2013)

Det er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret klinisk studie.

Formålet var at undersøge effektivitet og bivirkninger ved topical ketoprofen gel sammenlignet med gel uden ketoprofen og peroral NSAID i form af celecoxib i behandlingen af smerter ved knæartrose.

Forsøgspersonerne blev fundet på 71 lægecentre i Tjekkiet, Tyskland, Polen og England. De skulle være over 45 år med American College of Rheumatology defineret knæartrose klasse 1-3, sidedominant knæsmerte ud fra WOMAC på over 4 og gennemsnitlig pain-subscale WOMAC på over 7. Personer under 45 år inkluderes ved røntgen- verificeret knæartrose.

1395 personer blev randomiseret til en af følgende 6 grupper: ketoprofengel 50mg/2,2g (233 personer), placebogel 2,2g (238 personer), ketoprofengel 100mg/4,4g (230 personer), placebogel 4,4g (235 personer), peroral celecoxib 100mg (235 personer) og peroral placebo (228 personer).

Forsøget varede 12 uger.

Det var tilladt at tage 500 mg paracetamol op til 4 gange dagligt. Dog ikke indenfor 24 timer før kontrolbesøg eller imellem baselinebesøg 1 og 2. Hvis patienten tog mere end 2 g dagligt i mere end 3 dage

i træk blev de taget ud af forsøget.

Studiet viste ingen signifikant forskel imellem ketoprofengel og placebo-gel. Der sås en gennemsnitlig smertereduktion på 40,8% ved ketoprofen 50mg/2,2g, 40,9% ved ketoprofen 100 mg/4,4g, 39,8% for placebo-gel 2,2g, 37,8% for 4,4g og 40,4% for oral celecoxib. Til gengæld så man en signifikant effekt sammenlignet med peroral placebo, som havde en gennemsnitlig smertereduktion på 29,3%. Der var ikke signifikant forskel imellem topikal behandling og peroral celecoxib.

Ved alle de topikale behandlinger sås lokal hudreaktion som hyppigste bivirkning.

Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookham AA, Zev Shainhouse J.: “ Efficiency and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical , DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis” (2009)

Det er et randomiseret, dobbelt-dummy, placebo kontrolleret klinisk studie. Formålet med studiet var at undersøge effektivitet samt bivirkninger ved topikal diclofenac gel (TDiclo), der sammen med en carrier-gel (DSOM) blev sammenlignet med placebo-gel, oral diclofenac eller kun carrier-gelen (DSOM).

Forsøgspersonerne blev fundet på 40 lægecenter i Canada og 21 lægecenter i USA i perioden februar i 2004 til oktober 2005.

Inklusionskriterierne var, at de skulle være mellem 40-85 år med primær knæartrose der opfylder radiologiske kriterier for knæartrose, smerter i den grad at det var behov for medicinsk smertelindring samt Likert og Flare pain score² på minimum 8 efter pausering af tidligere smertestillende medicin.

Forsøgsdeltagerne på i alt 775 blev randomiseret i 5 forskellige grupper: 1) topikal diclofenac (TDiclo) i carriergel+placebotabletter, 2) placebo-gel+placebotabletter, 3) carriergel (DMSO)+placebotabletter, 4) oral diclofenac(ODiclo)+placebogel, 5)oral diclofenac (ODiclo) og topikal diclofenac(TDiclo).

Forsøget varede i 12 uger.

Endpoint var forbedring af WOMAC score, POHA score, samt PGA score sammenlignet med starttidspunktet. Der var ikke nogen klar definition på, hvor meget denne forbedring skulle være for at være signifikant.

Studiet viste diclofenac-gel (TDiclo) er signifikant bedre end placebo-gel i forhold til smerter, fysisk funktion, overordnet sundhedsopfattelse(POHA) og PGA. TDiclo var desuden bedre end carriergel (DMSO) i alle målte variabler. Der var ingen forskel imellem DMSO og placebo eller TDiclo og ODiclo.

Konklusionen er, at topikal diclofenac er et effektivt alternativ i behandlingen af knæartrose med samme effektivitet som oral diclofenac. Desuden modbevises hypotesen om, at carriergel DMSO skulle være den effektive komponent.

Bivirkninger var primært hudrelateret ved TDiclo sammenlignet med ODiclo. De gastrointestinale bivirkninger var signifikant større ved ODiclo.

² Flare score: øgning af Likert score på over 25 % samt mindst et svar med moderat smerteniveau i WOMAC pain subscale score.

M. Rother, B. Lavins, W. Kneer, K. Lehnhardt, E. Seidel, S. Mazgareanu: "Efficacy and safety og epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomized controlled trial" (2007)

Dette er et 6 ugers randomiseret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekten af Ketoprofen gel sammenlignet med placebo og oral celecoxib.

Forsøgspersonerne blev fundet på 30 klinikker i Tyskland.

Inklusionskriterierne var, at patienterne skulle have haft symptomer i over 6 mdr samt to af følgende kriterier: Morgen stivhed, crepitus og alder > 40 år, smerter over 3 på Likert skalaen, NSAID forbrug. De skulle desuden opfylde tre knæartrose flare-kriterier.

397 patienter blev randomiseret til tre grupper: 1) Interventionsgruppen behandles med 110 mg ketoprofen i gel (IDEA-033) samt oral placebo, 2) Sammenligningsgruppen modtager behandling med 100 mg celecoxib (oral) og placebo-gel og 3) placebo gruppen behandles med både placebo gel og oral placebo. 324 patienter gennemfører studiet.

Patienter kunne tage op til 2 gram paracetamol om dagen for smerter max 3 dage om ugen. Dog ikke indenfor 48 timer før kontrolbesøg.

Studiets effektmål mht. smerte er ændring i WOMAC score fra baseline. Der er ikke sat et effektmål i f.eks. procentvis afvigelse fra baseline.

Studiet finder, at ketoprofengel er ligeværdig med oral celecoxib i behandling af smerter i forbindelse med knæartrose. Både ketoprofengel og oral celecoxib er bedre end placebo og fundene er statistisk signifikante ($p < 0,01$ for ketoprofen gel og $p < 0,02$ for oral celecoxib).

Når det gælder gastrointestinale bivirkninger, er antallet registrerede tilfælde ens for placebo og ketoprofengel (begge 9,4%). Der er flere GI bivirkninger i gruppen der modtager oral celecoxib (13,4%). Bivirkningsfrekvensen er større for ketoprofengruppen (28,3%) fremfor placebo gruppen (22,0%) og oral celecoxib (20,5%), mht. dermatologiske gener. Heraf er eksem den hyppigst registrerede gene.

Philip A Baer, Lisa M Thomas and Zev Shainhouse: "Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week-trial" (2005)

Studiet er et 6 ugers randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie, der undersøger effekten af topikal diclofenac gel (Pennsaid) sammenlignet med placebo gel (carrier gel) på symptomer på knæartrose. Studiet blev udført fra november 1999 til august 2000 på syv "medical centres" i det centrale Canada. Inklusionskriterierne var følgende: Mænd, ikke-gravide kvinder, alder mellem 40-85 år, radiologisk verificeret primær OA i mindst et knæ, behov for indtag af smertestillende medicin (per oral NSAID eller paracetamol) i mindst 3 dage pr uge gennem den seneste måned samt opblussen af knæsmerter ved manglende indtag af smertestillende medicin. Smerterne blev vurderet ud fra WOMAC initielt og igen efter washout. Opblussen af smerter blev defineret ved en øgning af total smerte score på mindst 2, baseline total score på mindst 6 (ud af 20) og en score på 2 eller derover på mindst en af de 5 items i WOMAC smerte subscale.

Eksklusionskriterier var sekundær arthritis relateret til systemiske inflammatoriske lidelser, forbrug af corticosteroider, vedvarende indtag af medicin (NSAID, oral analgetika, muskel afslappende medicin, lav dosis antidepressiva i behandling af kroniske smerter), overfølsomhed overfor diclofenac, ASA eller anden NSAID, paracetamol. Klinisk aktiv nyre-, lever eller ulcus sygdom. Tidligere alkohol eller stof misbrug,

amning, hudsygdomme, tidligere manglende effekt af behandling, fibromyalgi, andre smertefulde tilstande som påvirker knæet eller deltagelse i andre medicinske forsøg.

Studiet varede i 6 uger.

216 deltagere blev inkluderet i studiet, 107 fik topikal diclofenac gel, 109 fik placebo carriergel. 80% fuldførte i topikal diclofenac gruppen mod 64% i placebogruppen. Frafaldsraten i forbindelse med bivirkninger var ens i de to grupper, mens frafald grundet manglende effekt var større i kontrolgruppen (16,5% vs 7,5%).

I studiet accepterede man indtag af paracetamol 325 mg op til 4 gange dagligt som rescuemedicin. Man måtte dog ikke tage rescuemedicin i washout perioden eller i ugen op til det afsluttende besøg i uge 6. Studiets primære effektmål er smertelindring og forbedret fysisk funktion målt ud fra WOMAC og PGA, defineret ved ændringer fra baseline. Sekundær effektmål er reduceret stivhed i knæledet.

Der var ingen signifikant forskel i de to grupper ved baseline (demografi og kliniske karakteristika). Under forsøget fandt man ingen statistisk signifikans mellem de to grupper, når man undersøgte for gennemsnitlig tid af behandling, compliance samt indtag af rescuemedicin.

De hyppigste bivirkninger var tør hud på applikationsstedet. 39,3% oplevede denne bivirkning ved topikal diclofenac mod 21,1% i placebo gruppen. Hudrelaterede bivirkninger medførte at 5 deltagere ikke gennemførte studiet.

Studiet viste at topikal diclofenacgel sammenlignet med placebo carriergel har en effekt på knæ smerter og funktion vurderet ud fra WOMAC og PGA, ved patienter med primær knæ OA.

Man har ved dette studie beregnet, at man skulle inkludere 200 deltagere (100 i hver gruppe). Ud af de 100 deltagere i hver gruppe skulle 80 gennemføre for at opnå en styrke af studiet, hvor evt ændringer i WOMAC og PGA i de to grupper med sikkerhed ville kunne påvises.

Man bemærker at studiet ikke opnåede styrken, idet kun 70 deltagere fuldførte i placebogruppen. Desuden bemærkes et stort frafald i placebogruppen og der er dermed risiko for at de frafaldne tilhører en bestemt patientgruppe og de to grupper dermed ikke længere er sammenlignelige.

Tanveer E. Towheed: "Pennsaid Therapy for osteoarthritis of the knee: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials" (2005)

Systematisk review og metaanalyse af 4 randomiserede kontrollerede studier (RCT). Formålet er at belyse effekten og bivirkninger af Pennsaid (topikal diclofenac) hos patienter med OA i knæ sammenlignet med placebo gel og per oral NSAID.

Kun RCT-studier blev inkluderet. Studier som ikke omhandlede Pennsaid blev ekskluderet. Deltagerne skulle desuden være 18 år eller der over, have primær eller sekundær OA.

Undersøgelserne blev fundet ved systematisk litteratursøgning i Medline, Embase, Cochrane, American college of physicians, Database of abstracts. Medicinalfirmaet, som producerer Pennsaid blev kontaktet for studier eller data som var publiceret.

Fire RCT blev inkluderet. Tre sammenligner Pennsaid med placebo. Et studie sammenligner Pennsaid med oral diclofenac. Der blev for hver studie lavet et systematisk review og rådata fra studiet blev trukket ud ved hjælp af "standardized data abstraction form".

Data som bruges til metaanalysen er middelværdier og tilhørende standarddeviationer ved forsøgets slutning.

Middel varighed af studierne var 8,5 uger. Tre studier var lavet i Canada, et i USA.

Totalt er 1412 deltagere randomiseret i studierne, 666 er randomiseret til Pennsaid. 970 deltagere fuldførte. Deltagerne havde primær OA i knæ, diagnosen blev stillet ved klinik og rgtg. Middelalderen var 63,2. Alle RCT brugte WOMAC og PGA. Alle studier var sponsoreret af firmaet der producerer Pennsaid (Nuvo Research Inc).

Dette review og metaanalyse støtter konklusionen, at Pennsaid er en effektiv og sikker behandling til pt med OA i knæ. Sammenlignet med placebo ses en statistisk signifikant effekt af Pennsaid i Womac og PGA, præparatet tåles godt og eneste bivirkning er lokal hudirritation. Sammenlignet med oral diclofenac er præparaterne ligeværdige ud fra WOMAC og PGA, men Pennsaid har signifikant færre bivirkninger end oral diclofenac.

SA Klinge, GA Sawyer: "Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review" (2013)

For bedre at kunne råde patienterne i brugen af topical NSAID sammenlignet med peroral NSAID lavede man et review af studier, som havde sammenlignet peroral og topikal NSAID i behandlingen af både akutte og kroniske smerter i bevægeapparatet.

Hovedparten af studierne var dobbelt-dummy placebokontrollerede randomiserede studier.

Studierne blev fundet på Pubmed og Cochrane Library samt fra andre lignende metaanalyser og reviews.

Studierne blev delt op i behandlingen af akutte skader i bevægeapparatet og behandlingen af kroniske smerter i bevægeapparatet, primært behandling af knæartrose.

8 af studierne sammenlignede topikal og oral NSAID-behandling af knæartrose. I 3 af studierne var det brugte NSAID-præparat diclofenac. De 5 øvrige studier undersøgte andre typer NSAID.

Hudreaktion var mest almindelig ved topikal behandling og forsvandt så snart behandlingen ophørte.

Samlet set viste resultaterne, at topikal NSAID havde ligeså god effekt som peroral NSAID. I de placebokontrollerede studier viste topikal NSAID sig mere effektiv end placebo.

H. Richard Bartel, MD. Robert A. Axford-gatley, MD.: "Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis" (2010)

Artiklen er et kort review over forskellige dobbelt-blindede forsøg, der undersøger topikal NSAID behandling dels sammenlignet med placebogel, dels sammenlignet med oral NSAID. Artiklerne blev fundet via søgning på Pubmed. Forfatterens konklusion er, at mange patienter vil have gavn af at få topikal NSAID, idet der opnås samme effekt som oral NSAID, men ikke de alvorlige bivirkninger som feks. gastrointestinal blødning.

S. Biswal, B Medhi, P. Pandhi: "Longterm efficiency of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: Metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials" (2006)

Formålet med denne metaanalyse er, at belyse effekten af lokal NSAID på smerter ved knæartrose. De inddragede undersøgelser er fundet via systematisk litteratursøgning i Pubmed, Embase, Medline og Cochrane databaserne samt via en manuel søgning efter relevante artikler i the National Medical Library,

New Delhi, Indien. Desuden ledtes der efter relevante studier ved gennemgang af abstracts fra konferencer fra relevante medicinske selskaber. f.eks. British Society of Rheumatology.

Af 172 citationer fandtes 101 relevante artikler. 21 var randomiserede studier og af disse opfyldte 4 kriterierne; >4 uger, behandling af knæartrose og sammenligning af aktiv gel med placebo eller carrier. Ud fra de 4 undersøgelser konkluderes det, at NSAID gel har effekt på smerte ved knæ artrose. Dog er effekterne meget små. Alle <0,4% i forskel fra baseline.

Herbert S.B Baraf, F. Miachel Gloth , H Richard Barthel, Morris S Gold and Roy D. Altman. "Safety and Efficacy of Topical diclofenac Sodium Gel for knee Osteoarthritis in Elderly and Younger patients. Pooled data from Three randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multicentre Trials". (2011)

Formålet var at undersøge sikkerhed og effekt af topikal diclofenacgel (DSG) sammenlignet med placebogel. Studierne samlede data fra tre 12-ugers studier, som allesammen var randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, multicenter studier, der sammenlignet DSG med placebogel ved behandling af OA i knæ.

Inklusionskriterierne var ensartede for de tre studier. Voksne over 25 år, radiologisk fund af OA i knæ, behov for medicinsk smertelindring, opfyldte American college of Rheumatology kriterier for OA, over 9 på WOMAC pain score (0-20 skala) samt POM score³ over 50 på VAS (0-100). I de 2 første studier var det kun et knæ der modtog behandling og dermed udelukkede det deltagere med modsatte knæproblemer af en vis grad. Det tredje studie omhandlede behandling af begge knæ. Samlet var det 1426 deltagere, hvoraf 721 fik DSG, og 705 fik placebo.

Primær outcomes af de tre studier var forandring af WOMAC pain og funktionsniveau sammenlignet med starttidspunktet med 2 yderligere outcomes i form af POM og GRD (global rating of disease). Den statistiske analyse blev dels lavet på den samlede population af de tre studier (ITT) dels af en subpopulation (MES: modified efficacy subpopulation). MES ekskluderede alle patienter med ikke-behandlede smerter i modsatte knæ samt patienter, der fik det bedre eller ikke mærkede nogen forskel efter pausering af vanlig smertestillende medicin.

Resultatet af analysen blev delt op i 2 aldersgrupper. I aldersgruppen 25-64 år var der efter de 12 uger et signifikant bedre resultat i DSG-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Dette gjorde sig også gældende for MES gruppen. I aldersgruppen over 65 år var det dog kun signifikant forbedring i WOMAC funktions niveau i DSG-gruppen sammenlignet med placebogruppen. I MES gruppen var der dog signifikant forskel i alle outcomes fraset GRD.

Andelen der fik bivirkninger var større i DSG grupperne i forhold til placebogruppen og var primært hudreaktion. Der var samme antal af gastrointestinale bivirkninger i begge grupper (to i hver) og ingen af dem var alvorlige nok til ikke at gennemføre studiet.

Forfatterens konklusion er, at DSG er effektiv og sikker ved behandling af OA i knæ hos patienter i alle alderskategorier.

³ POM score er oplevelsen af smerter ved bevægelse

Diskussion

Ud fra vores inkluderede artikler fandt vi generelt, at topikal NSAID har effekt på smerter ved knæartrose. I alle RCT studier, fraset Rother et al, fandtes effekten at være større end eller ligeværdig med placebo. I Rother et al. findes placebo at være bedre til at lindre smerter end ketoprofengel. Kun 41,2% af patienterne der fik ketoprofengel nåede over det fastsatte endpoint, hvilket var sat til smertereduktion >50% i WOMAC-score, imod 50,5% af patienterne i placebo-gel gruppen. Vi overvejede, om den carrier, som fandtes i placebo-gelen kunne have en smertereducerende effekt i sig selv. Carriren er den samme, som findes i NSAID-gelen og er den del, der har en penetrerende funktion igennem huden. I Simon et al havde carriren samme smertereducerende effekt, som ikke-carrier placebo. Der er derfor umiddelbart ingen forklaring på den observerede effekt af carrier-gelen i Rother et al.

I Conaghan et.al. findes NSAID og placebo at være ligeværdige i behandlingen. Begge behandlinger er bedre end peroral placebo. De to typer geler opfylder dog ikke artiklens endpoint på smertereduktion >50% fra baseline. Der oplyses ikke om, hvor mange patienter der når endpoint i de to grupper, men den gennemsnitlige smertereduktion er 40,8%/40,9% for de to typer ketoprofengel og 39,8%/37,8% for de to typer placebo.

Den gennemsnitlige smertereducering er forholdsvis ens i de 2 studier. Dog nås et fastsat endpoint på 50% smertereduktion ikke, bortset fra placebo i Rother et al. Det kan tænkes, at de har sat endpoint for højt. For at opnå en klinisk relevant effekt er det muligvis nok at sætte endpoint på 40% reduktion i WOMAC smertescore, for at opnå ekstern validitet af studierne. Dette vurderet på baggrund af, at den orale NSAID behandling også giver smertereduktion omkring dette niveau og det er den orale NSAID som patienterne typisk benytter som smertebehandling i klinikken.

I alle studier ses en smertelindrende effekt af placebo både med og uden carrier. Det er spørgsmålet, om det at gøre noget aktivt for sin sygdom i sig selv har en smertelindrende effekt i forhold til at tage en pille. To af studierne beskriver påføringsmetoden og forsøger at undgå massage af knæet, så dette ikke burde have indflydelse for smertereduktionen.(1,9)

Tre af studierne sammenligner effekten af hhv. topikal og peroral NSAID (5, 7, 9). I Simon et al., Conaghan et al og Rother, Lavins et al. finder man, at topikal NSAID er ligeværdig med peroral NSAID i behandlingen af smerter. Det er interessant at sammenligne de to typer NSAID, da peroral NSAID er standardbehandling af smerter efter paracetamol ved knæartrose (11, 15). Bivirkningsprofilerne er meget forskellige og i samtlige af vores inkluderede studier findes hudirritation som den væsentligste bivirkning ved topikal NSAID. Kun omkring 4% af deltagerne eller derunder, frafalder pga. bivirkninger.

Vi har inkluderet studier, der har udført 4-12 ugers behandling. Man kan derfor ikke udtale sig om, hvad langtidseffekterne er ved behandlingen med topikal NSAID, ud fra vores artikler, både mht bivirkninger og smertelindrende effekt. Langtidseffekten er særdeles relevant, da knæartrose er en kronisk sygdom.

Inklusions-og eksklusionskriterier ligner hinanden i de læste RCT-studier. To af studierne (5, 6) frasorterer personer med BMI > 37. Dette kan give selektionsbias, da overvægt er en disponerende faktor til knæartrose, og undersøgelsesgruppen dermed ikke med sikkerhed er repræsentativ for patientgruppen med knæartrose. Dette kan skabe et eksternt validitetsproblem.

Conaghan et al er ikke en fuldt blindet double-dummy undersøgelse, da patienterne enten fik tabletter eller gel og ikke begge dele. Dette kan medføre informationsbias, da patientens rapportering kan påvirkes af tidligere erfaringer eller forestillinger vedrørende medicintyper.

Som udgangspunkt vælges i alle RCT-studierne et dominant knæ, som får lokalbehandling. I to af studierne (5, 6) er det uvist om man behandler et eller begge knæ ved smerter i begge knæ. Dette kan give fejlagtig smertevurdering fra patienten, da den eventuelle lindring af lokalbehandling på det ene knæ, både placebo-og NSAID-gel, kan overdøves af smerter fra det modsidige knæ. Det gør sig også gældende i Simon et al. hvor der kun behandles på det dominante knæ. Dermed kan der blive en underrapportering af den smertelindrende effekt på det behandlede knæ og resultatet af topikal behandling kan blive dårligere end det reelt er. Dette grundet informationsbias. I Rother et al har dette ikke nogen betydning for resultatet, da underrapporteringen af smerter vil være ens for de to behandlinger i og med det er samme administrationsform. Dette forudsat at de to grupper er ens i sammensætningen af patienter med både ensidige og dobbeltsidige knæ smerter. Dette fremgår ikke af artiklen. I Conaghan et al og Simon et al styrkes resultaterne da underrapporteringen af smerter for NSAID-gel formindsker den positive effekt af behandlingen. Ved at behandle begge knæ med lokalbehandling bliver vurderingen af effekten af topikal NSAID vs peroral NSAID mere sammenlignelig, da peroral NSAID på samme måde "behandler" begge knæ. I Rother, Lavins et al samt Baer et al behandles begge knæ såfremt der er smerter i disse, og man undgår dermed denne informationsbias.

I fire af RCT-studierne (1, 5, 6,7) var det tilladt at bruge paracetamol som rescuemedicin. Dette er et potentielt problem af den interne validitet af studierne, da den smertestillende effekt, som paracetamol har, kan forveksles med effekten af de undersøgte præparater og dermed en underrapportering af smerter. Dette medfører informationsbias, da effekten af behandlingen overvurderes. Det har betydning for resultatet for det enkelte præparats effekt, da det giver en falsk forhøjet smertestillende effekt. Det har ikke betydning for sammenligningen imellem de forskellige præparater, såfremt der ikke er forskel på grupperne mht indtag af rescuemedicin. Forfatterne forsøger at tage højde for dette med forskellige tiltag. Fx må de max tage det i 3 dage pr uge og der må ikke indtages rescuemedicin indenfor 48 timer før kontrolbesøg.

Rother et al. viderefører data fra foregående kontrolbesøg i tilfælde af indtag af rescuemedicin. Dette kan give en fejlkilde da gelens effekt ikke vurderes i den fulde periode i tilfælde af at rescuemedicinen tages i sidste del af perioden. Baer et al benytter sig af samme måde i form af "Last Information Carried Forward" (LOCF) i tilfælde af at patienter ikke møder op til kontrolbesøg. Dvs. at hvis pt. 1 har 4 på smertescoren efter 4 uger og så ikke møder op i uge 5 og 6 så har han også 4 i smerte i uge 5 og 6. Det giver informationsbias med forringet intern validitet i dette studie. Vi vil gerne vide, om diclofenac virker efter 6 uger. Hvis man siger, at alle dem, der er faldet fra efter 2 uger har den samme smerte i uge 3, 4, 5, 6 så laves der en undervurdering eller overvurdering af behandlingens effekt. LOCF er en simpel imputationsmetode, men ikke særlig god til behandlinger der muligvis bliver mindre effektive med tiden.

Fleere af studierne (2, 4, 6, 7, 9, 10) er finansieret af medicinalfirmaer eller skrevet af personer der er ansat ved medicinalfirmaer. Dette kan give betydelig publikationsbias, da det kan favorisere udgivelser med positivt outcome. De resterende studier var ikke sponsoreret af medicinalfirmaer, og de viste samme positive resultat som de sponsorerede. Dette styrker validiteten af de sponsorerede studier. Rother et al

finder en bedre effekt af placebo sammenlignet med NSAID-gel, trods det at de var sponsoreret af medicinalfirma.

I Baer et al har man beregnet, at der skulle inkluderes 200 deltagere (100 i hver gruppe). Ud af de 100 deltagere i hver gruppe skulle 80 gennemføre for at opnå en styrke af studiet, hvor evt ændringer i WOMAC og PGA i de to grupper med sikkerhed ville kunne påvises. Studiet opnår ikke styrken, idet kun 70 deltagere fuldførte i placebogruppen. Desuden bemærkes et stort frafald i placebogruppen og der er dermed risiko for at de frafaldne tilhører en bestemt patientgruppe, og de to grupper dermed ikke længere er sammenlignelige. Desuden kan de patienter der falder fra, primært være et resultat af manglende effekt af placebo. Såfremt de var blevet i gruppen, havde forskellen i effekt imellem de to grupper, NSAID og placebo, været større. Dette kan give selektionsbias der forringer den interne validitet af resultatet. Men det samlede resultat fra studiet adskiller sig ikke fra de øvrige studier, hvorfor vi har valgt at inkludere artiklen i vores litteraturstudie, trods det at styrken ikke er opnået.

Begrænsninger ved vores projekt er, at vi kun har brugt pubmed som søgemaskine. Vi kunne have fået flere artikler om emnet ved at søge på andre artikeldatabaser. Vi har desuden ikke lavet statistiske analyser på vores data. Dette er også en begrænsning.

Konklusion

Vi finder via vores litteraturgennemgang, at man kan anvende NSAID-gel i den medicinske behandling af smerter ved mild til moderat knæartrose. Gelen har betydelig færre bivirkninger end peroral NSAID og kan give den samme smertelindring som peroral behandling. Ud fra de studier, vi har læst, fremstår topikal NSAID som et godt alternativ og har en plads i smertebehandlingen ved knæartrose. Yderligere undersøgelser, som strækker sig udover 12 uger eller er uafhængige af medicinalindustrien, kunne være interessante.

Referenceliste

1. Baer, P. A., Thomas, L. M., & Shainhouse, Z. (2005). Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 6:44.
2. Baraf, H. S., Gloth, F., Barthel, H., Gold, M. S., & Altman, R. D. (2011). Safety and Efficacy of topical Diclofenac Sodium Gel for Knee Osteoarthritis in elderly and younger Patients. Pooled-data from Three Randomized, double-blind, parallel-Group, Placebo-Controlled, Multicentre Trials. *Drugs Aging*, 27-40.
3. Barthel, H. R., & Gatley, R. A. (2010). Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for osteoarthritis. *Postgraduate medicin*, volume 122, issue 6, November.
4. Biswal, S., Medhi, B., & Pandhi, P. (2006). Longterm Efficacy of topical Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: Metaanalysis of randomized Placebo Controlled Clinical Trials. *J. Rheumatology*, 1841-1844.
5. Conaghan, P. G., Dickson, J., Bolten, W., Cevc, G., & Rother, M. (2013). A multicenter, randomized, placebo-and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome Gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology*, 1303-1312.
6. Rother, M., & Conaghan, P. G. (2013). Double-blind, Phase III Trial in Moderate Osteoarthritis Knee pain Comparing Topical Ketoprofen Gel With ketoprofen-free Gel. *The Journal of Rheumatology*, 1742-1748.
7. Rother, M., Lavins, B. J., Kneer, W., Lehnhardt, K., Seidel, E. J., & Mazgarenanu, S. (2007). Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum. Dis.*, 1178-1183.
8. SA, K., & GA, S. (2013). Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed*, 64-74.
9. Simon, L. S., Grierson, L. M., Naseer, Z., Bookman, A. A., & Shainhouse, Z. (2009). Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*, 238-245.
10. Towheed, T. E. (2006). Pennsaid Therapy for Osteoarthritis of the Knee: A systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J.Rheumatology*, 567-573.
11. www.laegehaandbogen.dk. (u.d.).
12. www.medstat.dk. (u.d.).
13. www.promedicin.dk. (u.d.).

14. www.rheumatology.dk. (u.d.).

15. www.sst.dk. (u.d.).

Bilag 1: Frasorteringsproces

76 abstracts, 53 sorteres fra:

2 stk.: dyreforsøg,
nr. 17,nr 37

7 stk.: anden indtagelseform end salve /creme som f.eks. plaster, injektion,
nr. 12,30,34,35,43,48,57

7 stk.: NSAID produkt der ikke findes i DK,
nr. 5,14,45,49,51,67,74

7 stk.: manglende link,
nr. 2,15,65,69,70,71,75

4 stk.: guide lines,
nr. 27,11,39,72

2 stk.: andet sprog end engelsk, dansk,
nr. 61,19

4 stk.: andet outcome f.eks. bivirkning
nr. 10,13,16,40

4 stk.: kommentar på anden artikel,
nr 42,55,56,60

2 stk.: dobbelt
nr. 32/26, 41/44 (inkluderer 26 og 44)

12 stk.: litteraturstudier / ikke artikler
nr. 1,3,18,20,23,24,36,38,46,63,64,76

2 stk.: ældre end 10 år,
nr. 58,59

Artikler til gennemlæsning 23 stk.: 13 sorteres fra

4 stk.: Kort varighed
nr. 4,53,62,28

3 stk.: Manglende link eller fik ikke artiklen i tid.
nr. 73,33,68

1 stk.: Ikke RCT -Double-Blinded placebostudie.
nr. 21

2 stk.: Ikke studie/kommentar/omhandler alligevel ikke emnet.
nr. 9, 29, 44

1 stk.: Præparatet findes ikke i DK
nr. 66

1 stk. : omhandler for mange forskellige smertestillende og for mange smerteramte led.
nr. 22

Bilag 2: PubMed søgning

1: Hodge B, Skolnik D.

Clinical inquiry: does topical diclofenac relieve osteoarthritis pain?

J Fam Pract. 2015 Feb;64(2):124-5. PubMed PMID: 25671538.

2: Stanos SP, Galluzzi KE.

Topical therapies in the management of chronic pain.

Postgrad Med. 2013 Jul;125(4 Suppl 1):25-33. Review. PubMed PMID: 24547601.

3: Simon LS.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development.

Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 3:S1. doi: 10.1186/ar4173. Epub 2013 Jul 24.

PubMed PMID: 24267149; PubMed Central PMCID: PMC3891549.

4: Varadi G, Zhu Z, Blattler T, Hosle M, Loher A, Pokorny R, Frey D, Carter SG.

Randomized clinical trial evaluating transdermal Ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis.

Pain Physician. 2013 Nov-Dec;16(6):E749-62. PubMed PMID:24284856.

5: Conaghan PG, Bijlsma JW, Kneer W, Wise E, Kvien TK, Rother M.

Drug-free gel containing ultra-deformable phospholipid vesicles (TDT 064) as topical therapy for the treatment of pain associated with osteoarthritis: a review of clinical efficacy and safety.

Curr Med Res Opin. 2014 Apr;30(4):599-611. doi: 10.1185/03007995.2013.860018. Epub 2013 Nov 26. Review. PubMed PMID: 24164189.

6: Rother M, Conaghan PG.

A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel.

J Rheumatol. 2013 Oct;40(10):1742-8. doi: 10.3899/jrheum.130192. Epub 2013 Sep 1. PubMed PMID: 23996292.

7: Klinge SA, Sawyer GA.

Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review.

Phys Sportsmed. 2013 May;41(2):64-74. doi: 10.3810/psm.2013.05.2016. Review. PubMed PMID:23703519.

8: Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M.

A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in

Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis.

Rheumatology (Oxford). 2013 Jul;52(7):1303-12. doi: 10.1093/rheumatology/ket133. Epub 2013 Mar 28. PubMed PMID: 23542612.

9: Östör A, Watson PA.

Topical NSAIDs provide effective pain relief for patients with hand or knee osteoarthritis with similar efficacy, and fewer side effects, than oral NSAIDs.

Evid Based Med. 2013 Oct;18(5):174-5. doi:10.1136/eb-2012-101083. Epub 2012 Dec 12. PubMed PMID: 23236217.

10: Peniston JH, Gold MS, Wieman MS, Alwine LK.

Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities.

Clin Interv Aging. 2012;7:517-23. doi: 10.2147/CIA.S35416.

Epub 2012 Nov 20. PubMed PMID: 23204844; PubMed Central PMCID: PMC3508560.

11: [Update on current care guidelines: knee and hip osteoarthritis].

Duodecim. 2012;128(20):2114-5. Finnish. PubMed PMID: 23167169.

- 12: Derry S, Moore RA, Rabbie R.
Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults.
Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD007400. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub2. Review.
PubMed PMID: 22972108; PubMed Central PMCID: PMC4160008.
- 13: Roth SH, Fuller P.
Pooled safety analysis of diclofenac sodium topical solution 1.5% (w/w) in the treatment of osteoarthritis in patients aged 75 years or older.
Clin Interv Aging. 2012;7:127-37. doi: 10.2147/CIA.S30884. Epub 2012 Jun 11. PubMed PMID: 22791985; PubMed Central PMCID: PMC3393357.
- 14: Rijal L, Sagar G, Ansari T, Kumar R, Rao S, Kancherla R.
The extremes in orthopaedics! Whom to blame?
Musculoskelet Surg. 2012 Dec;96(3):179-82. doi: 10.1007/s12306-012-0208-1. Epub 2012 Jun 27. PubMed PMID: 22736335.
- 15: Bohlooli S, Jastan M, Nakhostin-Roohi B, Mohammadi S, Baghaei Z.
A pilot double-blinded, randomized, clinical trial of topical virgin olive oil versus piroxicam gel in osteoarthritis of the knee.
J Clin Rheumatol. 2012 Mar;18(2):99-101. doi: 10.1097/RHU.0b013e31824a47b5. PubMed PMID: 22334264.
- 16: Baraf HS, Gold MS, Petruschke RA, Wieman MS.
Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities.
Am J Geriatr Pharmacother. 2012 Feb;10(1):47-60. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.12.002. Epub 2012 Jan 20. PubMed PMID: 22264852.
- 17: Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, Ochiai N, Inoue G, Eguchi Y, Kamoda H, Arai G, Suzuki M, Sakuma Y, Oikawa Y, Toyone T, Aoki Y, Takahashi K, Ohtori S.
Percutaneously absorbed NSAIDs attenuate local production of proinflammatory cytokines and suppress the expression of c-Fos in the spinal cord of a rodent model of knee osteoarthritis.
J Orthop Sci. 2012 Jan;17(1):77-86. doi:10.1007/s00776-011-0175-7. Epub 2011 Nov 26. PubMed PMID: 22120701.
- 18: Kon E, Filardo G, Drobic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N, Della Villa S.
Non-surgical management of early knee osteoarthritis.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012 Mar;20(3):436-49. doi: 10.1007/s00167-011-1713-8. Epub 2011 Oct 25. Review.
PubMed PMID: 22037809.
- 19: Richette P. [Pharmacological therapies for osteoarthritis].
Therapie. 2011 Sep-Oct;66(5):383-90. doi: 10.2515/therapie/2011060. Epub 2011 Oct 27. Review.French. PubMed PMID: 22031681.
- 20: Altman RD, Fowler PJ.
Pharmacologic treatment of knee osteoarthritis in athletic women.
Phys Sportsmed. 2011 Sep;39(3):39-44. doi: 10.3810/psm.2011.09.1919. Review. PubMed PMID: 22030939.
- 21: Peniston JH, Gold MS, Alwine LK.
An open-label, long-term safety and tolerability trial of diclofenac sodium 1% gel in patients with knee osteoarthritis.
Phys Sportsmed. 2011 Sep;39(3):31-8. doi:10.3810/psm.2011.09.1918. PubMed PMID: 22030938.
- 22: Altman RD, Barthel HR.
Topical therapies for osteoarthritis.
Drugs. 2011 Jul 9;71(10):1259-79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000. Review. PubMed PMID:21770475.
- 23: Ringdahl E, Pandit S.
Treatment of knee osteoarthritis.
Am Fam Physician. 2011 Jun 1;83(11):1287-92. PubMed PMID: 21661710.

24: Altman RD.

Safety advantages of topical versus oral nonsteroidal antiinflammatory drugs.

J Rheumatol. 2011 Mar;38(3):572; author reply 573. doi:10.3899/jrheum.100748. PubMed PMID: 21362791.

25: Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, Gold MS, Altman RD.

Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials.

Drugs Aging. 2011 Jan 1;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000. PubMed PMID: 21174485.

26: Barthel HR, Axford-Gatley RA.

Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis.

Postgrad Med. 2010 Nov;122(6):98-106. doi:10.3810/pgm.2010.11.2227. Review. PubMed PMID: 21084786.

27: Altman RD.

New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm.

Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2871-6. doi:10.1185/03007995.2010.533650. Epub 2010 Nov 11. Review. PubMed PMID: 21070097.

28: Tiso RL, Tong-Ngork S, Fredlund KL.

Oral versus topical Ibuprofen for chronic knee pain: a prospective randomized pilot study.

Pain Physician. 2010 Sep-Oct;13(5):457-67. PubMed PMID: 20859315.

29: Moen MD.

Topical diclofenac solution.

Drugs. 2009;69(18):2621-32. doi:10.2165/11202850-000000000-00000. PubMed PMID: 19943711.

30: Doi T, Akai M, Fujino K, Hoshino Y, Iwaya T, Sunami Y.

Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug plasters for knee osteoarthritis in Japanese: a randomized controlled trial.

Mod Rheumatol. 2010 Feb;20(1):24-33. doi:10.1007/s10165-009-0227-4. Epub 2009 Oct 6. PubMed PMID: 19806426.

31: Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J.

Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis.

Pain. 2009 Jun;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008. Epub 2009 Apr 19. PubMed PMID: 19380203.

32: Altman R, Barkin RL.

Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives.

Postgrad Med. 2009 Mar;121(2):139-47. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1986. Review. PubMed PMID: 19332972.

33: Kneer W, Rother I, Rother M, Seidel E;

IDEA-033-III-01 Study Group. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation.

Curr Drug Saf. 2009 Jan;4(1):5-10. PubMed PMID: 19149519.

34: Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E, Yasuda K.

Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications.

Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan;67(1):125-9. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x. PubMed PMID: 19133062; PubMed Central PMCID:PMC2668093.

35: Petersen B, Rovati S.

Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity.

Clin Drug Investig. 2009;29(1):1-9. doi:10.2165/0044011-200929010-00001. Review. PubMed PMID: 19067470.

36: Harvey WF, Hunter DJ.

The role of analgesics and intra-articular injections in disease management.

Rheum Dis Clin North Am. 2008 Aug;34(3):777-88. doi:10.1016/j.rdc.2008.05.006. Review. PubMed PMID: 18687282.

37: Shinkai N, Korenaga K, Mizu H, Yamauchi H.

Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats.

J Control Release. 2008 Oct 21;131(2):107-12. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.07.012. Epub 2008 Jul 16. PubMed PMID: 18680771.

38: Özgüney İ.

An alternative topical treatment of osteoarthritis of the knee with cutaneous diclofenac solution.

Expert Opin Pharmacother. 2008 Jul;9(10):1805-16. doi: 10.1517/14656566.9.10.1805. Review. PubMed PMID:18570612.

39: Zev Shainhouse J.

OARSI guidelines for hip and knee OA: deciphering the topical drug mélange.

Osteoarthritis Cartilage. 2008 Dec;16(12):1586-7; author reply 1588. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.016. Epub 2008 Jun 3. PubMed PMID:18524636.

40: Castelnovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M;

TOIB study team. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study

[ISRCTN: 79353052]. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul;47(7):1077-81. doi: 10.1093/rheumatology/ken128. Epub 2008 May 29.

PubMed PMID: 18511476.

41: Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnovo E, Cross P, Harding G, Hennessy E, Letley L, Martin J, Mt-Isa S, Parsons S, Spencer A, Vickers M, Whyte K.

Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study.

Health Technol Assess. 2008 May;12(22):iii-iv, ix-155. PubMed PMID: 18505668.

42: Gøtzsche PC. Osteoarthritis of the knee: Topical NSAIDs have unknown effectiveness.

BMJ. 2008 Feb 16;336(7640):344. doi: 10.1136/bmj.39486.438426.3A. PubMed PMID: 18276675; PubMed Central PMCID:

PMC2244740.

43: Shinkai N, Korenaga K, Takizawa H, Mizu H, Yamauchi H.

Percutaneous penetration of felbinac after application of transdermal patches: relationship with pharmacological effects in rats.

J Pharm Pharmacol. 2008 Jan;60(1):71-6. PubMed PMID: 18088507.

44: Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, Mt-Isa S, Parsons S, Vickers M, Whyte K; 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 Jan 19;336(7636):138-42. Epub 2007 Dec 4. PubMed PMID: 18056743; PubMed Central PMCID: PMC2206271.

45: Ergün H, Külcü D, Kutlay S, Bodur H, Tulunay FC.

Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis.

J Clin Rheumatol. 2007 Oct;13(5):251-5. PubMed PMID: 17921791.

46: McCarberg B, D'Arcy Y.

Target pain with topical peripheral analgesics.

Nurse Pract. 2007 Jul;32(7):44-9. Review. PubMed PMID: 17595590.

47: Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Mazgareanu S.

Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomized controlled trial.

Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1178-83. Epub 2007 Mar 15. PubMed PMID: 17363401; PubMed Central PMCID: PMC1955127.

48: Brühlmann P, de Vathaire F, Dreiser RL, Michel BA.

Short-term treatment with topical diclofenac epolamine plaster in patients with symptomatic knee osteoarthritis: pooled analysis of two randomised clinical studies.

Curr Med Res Opin. 2006 Dec;22(12):2429-38. PubMed PMID: 17257457.

49: Grube B, Grünwald J, Krug L, Staiger C.

Efficacy of a comfrey root (*Symphytioffic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial.

Phytomedicine. 2007 Jan;14(1):2-10. Epub 2006 Dec 13. PubMed PMID: 17169543.

50: Biswal S, Medhi B, Pandhi P.

Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials.

J Rheumatol. 2006 Sep;33(9):1841-4. PubMed PMID:16960944.

51: Erdogan F, Ergün H, Gökyay NS, Gulmez SE, Bolay B, Tulunay FC.

The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 Jun;44(6):270-5. PubMed PMID: 16800099.

52: Towheed TE.

Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.

J Rheumatol. 2006 Mar;33(3):567-73. Review. PubMed PMID: 16511925.

53: Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Elkik F.

Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee.

J Rheumatol. 2005 Dec;32(12):2384-92. PubMed PMID: 16331769.

54: Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z.

Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial

[ISRCTN53366886]. BMC Musculoskelet Disord. 2005 Aug 8;6:44. PubMed PMID:16086839; PubMed Central PMCID: PMC1201146.

55: Bierma-Zeinstra SM, Belo JN, Thomas S.

Efficacy and relevance of topical diclofenac for osteoarthritic pain.

Arch Intern Med. 2005 Mar 14;165(5):588-9;author reply 589. PubMed PMID: 15767541.

56: McAlister VC.

Is topical treatment of osteoarthritis site-specific?

CMAJ. 2005 Mar 1;172(5):617; author reply 618. PubMed PMID: 15738475; PubMed Central PMCID: PMC550618.

57: Solignac M.

[Assessment of a topical NSAIDs in the treatment of pain and inflammation. The example of Flector Plaster, a local bioadhesive plaster containing diclofenac epolamine].

Presse Med. 2004 Aug 28;33(14 Pt 2):3S10-3.Review. French. PubMed PMID: 15509042.

58: Roth SH, Shainhouse JZ.

Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial.

Arch Intern Med. 2004 Oct 11;164(18):2017-23. PubMed PMID: 15477437.

59: Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ.

Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial.

J Rheumatol. 2004 Oct;31(10):2002-12. PubMed PMID: 15468367.

60: Moore RA.

Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs are effective in osteoarthritis of the knee.
J Rheumatol. 2004 Oct;31(10):1893-5. PubMed PMID:15468349.

61: Kuriata AV, Kudelia IV, BelozeroVA EV, Khar'kovskaia SV.

[Efficacy of local application of kapsikam ointment in the complex therapy of osteoarthrosis].
Lik Sprava. 2004 Apr-May;(3-4):97-100. Russian. PubMed PMID: 15318839.

62: Trnavský K, Fischer M, Vögtle-Junkert U, Schreyger F.

Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study.
J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):565-72. PubMed PMID: 14994406.

63: Kohlhäufel M, Weber N, Morresi-Hauf A, Geiger D, Raith H, Häussinger K.

[Pulmonary infiltrates with blood eosinophilia in a 62-year-old patient].
Internist (Berl). 2003 Aug;44(8):1037-41. German. PubMed PMID: 14671818.

64: Towheed TE. Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage. 2002 Nov;10(11):836-7. PubMed PMID:12435326.

65: Rovenský J, Miceková D, Gubzová Z, Fimmers R, Lenhard G, Vögtle-Junkert U, Schreyger F.

Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream.
Drugs Exp Clin Res. 2001;27(5-6):209-21. PubMed PMID: 11951579.

66: Ottillinger B, Gömör B, Michel BA, Pavelka K, Beck W, Elsasser U.

Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage. 2001 Apr;9(3):273-80. PubMed PMID: 11300751.

67: Hochberg MC.

Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee.
Semin Arthritis Rheum. 2000 Oct;30(2Suppl 1):2-10. Review. PubMed PMID: 11071576.

68: Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K.

Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee.
J Rheumatol. 1999 Dec;26(12):2659-63. PubMed PMID: 10606379.

69: Ayrat X.

[Efficacy and role of topical treatment of gonarthrosis].
Presse Med. 1999 Jun 19;28(22):1195-200. French. PubMed PMID: 10414249.

70: Shackel NA, Day RO, Kellett B, Brooks PM.

Copper-salicylate gel for painrelief in osteoarthritis: a randomised controlled trial.
Med J Aust. 1997 Aug 4;167(3):134-6. PubMed PMID: 9269267.

71: Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskåhl B, Tamelander G.

Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel.
Scand J Rheumatol. 1997;26(4):287-92. PubMed PMID: 9310109.

72: Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ.

Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee.
American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 1995 Nov;38(11):1541-6. PubMed PMID: 7488273.

73: Hosie G, Bird H.

The topical NSAID felbinac versus oral NSAIDs: a critical review.

Eur J Rheumatol Inflamm. 1994;14(4):21-8. Review. PubMed PMID: 7601178.

74: Dragani L, Giamberardino MA, D'Aurelio A, Formica LM, Colozzi A, Tamburro P.

[Evaluation of reduction of NSAID consumption after local treatment with a heparin-heparinoid combination in patients with osteoarthritis].

Riv Eur Sci Med Farmacol. 1990 Aug-Oct;12(4-5):283-95. Italian. PubMed PMID: 2103969.

75: Bolten W, Salzmann G, Goldmann R, Miehke K.

[Plasma and tissue concentrations of biphenylacetic acid following 1 week oral fenbufen medication and topical administration of Felbinac gel on the knee joint].

Z Rheumatol. 1989 Nov-Dec;48(6):317-22. German. PubMed PMID: 2696292.

76: Norris E, Guttadauria M.

Piroxicam: new dosage forms.

Eur J Rheumatol Inflamm. 1987;8(1):94-104. PubMed PMID: 3305038.