Systemiske smertelindrende og antiinflammatoriske legemidler – effekter

ELLEN VINGE

Paracetamol

Eccles och medarbetare (1998) gjorde en metaanalys av två randomiserade studier som jämförde behandlingseffekten av paracetamol med ibuprofen respektive diklofenak (Bradley et al. 1991, Williams et al 1993), samt en studie som jämförde Co-proxamol (innehåller dextropropoxifen plus paracetamol) med diklofenak (Parr et al. 1989). De fann att COX-hämmarna ibuprofen och diklofenak var något bättre än paracetamol ensamt för smärtlindring, men skillnaden var liten. Med hänsyn till biverkningsprofiler och kostnader ansåg de att paracetamol bör vara förstahandspreparat, med ibuprofen i låg till medelhög dos (1,2 gram per dag) i andra hand innan högre doser av COX-hämmare prövas.

Shamoon och Hochberg (2001) presenterade en översikt av randomiserade kontrollerade studier av paracetamol för behandling av artros. De identifierade en placebokontrollerad studie, och 6 studier där paracetamol jämfördes med olika COX-hämmare. En av studierna var en en serie av ¨N-of-1-trials¨ av paracetamol 2 gram/dag mot diklofenak 100 mg/dag hos 25 patienter (March et al.1994).

I en Cochranegenomgång av paracetamol vid artros inkluderades sex randomiserade kontrollerade studier (Towheed et al.2003; se tabell 1). Studierna ansågs i allmänhet vara av god kvalitet, men granskarna noterade att i fyra studier fanns ingen uppgift om hur blindningen av behandlingen gick till.

Sammanfattning av Cochranestudien

I en överkorsad, dubbel-blind studie med 25 patienter jämfördes paracetamol med placebo (Amadio et al. 1983). Den relativa risken (RR) för förbättring i vilosmärta var 8,0, för förbättring i rörelseassocierad smärta 3,75 och för förbättring i global skattning 18,0. Antalet patienter som behövde behandlas med paracetamol för att en skulle få minskad smärta (NNT) var 2, och för förbättring i global skattning var NNT också 2.

I fem studier jämfördes paracetamol med COX-hämmare (se tabell 1). För smärtlindring var COX-hämmarna mer effektiva än paracetamol i 2 av 3 mått (vilosmärta och smärtskattning med HAQ), men skillnaden var modest. För effekt på funktion sågs ingen signifikant skillnad mellan paracetamol och COX-hämmare.

Enligt patienternas globala skattning var COX-hämmare bättre än paracetamol i två av de fem studierna (RR för smärtlindring med COX-hämmare i förhållande til paracetamol var 1,43 respektive 1,52). I två andra studier sågs ingen skillnad mellan behandlingarna. Läkarnas globala skattning utföll till COX-hämmarens fördel i en studie, men i två andra studier blev det ingen skillnad mellan COX-hämmare och paracetamol.

Antalet patienter som avbröt behandlingen skiljde inte mellan behandlingsgrupperna. Det totala antalet biverkningar var något (men inte statistiskt signifikant) högre i grupperna som behandlades med COX-hämmare. Avbrott på grund av gastrointestinala händelser var något vanligare bland patienter med traditionella COX-hämmare än bland dem som fick paracetamol (relativ risk 2,24, med 95% konfidensinterval från 0,97 till 2,10). För coxiber

jämfört med paracetamol sågs ingen skillnad i risk för gastrointestinala händelser (RR 0,96, med 95% konfidensintervall från 0,57 till 1,61).

Senare publicerade studier

Ytterligare två randomiserade kontrollerade studier av paracetamol vid artros har publicerats efter det att Cochrane-studien blev färdig.

Den ena studien var en 7-dagars dubbelblind, randomiserad effektvärdering av en retardberedning (SR) av paracetamol, i dosering 665 mg x 3, jämfört med paracetamol i normala direktfrisättande tabletter (IR) à 500 mg, 2 tabletter x 4 (Bacon et al. 2002). Slutsatsen var att behandling med retardberedningen inte gav sämre effekt än behandling med vanliga tabletter.

I den andra studien utvärderades smärtlindringen av 75 mg diklofenaknatrium mot paracetamol 1000 mg x4 och placebo under 12 veckor (Case et al. 2003). Patienterna inkluderades på basen av kliniska och röntgenologiska kriterier. Antalet behandlingsavbrott under studien var 5 från gruppen med diklofenak, 7 från paracetamolgruppen, och 9 från placebogruppen (ej statistiskt signifikant). Det vanligaste skälet till avbrott i diklofenakgruppen var biverkningar, medan otillräcklig effekt orsakade de flesta avbrotten i paracetamol- och placebogrupperna.

Tabell 1: Sammanfattning av kontrollerade studier av paracetamol vid artros

Randomiserade kontrollerade studier som ingick i Cochraneanalysen

	Paracetamol versus	**Led med artros (Design)**	**Viktigaste effektmått**	**Behand-lingstid v=veckor m=månader**	**Resultat**
Amadio och Cummings 1983	Paracetamol 4 g/dag mot placebo	Knä (DB, CO, i 25 pat)	Smärta	6 v	Paracetamol > Placebo
Bradley et al. 1991	Paracetamol 4 g/dag mot ibuprofen 1,2 mg/dag och ibuprofen 2,4 mg/dag	Knä (DB, Par) 61+62+61 patienter	HAQ	4 v	Ibuprofen var inte signifikant bättre än paracetamol.
Williams et al. 1993	Paracetamol 2,6 mg/dag mot naproxen 750 mg/dag	Knä (DB, CO) 73+75 patienter	Vilosmärta	6 v och 2 år	Efter 6 veckor: naproxen > paracetamol. Efter 2 år (endast 1/3 av patienterna kvar i studien): Ingen skillnad i symtom eller progress enligt röntgen.
Altman et al. 1999 (Publicerat abstract)	Paracetamol 4 g/dag mot ibuprofen 1,2 g/dag och mot placebo	Knä (548 utvärder-bara patienter)		6 dagar	Paracetamol > placebo. Ibuprofen > placebo.
Pincus et al. 2001	Paracetamol 4 g/dag mot diklofenak/ misoprostol 150 mg+400 µg per dag	Knä eller höft (DB, CO) 115+112 patienter	WOMAC	6 v	Diklofenak/misoprostol > paracetamol
Geba et al. 2002	Paracetamol 4 g/dag mot celecoxib 200 mg/dag och rofecoxib 12,5 mg/dag och rofecoxib 25 mg/dag	Knä (DB, Par) 94+97+96+ 95 patienter	WOMAC	6 v	Rofecoxib 25 mg bättre än paracetamol 4 g. Rofecoxib 12,5 mg och celecoxib 200 mg ej signifikant bättre än paracetamol 4 g.
Randomiserade kontrollerade studier publicerade efter Cochraneanalysen:					
Bacon et al. 2002	Paracetamol IR 4 g/dag mot paracetamol SR 665 mg x3	Knä (DB, ¨double-dummy¨, Par) 201+203 patienter	Smärtlindring (verbal skala)	7 dagar	Paracetamol SR var inte sämre än paracetamol IR.
Case et al. 2003	Paracetamol 4 g/dag mot diklofenak 150 mg/dag och placebo	Knee (DB, Par) 29+25+28 patienter	WOMAC Lequesne Index	12 v	ITT (intention-to-treat): Diklofenak var bättre än paracetamol och placebo efter 2 veckor, men inte efter 12 veckor.

Förklaring: DB = Dubbelblind, CO = cross-over, Par = paralella grupper

Referenser till paracetamol

Översiktsartiklar/metaanalyser

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development projekt: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. BMJ 1998;317:526-530.
2. Shamoon M, Hochberg MC. The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis. Am J Med 2001:110(3A):46S-49S.
3. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G.Acetaminophen for osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software. (Date of most recent substantive amendment: 16 September 2002).

Originalstudier

1. Amadio P Jr, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. Curr Ther Res 1983;34:59-66.
2. Parr G, Dareka B, Fletcher A, Bulpitt CJ. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. Br J Clin Pharmacol 1989;27:235-42.
3. Bradley JD; Brandt KD, Katz BP et al. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 1991;325:87-91.
4. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1993;9:1196-1206.
5. March L, Iriwig L, Schwarz J, et al. N of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. BMJ 1994;309:1041-1046.
6. Altman RD, for the IAP Study Group. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study (abstract). Arthritis Rheum 1999;42(suppl 9):S404.
7. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowith J, Wolfe F, Jordan JM et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Arthritis Rheum 2001;44:1587-1598.
8. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ, for the VACT Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. JAMA 2002;287:64-71.
9. Bacon TH, Hole JG, North M, Burnett I. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee. Br J Clin Pharmacol 2002;53:629-636.
10. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis. Arch Intern Med 2003;163:169-178.

NSAID (=COX-hämmare)

Definition av NSAID
Termen NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) har definierats på flera olika sätt i litteraturen och i läroböcker:

1. Alla substanser som minskar bildningen av prostaglandiner och liknande substanser från arakidonsyra, via hämning av en eller flera isoformer av enzymet cyklooxygenas (COX-hämmare).
2. Alla COX-hämmare förutom salicylater.
3. Alla COX-hämmare inkluderande natriumsalicylat, men exkluderande acetylsalicylsyra (non-aspirin NSAIDs).
4. Alla COX-hämmare förutom salicylater, plus glukosamin (ATC-klass M01A). (Glucosamin anses inte vara en COX-hämmare).
5. Alla COX-hämmare, samt paracetamol (Rang et al 2003). (Det finns ännu inget allmänt consensus angående den molekylära verkningsmekanismen för paracetamol).
6. Alla COX-hämmare, samt kolchicin, metotrexat, guld och andra långsamtverkande antireumatiska medel (Banner 1998).

I denna översikt kommer termen NSAID att användas enligt definition 1, det vill säga synonymt med COX-hämmare (oselektiva och selektiva). Paracetamol och glucosamin diskuteras separat.

NSAID (COX-hämmare) för behandling av artros

Flertalet NSAID är godkända för smärtlindring hos patienter med artros. Den kliniska effekten har vanligen utvärderats i placebokontrollerade studier av några veckors duration, och i jämförelser mot annan aktiv behandling under 12 veckor, eller längre tid. För värdering av riskerna med behandlingen har ett begränsat antal patienter tagit läkemedlet under 6-12 månader eller längre tid.

1. Jämförelser av effekten av olika COX-hämmare för behandling av knäartros

En Cochranestudie från 1996 gjordes i syfte att jämföra effekten av olika non-aspirin NSAIDs för behandling av knäartros (Watson et al. 2003). Sökningar gjordes i databaserna Medline och Embase för att finna randomiserade kontrollerade studier av 17 olika COX-hämmare som då var godkända i Storbritannien. Sökstrategin identifierade 1151 publikationer som granskades ytterligare. Efter sållning med hjälp av ett antal exklusions- och inklusionskriterier, inkluderades slutligen 16 artiklar i granskningen.

Studierna bedömdes ha relativt låg metodologisk kvalitet. En skattning gav medianvärdet 3 (av 8 möjliga).

För att bedöma om ekvivalenta doser jämfördes i studierna, beräknades dosen av varje enskild COX-hämmare i procent av den maximalt rekommenderade dagliga dosen (MDD). Endast i fem studier jämfördes ekvivalenta doser av COX-hämmare, i elva användes en högre dos av det studerade läkemedlet i jämförelse med referensen, och i tre studier användes en högre dosering av referensmedlet.

Symtomen utvärderades oftast som smärta på en 5-gradig skala (14 studier), och som patientens globala bedömning av tillståndet på en 5-gradig skala (11 studier). Endast i en studie användes WOMAC index som primärt effektmått. Den statistiska styrkan för att upptäcka en medelstor skillnad i global symtomskattning var åtminstone 90%, och för att upptäcka en medelstor skillnad i smärta var åtminstone 80%.

Endast i två studier sågs en statistiskt signifikant skillnad i global symtomskattning. I båda studierna användes högre doser av studieläkemedlet (etodolak) än av jämförelseläkemedlen.

Statistiskt signifikant skillnad i smärta sågs i två studier, och även i dessa användes högre doser av studieläkemedlet än av jämförelsen.

Bortfallsanalys gjordes för nio studier med etodolak som studieläkemedel, men inga signifikanta skillnader mot jämförelsemedlen kunde påvisas.

Granskarna konkluderade att det finns få randomiserade kontrollerade studier som jämför effekten av minst två olika COX-hämmare, och de flesta har betydande felaktigheter i studieupplägget. Det överensstämmer med andra forskares iakttagelser. Gøtzsche(1990) gjorde en systematisk analys av randomiserade, dubbelblinda studier som jämförde minst två COX-hämmare vid reumatoid artrit, och fann många felaktigheter i design och analys. Publicerade jämförande studier har oftast utfallit till den nyaste substansens fördel (Gøtzsche 1990, Rochon et al. 1994).

2. Jämförelser av COX-hämmare för behandling av höftartros

Towheed et al (2003) utförde en Cochraneanalys av COX-hämmare för behandling av artros i höften, i syfte att avgöra vilket läkemedel som var mest effektivt och vilken som gav mest biverkningar. Man sökte efter randomiserade kontrollerade studier i Cochranes Musculoskeletal Group's register, och i Medline till och med augusti 1994. Sökstrategin gav totalt 982 artiklar, men enbart 132 av dem rörde ickekirurgisk behandling. Enbart artiklar på engelska granskades vidare. Totalt 43 randomiserade kontrollerade studier redovisade reusltat spcifikt för höftartros, och de inkluderades i analysen. Studierna varade i genomsnitt 5,5 veckor, med en spridning från 1 dag till 20 veckor. Enbart 17 av studierna var användbara för en metaanalys med poolning av resultaten.

En kvalitetsbedömning av varje studie gav medianpoängen på 2 för design, och 4 (av maximum 8) för resultatanalys. Man noterade brist på standardisering av artrosdiagnosen, liksom brist på standardisering av effektvärderingen. WOMAC användes enbart i några få studier.

Flera COX-hämmare (etodolak, tenoxikam, ketoprofen) jämfördes med placebo. Som regel visade den globala bedömningen att COX-hämmare var bättre än placebo, och att smärtan minskade signifikant.

Direkta jämförelser (¨head-to-head¨) av två COX-hämmare, eller en COX-hämmare och ett analgetikum, visade inga statistiskt signifikanta skillnader i effekt på smärta, eller i den globala bedömningen, när statistiska standardmetoder användes. Granskarna fann emellertid att låga till medelhöga doser av ibuprofen (mindre än 1600 mg per dag) eller naproxen (mindre än 750 mg per dag) var mindre effektiva än andra COX-hämmare. När en annan teknik för bedömning av behandlingseffekt användes (Heller et al. 1985), fann granskarna att indometacin var effektivast i 5 av 7 jämförelser. Det är möjligt att ibuprofen och naproxen i högre doseringar skulle ha varit lika effektiva som jämförelsemedlen. Ingen formell test med avseende på publikationsbias utfördes.

I 9 av 29 jämförelser med avseende på skillnader i biverkningsfrekvens fann granskarna kliniska relevanta skillnader mellan de jämförda COX-hämmarna. I 7 av dessa 9 jämförelser var indometacin den mest biverkningsbelastade substansen.

Författarna till Cochraneanalysen konkluderade att det inte gick att fastställa någon rangordning mellan olika COX-hämmare med avseende på effekt och biverkningar vid behandling av höftartros.

3. Jämförelse av selektiva COX-2-hämmare ur coxibgruppen med oselektiva COX-hämmare.

I studier på upp till 12 veckor på cirka 4200 patienter med höft- eller knäartros var celecoxib 200-400 mg/dag bättre än placebo. Celecoxib var effektmässigt jämförbart med andra COX-hämmare, vilket främst bygger på jämförelser mot naproxen och diklofenak (Celebra monografi, Celebrex Label, Deeks et al. 2002).

I studier på omkring 3900 patienter med artros, var rofecoxib i doserna 12,5 och 25 mg per dag bättre än placebo, och effektmässigt likvärdigt med jämförda COX-hämmare (t ex ibuprofen). I dessa studier var rofecoxib 25 mg inte mer effektivt än rofecoxib 12,5 mg (Vioxx Monografi, Vioxx Label, Day et al. 2000, Truitt et al. 2001, Geba et al. 2002).

Det brittiska National Institute for Clinical Excellence (NICE) utvärderade den kliniska effekten av selektiva COX-2-hämmare (celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and etodolac) vid artros eller reumatoid artrit (2001). Man fann att medlen är effektivare än placebo, och effekter och biverkningar är likvärdiga med vad som ses med andra COX-hämmare. Liknande slutsatser gjordes i en Alert-rapport om coxiber från svenska SBU, men med reservation för osäkerhet avseende långtidseffekter, särskilt tromboemboliska biverkningar (SBU-Alert 2003).

Referenser

Översiktsartiklar/metaanalyser:

1. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software. (Date of most recent substantive amendment: 27 November 1996).

2. Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software. (Date of most recent substantive amendment: 30 August 1997).

3. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325: 619-623.

4. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance - No.27. National Institute for Clinical Excellence (NICE), July 2001 www.nice.org.uk

5. SBU-Alert. COX-2-hämmande läkemedel (coxiber). Statens beredning för medicinsk utvärdering. www.sbu.se (publicerad 2003-03-25)

Övriga referenser

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology, Fifth Edition. Churchill Livingstone 2003, ISBN 0443 071454.
2. Banner AS. Non-steroidal anti-flammatory therapy for bronchial asthma. Lancet 1998;351:5-7
3. Gøtzsche PC. Bias in double-blind trials (Thesis). Dan Med Bull 1990;37:329-336.
4. Heller CA, Ingelfinger JA, Goldman P. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and aspirin -- analyzing the scores. Pharmacotherapy 1985;5:30-38.
5. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, Chalmers TC.. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. Arch Int Med 1994;154:157-163.
6. Celebra, Läkemedelsmonografi, Information från Läkemedelsverket 2000;2:27-29 (även på www.mpa.se)
7. Celebrex, G.D.Searle & Co., revised label 6/7/02, http://www.fda.gov
8. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325: 619-623.
9. Vioxx, läkemedelsmonografi, Information från Läkemedelsverket 2000;1:53-55 (även på www.mpa.se).
10. Vioxx, Merck & Co, Inc., USA, revised label 4/11/02, www.fda.gov
11. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, Helgetveit KB, Kress B, Daniels B, Bolognese J, Krupa D, Seidenberg B, Ehrich E for the Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Arch Intern Med 2000; 160:1781-1787.
12. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger Jr WH, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q, Bolognese J, Ehrich E, for the Phase III Rofecoxib Geriatric Study Group. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. Aging Clin Esp Res 2001;13:112-121.
13. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ for the VACT Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. JAMA 2002;287:64-71.

Utvärtes medel

COX-hämmare

Ketoprofen gel och ibuprofen gel är godkända för behandling av smärtor av lätt till måttlig intensitet vid muskel- och ledskador, till exempel sportskador. Medlen används även en del vid kroniska värktilstånd, till exempel artros.

Det finns en systematisk översikt av COX-hämmare för utvärtes bruk (Moore et al.1998). I den sammanställs studier av flera olika COX-hämmare som kan ges som gel, kräm eller salva. Man fann totalt 37 rapporter om placebokontrollerade studier vid akuta smärttillstånd, och 13 studier av effekt vid långvariga smärttillstånd, till exempel artros. En analys av storleken av behandlingseffekten i studierna i förhållande till antalet ingående patienter talar för publikationsbias. Större studier uppvisade mindre behandlingseffekt än små studier.

Tolv av 13 studier vid långvarig smärta redovisade dikotoma resultat från 547 patienter med aktiv behandling och 550 med placebo. Behandlingstiden var 2-4 veckor. En metaanalys av dessa 12 studier visade genomgående bättre effekt med aktiv substans, och NNT för tilfredsställande effekt beräknades till 3,1 (95% konfidensintervall 2,7 till 3,8). I analysen

ingick en studie med ibuprofen och två studier med ketoprofen. Referenser till originalstudierna ges ej i meta-analysen (Moore et al 1998).

Vid sökning i PubMed påträffades en randomiserad studie där ketoprofen gel jämfördes med diklofenak gel hos 43 respektive 42 patienter med knäartros (Waikakul et al. 1997) Ingen placeboarm ingick i studien. Man fann ingen effektskillnad mellan de två behandlingarna.

Effekten av en ibuprofen kräm (5%) testades under sju dagar mot placebo på patienter med knäartros (Rovensky et al. 2001). Patienterna tog 10 cm av krämen (cirka 200 mg ibuprofen) tre gånger dagligen. Med ibuprofen fick 32 av 50 patienter smärtlindring, mot 15 av 50 i placebogruppen (p=0,000615).

Capsaicin

Capsaicin i kräm och som plåster är godkänt i Sverige för symtomatisk behandling av postherpetisk neuralgi respektive muskelsmärta.

I en metaanalys sammanfattades resultat från tre studier av capsaicin för smärtlindring vid artros (Zhang och Li Wan Po 1994). Capsaicin gavs som kräm 0,025% (två studier) eller 0,075% (en studie) fyra gånger dagligen under fyra veckor. Resultatmåttet var ledömhet, eller läkarens globala bedömning av smärtlindringen. Fler patienter svarade på behandling med capsaicin än med placebo (45% jämfört med 16%). NNT beräknades till 3,4 (2,6 – 4,8). I metaanalysen gjordes ingen värdering av effekt kontra biverkningar. Eftersom capsaicin ger påtaglig hudirritation är behandlingen svår att blinda. Vanligen hade man inte försökt finna en placebobehandling med liknande effekter.

En senare publicerad randomiserad, placebokontrollerad studie stöder uppfattningen att capsaicin 0,025% har viss smärtlindrande effekt vid artros (McCleane 2000). Resultaten indikerar att effekten kan förstärkas och biverkningarna minskas om capsaicin ges i kombination med glyceryltrinitrat (nitroglycerin) utvärtes.

Sammanfattning

COX-hämmare för utvärtes bruk kan ge symtomlindring vid artros. Slutsatsen stöds huvudsakligen på dokumentation för preparat som inte är godkända i Sverige och Norge. Effekten tycks inte ha studerats längre än 2-4 veckor. För ketoprofengeler är dokumentationen svag. För ibuprofen 5% kräm finns en randomiserad, placebokontrollerad studie som visar god effekt vid knäartros.

Capsaicin utvärtes kan lindra smärta vid artros, att döma av resultaten av fyra randomiserade, placebokontrollerade studier.

Referenser för utvärtes medel

Metaanalyser

1. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 1998;316:333-8.
2. WY Zhang, A Li Wan Po. The effectiveness of topically applied capsaicin. European Journal of Clinical Pharmacology 1994 46:517-22.

Originalstudier

1. Waikakul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. J Med Assoc Thai. 1997;80:593-7.
2. Rovensky J, Micekova D, Gubzova Z, Fimmers R, Lenhard G, Vogtle-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;27:209-21.
3. McCleane G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled study. Eur J Pain. 2000;4:355-60.

Glukosamin

Vid sökning i databasen PubMed identifierades flera systematiska granskningar av kliniska studier av glukosamin vid artros, med eller utan statistiska meta-analyser (Barclay et al. 1998, McAlindon et al 2000, Towheed et al. 2003, Richy et al 2003). Dessutom finns sammanställningar med värderingar från Läkemedelsverket (2002) och Senter för Medicinsk Metodeutvurdering (2003). Endast sådana sammanställningar som har publicerats år 2000 eller senare inkluderas här.

McAlindon et al. (2000) granskade behandling med glukosamin och kondroitin för höft- eller knäartros. De inkluderade 6 placebokontrollerade studier som testade glukosamin givet oralt eller parenteralt, men enbart studier på minst 4 veckor, och enbart om det tydligt framgick att studien var dubbelblind och randomiserad. Dessutom granskades 9 studier av kondroitinsulfat, med samma inklusionskriterier som för glukosamin. Analyserna gjordes huvudsakligen separat för respektive substans, men delvis aggregerat för båda.

Towheed et al. (2003) inkluderade 16 publicerade och opublicerade dubbelblinda, randomiserade studier av glukosamin mot placebo eller aktiv kontroll, som sammanlagt omfattade 992 patienter behandlade med glukosamin.

Richy et al. (2003) gjorde en metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier av oralt givet glukosamin eller kondroitinsulfat för höft- eller knäartros, med minsta behandlingsperiod på 4 veckor, och med utvärdering av effekt på symtom eller brosktjocklek. De fann med sin sökning 36 publikationer av intresse, men efter granskning inkluderades enbart 15 studier, varav 7 avseende glukosaminsulfat (1020 patienter) och 8 avseende kondroitinsulfat (755 patienter). I glukosamingruppen fanns fyra placebokontrollerade studier som publicerats efter det att McAlindon et al. (2000) och Towheed et al. (2003) gjorde sina litteratursökningar.

I samband med godkännandet av det första glukosaminpreparatet i Sverige gjorde Läkemedelsverket en sökning i Medline och identifierade 17 kliniska studier, varav 7 ansågs ha avgörande betydelse för beslutet. Dessa 7 studier omfattade totalt omkring 580 patienter med knäartros (Artrox monografi, 2002).

Norska Senter för Medicinsk Metodeutvurdering har nyligen presenterat en värdering av glukosamin och kondroitin vid behandling av artros (SMM 2003). Vid sökningen identiferades 26 relevanta studier. Efter kvalitetsgranskning inkluderades 6 studier på glukosamin. I en av dessa studier gavs glukosamin i kombination med kondroitin.

Dosering
I de flesta kliniska studier har man givit glukosamin i form av glukosaminsulfat 500 mg x 3, vilket motsvarar 400 mg x 3 av glukosamin som anses vara den aktiva formen. Glukosamin kan även ges i form av andra salter, till exempel glukosaminhydroklorid. Doserna kan jämföras direkt om de omräknas till fritt glukosamin.

Studiernas kvalitet
Towheed et al (2003) använde två skattningsskalor för bedömning av kvaliteten i 12 studier. De fann att vanliga svagheter var brist på standardisering av artrosdiagnosen, brist på information om randomiseringsproceduren, och brist på standardisering av värderingen av det kliniska utfallet. Emellertid är detta inte utmärkande för glukosamin. Samma svagheter är vanliga även i studier av andra farmakologiska behandlingar av artros. Studier publicerade under 1990-talet hade bättre kvalitetspoäng än äldre studier.

McAlindon et al (2000) gjorde också en kvalitetsbedömning och fann svagheter bland annat i redovisningen av hur behandlingen blindades, brist på användning av intention-to-treat-analyser, och att redovisning av behandlingsavbrott ofta saknades. En ¨funnel-plot¨ (”trätt-diagram”) av behandlingsresultatets storlek i förhållande till antalet ingående patienter indikerade ¨publication bias¨, det vill säga att små studier med litet eller negativt behandlingsresultat troligen aldrig har publicerats.

Även Richy et al (2003) utförde en ¨funnel plot¨ som talar för att små studier med liten eller ingen effekt aldrig har publicerats. De studier av glukosamin som inkluderats i granskningen hade genomgående förhållandevis hög kvalitet. Kvalitetspoängen var i medeltal 90%. Det kan jämföras med 68% för studierna med kondroitinsulfat ($p<0,02$ med Mann-Whitney U-test). Författarna konstaterar att även om det föreligger publikationsbias, så finns det tillräckligt med belägg för en positiv effekt av glukosamin (liksom kondroitinsulfat) jämfört med placebo (Richy et al. 2003).

Rapporten från SMM tog enbart med studier som innehöll följande information: hur randomisering gick till, metod för blindning (av patienten, behandlande läkare och utvärderande läkare), kriterier för inklusion och exklusion av patienter, kliniska och demografiska data, hur behandlingen var upplagd (inkluderande en observationsfas före behandlingen, uppgifter om användning av analgetika vid symtomgenombrott, samt behandlingsföljsamhet), statistisk styrka, uppföljningstid, och intention-to-treat-analys.

Behandlingseffekter
I alla fem här refererade översikter konkluderar författarna att glukosamin ger lätt till måttlig symtomlindring vid knäartros.

Towheed et al (2003) beräknade att den standardiserade medelskillnaden (SMD) i effekt på smärta jämfört med placebo var 1,40 (95% konfidensintervall: 0,65 till 2,14) baserat på 7 studier. Det anses vara en stor effekt (Anmärkning: noll betyder ingen skillnad). Vid jämförelse mellan glukosamin och placebo med avseende på Lequesne index i 3 studier var SMD 0,63 (95% konfidensintervall: -0,04 till 1,29) vilket är en måttlig effekt. Oddskvoten för att patienten skulle vara en ”responder” i Lequesne index var 2,04 (95% konfidensintervall: 1,38 till 3,02).

McAlindon et al (2000) fann att effekten var störst i studier av låg kvalitet. Den poolade effektstorleken för studier med kvalitetspoäng under medianvärdet var 0,7 (95% konfidensintervall: 0,4 till 1,0), och för studier med kvalitetspoäng över medianen var den poolade effektstorleken 0,3 (95% konfidensintervall: 0,1 till 0,5). Det motsvarar måttlig effekt.

Däremot visade små studier inte mycket större effekt än stora studier (poolad effektstorlek 0,5 respektive 0,4).

Richy et al (2003) noterade att det tar minst 2 veckor innan symtomlindringen blir märkbar. NNT (Number Needed to Treat) för att få en "responder" på behandling med glukosamin eller kondroitinsulfat beräknades till 4,9.

Det finns inga belägg för att behovet av annan behandling minskar. I studier som redovisar användning av analgetika vid smärtgenombrott fann man inga skillnader mellan behandlingsgruppen och placebogruppen. Observera att behovet av extra smärtlindring i allmänhet var lågt, även i placebogrupperna (se t ex Reginster et al. 2001 och Pavelka et al. 2002).

I två långtidsstudier rapporterades mindre grad av minskning av mediala ledspringan hos patienter med knäartros som tog glukosaminsulfat 1500 mg, en gång per dag under 3 år, än hos patienter som fick placebo under lika lång tid (Reginster et al 2001, Pavelka et al 2002). Ledspringan mättes med röntgen under belastning, före behandling, samt efter 1 år och 3 år. I Pavelkas studie gjordes även en mätning efter 2 år. Det är inte klart vad detta utfall betyder för behovet av annan farmakologisk eller kirurgisk behandling av artrossjukdomen.

Jämförelser med annan symtomlindrande behandling

I fem studier jämfördes glukosamin med en COX-hämmare. Towheed et al (2003) rapporterade att SMD för smärta i tre studier (Vaz 1982, Qiu 1998, Bourgeois et al 1999) var 0,86 (95% konfidensintervall: 0,58 till 1,14). Poolat SMD för förändring i Lequesne index i två studier (Müller-Fassbender 1994, Bourgeois 1999) var 0,32 (05% konfidensintervall: -0,28 till 0,92). Thie et al (2001) jämförde glukosaminsulfat 500 mg x 3 med ibuprofen 400 mg x 3 för behandling av artros i temperomandibularleden, och rapporterade att det var ingen skillnad i antalet patienter som svarade på behandlingen.

Det tycks inte finnas några studier som jämför glukosamin med paracetamol.

Tabell 1: Studier av glukosamin som ingått i systematiska sammanställningar av randomiserade kontrollerade studier (RKS)

Källa	Towheed (Cochrane) 1999	McAlindon, 2000	Läkemedelsverkets monografi om Artrox (November 2002)	Richy 2003	Senter for Medicinsk Metodeutvurdering (SMM) 2003
Antal studier funna/inkluderade	Fann 16 RKS, inkluderade 12.	Fann 15 RKS med glukosamin eller kondroitin-sulfat (varav 6 med glukosamin)	Fann 17 RKS, varav 7 ansågs vara pivotala	Fann 36 placebo-kontrollerade RKS med oralt givet glukosamin eller kondroitinsulfat. Inkluderade 15, varav 7 med glukosamin.	Fann sammanlagt 26 relevanta studier med glukosamin, kondroitinsulfat eller kombination. Inkluderade 7 studier med glukosamin eller kombinationen.
Crolle 1980	X				
Drovanti 1980	X				
Pujalte 1980	X	X		X	
D'Ambrosio 1981	X				
Vajaradul 1981	X	X			
Vaz 1982	X				
Muller-Fassbender 1994	X		X		X
Noack 1994	X	X	X	X	X
Reichelt 1994	X	X			
Rovati 1997		X		X	
Qiu 1998	X		X		
Bourgeois 1999	X				
Houpt 1999	X	X	X		X
Das 2000 (glucosamine, chondroitine sulfate and manganese ascorbate)					X
Reginster 2001			X	X	X
Thie 2001			X		
Hughes 2002			X	X	
Rindone 2000				X	X
Pavelka 2002				X	X

Tabell: Sammanfattning av originalstudier av glukosamin vid artros.

	Glucosamin (oftast som glukosamin-sulfat 1500 mg/dag) versus	Led med artros	Viktigaste effektmått	Behand-lingstid v=veckor m=månader	Resultat
Crolle 1980	Placebo	NS	Pain	3 v	G>P
Drovanti 1980	Placebo	Multipla	Pain	4 v	G>P
Pujalte 1980	Placebo	Knä	Pain	8 v	G>P
D'Ambrosio 1981	Placebo	NS	Pain	3 v	G>P
Vajaradul 1981 *	Placebo	Knä	Pain	5 v	G>P
Vaz 1982	Ibuprofen 400 mg x3	Knä	Pain	8 v	Ingen skillnad.
Muller-Fassbender 1994	Ibuprofen 400 mg x3	Knä	Lequesne Index (¨Rescue¨ medicinering ej tillåten)	4 v	Ingen skillnad.
Noack 1994	Placebo	Knä	Lequesne Index (¨Rescue¨ medicinering ej tillåten)	4 v	G>P
Reichelt 1994 **	Placebo	Knä	Lequesne Index	6 v	G>P
Qiu 1998	Ibuprofen 400 mg x3	Knä	Symtom	4 v	Ingen skillnad.
Rovati 1997 Abstract	Placebo	Knä	Lequesne Index	>4 v	G>P
Bourgeois 1999	Piroxicam 20 mg/dag	Knä	Lequesne Index	12 v	G>P
Houpt 1999	Placebo	Knä	WOMAC (¨Rescue¨ medicinering: paracetamol)	8 v	Ingen skillnad. (Ingen skillnad i användning av ¨rescue¨ medicinering)
Das 2000 (GlukosaminHCl 2000 mg + kondroitinsulfat 1600 mg + manganaskorbat 304 mg) per dag	Placebo	Knä	Lequesne Index WOMAC	6 m	Lequesne Index bättre i behandlingsgruppen efter 4 och 6 månader. Ingen statistiskt signfikant skillnad i WOMAC.
Reginster 2001	Placebo	Knä	Progress enligt röntgen, och WOMAC. (¨Rescue¨ - medicinering)	3 år	G>P. Skillnad mellan grupperna 1. i ledspringa 0.24 mm 2. i procentuell förändring av WOMAC 21,6% (ITT) (Lågt behov av ¨rescue¨ i båda grupperna, n.s.)
Thie 2001	Ibuprofen 400 mg x3	Käkled	Brief Pain Inventory	3 m	Ingen skillnad mellan G och ibuprofen i antal patienter som bedömdes ha effekt av behandlingen.
Hughes 2002 (Utsättningsstudie)	Placebo	Knä	WOMAC McGill smärtskattning (Fortsatt	6 m	Ingen skillnad i WOMAC och McGill. (Ingen skillnad i

			användning av NSAID tillåten. Kompletterande ¨rescue¨-medicinering registrerades)		användning av ¨rescue¨-medicinering) Ingen minskning av NSAID-användning i någon grupp.
Rindone 2000	Placebo	Knä	Smärta	2 m	Ingen skillnad.
Pavelka 2002	Placebo	Knä	Progress enligt röntgen. Lequesne Index WOMAC Index (¨Rescue¨ medicinering = paracetamol)	3 år	G>P. Skillnad mellan grupperna 1. i ledspringa 0.23 mm, 2. i Lequesne index 0.91, 3. i WOMAC index 3.1. (Omkring 30-40% tog paracetamol, i medeltal en gång var tredje dag; n.s.)

* givet intraartikulärt **givet intramuskulärt

Referenser till glukosamin

Översiktsartiklar/Meta-analyser

1. Barclay TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. Ann Pharmacotherapy 1998;32:574-603.
2. Towheed TE; Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software. (Date of most recent substantive update: 8 December 1999).
3. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469-1475.
4. Läkemedelsmonografi Artrox (glukosamin). Information från Läkemedelsverket 2002;13(6) ISSN 1101-7104. Även www.mpa.se (publication date 8 October 2002).
5. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. Arch Intern Med 2003;163:1514-1522.
6. Senter for Medicinsk Metodeutvurdering. Glukosamin og kondroitin ved artrose. Metodevarsling nr. 2 september 2003. www.oslo.sintef.no/smm/index.html

Originalstudier:

1. Crolle G, D'Este E. Glucosamine sulphate for the management of arthrosis: a controlled clinical investigation. Curr Med Res Opin 1980;7:104-109.
2. Drovanti A, Bignamini AA, Rovati L. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthrosis: A placebo-controlled double-blind investigation. Clin Ther 1980;3:260-272.
3. Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidez FR. Double-blind clinical trial evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthrosis. Curr Med Res Opin 1980;7:110-114.
4. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. Pharmatherapeutica 1981;2:504-508.
5. Vajaradul Y. Double-blind clinical evaluation of intra-articular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. Clin Ther 1981;3:336-343.
6. Vaz AL. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. Current Medical Research and Opinion 1982;3:145-49.
7. Müller-Fassbender H, Bach GL,. Haase W, Rovati L, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1994;2:61-69.
8. Noack W, Fischer M, Forster K, Rovati L, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthrosis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1994;2:51-59.
9. Reichelt A, Forster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arzneimittelforschung/Drug Res 1994;44:75-80.
10. Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. Arzneimittelforschung/Drug Research 1998;48:469-474.

11. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. Osteoarthritis Cartilage 1997;5(suppl A):72.
12. Bourgeois P, Giacovelli G, Rovati L, Menkes C. Symptom modification by glucosamine sulfate in knee osteoarthritis: a randomized placebo and reference controlled double blind clinical trial. Unpublished manuscript 1999.
13. Houpt J, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain os osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1999;26:2423-2430.
14. Das A, Jr., Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:343-350.
15. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251-56.
16. Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. J Rheumatol 2001;28:1347-1355.
17. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatology 2002;41:279-284.
18. Rindone JP, Hiller D, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. West J Med 2000;172:91-94.
19. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arch Intern Med 2002;162:2113-2123.