

Gelijktijdige intra-articulaire toediening van lidocaïne en triamcinolonacetonide vergeleken met alleen triamcinolonacetonide bij patiënten met artritis

V.W. Hondebrink ^{a*}, J.W. Popma ^b, P. Brummelhuis-Visser ^b, K.L.L. Movig ^c, C.J. Haagsma ^d en M.A.F.J. van de Laar ^e

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^b Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^c Ziekenhuisapotheker, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^d Reumatoloog-klinisch farmacoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^e Reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede; Universiteit Twente, Enschede.

* Correspondentie: v.hondebrink@zgt.nl.

KERNPUNTEN

- Bij de intra-articulaire toepassing van glucocorticoïden wordt in de praktijk vaak gelijktijdig lidocaïne toegediend. Uit de literatuur is echter niet op te maken of dit de behandeling beïnvloedt.
- De afname van pijn twee weken na de behandeling komt in dit onderzoek overeen met het beschreven effect in de literatuur.
- Er is geen verschil in respons aangetoond tussen de intra-articulaire toediening van triamcinolonacetonide met of zonder lidocaïne.

Inleiding

Artritis is een verzamelnaam voor aandoeningen waarbij een of meer gewrichten zijn aangedaan door een ontstekingsproces. Een bij artritis gebruikelijke behandeling is de intra-articulaire toepassing van glucocorticoïden zoals triamcinolonacetonide [1, 2]. Triamcinolonacetonide wordt in kristallijne vorm geïnjecteerd in het gewricht. Mate en duur van de respons op deze behandeling zijn wisselend en moeilijk voorspelbaar [2, 3]. In de dagelijkse praktijk wordt vaak gelijktijdig lidocaïne toegediend [Popma JW e.a., ongepubliceerde waarnemingen]. De richtlijnen geven uiteenlopende adviezen over deze combinatie [1, 4]. Er is geen onderzoek bekend waarin de effectiviteit van injecties met alleen een corticosteroïde vergeleken wordt met die van een combinatie van een corticosteroïde en een lokaal anaestheticum. De doelstelling van dit onderzoek was de vraag te beantwoorden of mate en duur van de respons op een intra-articulaire behandeling met triamcinolonacetonide bij patiënten met artritis wordt beïnvloed door het toevoegen van lidocaïne.

Methoden

Het betrof een retrospectief observationeel cohortonderzoek, waarbij gebruik is gemaakt van klinische gegevens uit een eerder onderzoek [5]. Het onderzoek was niet WMO-plichtig.

ABSTRACT

Simultaneous intra-articular injection of lidocaine and triamcinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide alone in arthritis patients

OBJECTIVE

To investigate whether the degree and the duration of the response to an intra-articular treatment with triamcinolone acetonide in patients with arthritis is influenced by the addition of lidocaine.

DESIGN

Retrospective observational cohort study.

METHODS

The study population consisted of intramural and extramural patients from the rheumatology outpatient clinic of the Medical Spectrum Twente. All participants were treated with intra-articular triamcinolone acetonide and were divided into two groups based on simultaneous use of lidocaine during injection or not. The degree of pain was recorded the week before, and two weeks after treatment on a 100 mm visual analogue scale for pain intensity (VAS-PI). As a measure of the duration of treatment effect the time to re-treatment was recorded.

RESULTS

The 110 patients treated with triamcinolone acetonide and lidocaine, have shown a mean reduction in pain of 32 ± 28 mm VAS-PI, versus 22 ± 25 mm VAS-PI for the 43 patients with triamcinolone acetonide alone. This difference of 31% compared to the combination therapy was not statistically significant ($P = 0.31$). The number of patients who did not receive a second injection, was 62 (50%) for the combination group and 20 (44%) for the triamcinolone acetonide group. Time to re-treatment was not significantly different in the first two years ($P = 0.18$) or in the period after two years ($P = 0.35$).

CONCLUSION

Intra-articular administration of triamcinolone acetonide in combination with lidocaine gives a similar response compared to treatment with triamcinolone acetonide alone.

Hondebrink VW, Popma JW, Brummelhuis-Visser P, Movig KLL, Haagsma CJ, van de Laar MAFJ. Gelijktijdige intra-articulaire toediening van lidocaïne en triamcinolonacetonide vergeleken met alleen triamcinolonacetonide bij patiënten met artritis. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1307.

Patiënten

De onderzoekspopulatie bestond uit intra- en extramurale patiënten van de polikliniek Reumatologie van het Medisch Spectrum Twente, die in de periode mei tot en met december 2004 in onder-

TABEL 1
Patiëntkenmerken

	Cohort (met lidocaïne)	Referentie (zonder lidocaïne)	Vershil tussen groepen (P)	Correlatie met Δ VAS-PI (P)
Primair eindpunt				
N	110	43		
Leeftijd (jaren)	59,1 ± 13,0	60,8 ± 17,2	0,51*	
Geslacht (m/v; %)	30/70	30/70	0,98†	
Indicatie (%)			0,11‡	0,59‡
• reumatoïde artritis	38	28		
• osteoartritis	18	14		
• artritis psoriatica	9	7		
• tendinitis/bursitis	11	5		
• overig	24	47		
Gemiddelde ziekteduur (jaren)	7,5 ± 9,2	7,0 ± 11	0,14§	0,25
Secundair eindpunt				
N	123	45		
Leeftijd (jaren)	60,0 ± 13,7	59,8 ± 16,7	0,92*	
Geslacht (m/v; %)	30/70	29/71	0,88†	
Indicatie (%)			0,14‡	0,58¶
• reumatoïde artritis	39	29		
• osteoartritis	19	16		
• artritis psoriatica	8	7		
• tendinitis/bursitis	11	4		
• overig	24	44		
Gemiddelde ziekteduur (jaren)	7,6 ± 8,9	7,6 ± 11,5	0,24§	

VAS-PI: *visual analogue scale for pain intensity*.
 * Two-sample t-toets.
 † Chikwadraattoets.
 ‡ Analysis of variance.
 § Mann-Whitney-U-toets.
 || Spearman's correlatietoets.
 ¶ Mantel-Cox-regressieanalyse.

zoekverband werden behandeld met intra-articulair triamcinolonacetonide (Kenacort) voor de indicatie artritis. Exclusie vond plaats op basis van het ontbreken van de benodigde informatie en een leeftijd jonger dan 18 jaar op het moment van de behandeling. Als cohort werd de groep patiënten genomen die was behandeld met intra-articulair triamcinolonacetonide en lidocaïne. De referentiecohort was de groep patiënten die werd behandeld met intra-articulair triamcinolonacetonide zonder dat daarbij een lokaal anaestheticum werd toegepast. De gebruikte doseringen triamcinolonacetonide waren voornamelijk afhankelijk van het behandelde gewricht en varieerden tussen 5 en 80 mg.

Klinische parameters

Het gemiddelde niveau van gelokaliseerde pijn in de week voor de intra-articulaire injectie was, voorafgaand aan de injectie, vastgelegd met een 100 mm *visual analogue scale for pain intensity*

(VAS-PI). Twee weken na de intra-articulaire injectie triamcinolonacetonide werd middels een vervolgvragenlijst opnieuw de VAS-PI-score vastgesteld.

Overige klinische informatie die niet in de klinische onderzoeksgegevens was opgenomen, zoals de toepassing van lokale anaesthetica en de tijd tot herbehandeling, is door dossieronderzoek verkregen.

In dit onderzoek werd een klinisch relevant verschil in primair eindpunt gedefinieerd als een verschil van 55% in gemiddelde VAS-PI-score tussen beide groepen twee weken na behandeling (Δ VAS-PI) [5].

Als secundair eindpunt is de tijd tot herbehandeling onderzocht; daartoe zijn de patiënten gevolgd van het moment van inclusie tot mei 2011. Voor het aantonen van het door ons klinisch relevant geachte verschil dienden per groep 32 patiënten te worden geïnccludeerd, uitgaande van een gemiddelde afname in VAS-PI-score

TABEL 2
Onderzoeksresultaten

	Cohort (met lidocaïne)	Referentie (zonder lidocaïne)	Vershil tussen groepen (P)
Primair eindpunt			
N	110	43	
Gemiddelde pijn op t = 0 (mm VAS-PI)	60 ± 25	52 ± 24	0,061*
Gemiddelde pijn op t = 2 weken (mm VAS-PI)	28 ± 24	30 ± 23	0,66†
Vershil in pijn tussen t = 0 en t = 2 weken (mm VAS-PI)	32 ± 28	22 ± 25	0,31‡
Secundair eindpunt			
N	123	45	
Vershil in pijn tussen t = 0 en t = 2 weken in groep niet herbehandelde patiënten (mm VAS-PI)	27 ± 29	21 ± 27	0,50*
Patiënten die ten tijde van het onderzoek niet zijn herbehandeld	62 (50%)	20 (44%)	

VAS-PI: *visual analogue scale for pain intensity*.

* *Two-sample t-toets*.

† *Mann-Whitney-U-toets*.

‡ *Analysis of variance*.

van 16 mm (55% van 29 mm), met standaarddeviatie 23 mm, alfa 0,05 en power 0,8.

Statistische analyse

De statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS 15.0. De cohort- en de referentiegroep zijn vergeleken op de patiëntkenmerken. P-waarden <0,05 werden beoordeeld als statistisch significant. Voor verschil in patiëntkarakteristieken met $P < 0,15$ werd getoetst op correlatie met de primaire uitkomst. De gegevens werden beoordeeld op een normale verdeling. De continue patiëntkenmerken leeftijd en gemiddelde pijn op t = 0 bleken normaal verdeeld. Hiervoor werd een *two-sample t-toets* toegepast. De gemiddelde ziekte duur bleek niet normaal verdeeld; hiervoor werd de Mann-Whitney-U-toets gebruikt. Voor de categoriale kenmerken geslacht en indicatie werd een chikwa-draattoets uitgevoerd. Voor het patiëntkenmerk indicatie is toetsing op correlatie met het primaire eindpunt uitgevoerd middels *analysis of variance* (ANOVA). Correlatie tussen het primaire eindpunt en de gemiddelde ziekte duur is geanalyseerd met Spearman's correlatietoets. Het secundaire eindpunt is grafisch beoordeeld met behulp van een Kaplan-Meier-curve en de resultaten werden geanalyseerd middels Mantel-Cox-regressie-analyse.

Resultaten

Aan de hand van onderzoeksgegevens van 200 patiënten werden 168 patiënten geïncludeerd in dit onderzoek. Voor het primaire eindpunt waren de gegevens van 153 patiënten bruikbaar. Exclusie vond plaats op basis van het ontbreken van de status op locatie (n = 14), het ontbreken van benodigde informatie omtrent de injectie (n = 18) of een incomplete *follow-up* na twee weken

(n = 15). De gegevens van deze laatste patiënten konden wel worden gebruikt voor het secundaire eindpunt, wat het verschil in inclusie verklaart.

In tabel 1 zijn de patiëntkenmerken weergegeven. Bij geen van deze karakteristieken traden significante verschillen op. Voor de patiëntkenmerken indicatie en gemiddelde ziekte duur, met een P-waarde tussen 0,05 en 0,15, bleek geen correlatie te bestaan met het primaire of het secundaire eindpunt.

In tabel 2 zijn de onderzoeksresultaten weergegeven. Beide groepen laten twee weken na behandeling een duidelijke afname in pijnbeleving zien. De patiënten die ook zijn behandeld met lidocaïne, hebben een gemiddelde afname in pijn van 32 ± 28 mm VAS-PI versus 22 ± 25 mm VAS-PI voor de groep zonder lidocaïne. Dit verschil van 31% ten opzichte van de combinatietherapie is niet statistisch significant ($P = 0,31$).

De gemiddelde pijn vóór de behandeling in de combinatiegroep is met 60 ± 25 mm VAS-PI niet significant groter dan in de triamcinolonogroep (52 ± 24 mm VAS-PI; $P = 0,061$). Voor het verschil in pijn op t = 0 is gecorrigeerd ($P < 0,15$) door dit als covariabele mee te nemen bij de toetsing op verschil in pijn na twee weken. Van enig verschil in pijn is na twee weken geen sprake meer, met 28 ± 24 mm VAS-PI in de cohortgroep en 30 ± 23 mm VAS-PI in de referentiegroep ($P = 0,66$).

Het aantal patiënten dat ten tijde van het onderzoek niet is herbehandeld, bedraagt 62 (50%) voor de combinatiegroep en 20 (44%) voor de triamcinolonogroep. Er is geen verschil in Δ VAS-PI aangetoond tussen de patiënten die niet herbehandeld worden ($P = 0,50$). De niet herbehandelde patiënten zijn meegenomen in de vervolganalyse door de tijd tot de einddatum van de gegevens-inclusie weer te geven.

De groep die is behandeld met additioneel lidocaïne, lijkt in de

periode van de eerste twee jaar sneller te worden herbehandeld dan de referentiegroep. Na twee jaar lijkt dit beeld omgekeerd. De resultaten waren noch in de eerste twee jaar ($P = 0,18$) noch in de periode na twee jaar statistisch significant verschillend ($P = 0,35$).

Beschouwing

Uit dit onderzoek blijkt dat de groep die intra-articulair is behandeld met triamcinolonacetonide en lidocaïne, twee weken na de behandeling een respons had die vergelijkbaar is met die van de groep met alleen triamcinolonacetonide-injecties. Een verschil tussen beide groepen in tijdsduur tot herbehandeling is niet aangetoond.

De afname in VAS-PI-score twee weken na behandeling komt overeen met het beschreven effect van intra-articulair toegediende glucocorticoïden bij patiënten met osteoarthritis [2], al is het gevonden effect is niet zo duidelijk omschreven voor de indicatie artritis [3].

Er leek, ondanks de grote spreiding, initieel een trend aanwezig te zijn van 31% in het voordeel van de combinatiegroep ($P = 0,053$). Wanneer wordt gecorrigeerd voor het aanvangsverschil ($P < 0,15$) in pijn vóór behandeling, wordt deze trend ontkracht.

De grote spreiding in resultaten, zoals gevonden binnen ons onderzoek, is ook in eerdere onderzoeken beschreven [2]. De verklaring hiervoor ligt gedeeltelijk in de onderzoeksopzet en gedeeltelijk in praktische beperkingen. De resultaten in de literatuur zijn niet verkregen uit homogene onderzoeksgroepen. De behandelde gewrichten verschillen, evenals de gebruikte corticosteroïden, de toepassing van lokale anaesthetica, de dosering, de indicatie en de comedatie. De ziekteactiviteit van dit soort ontstekingsprocessen laat karakteristiek grote inter- en intra-individuele variaties zien die de resultaten beïnvloeden.

Binnen dit onderzoek zijn de variaties in gebruikt corticosteroïde, lokaal anaestheticum en indicatie geëlimineerd. Het bleek niet mogelijk te corrigeren voor de gebruikte comedatie. Dit is een rechtstreeks gevolg van de plaatsbepaling van de behandeling. De database liet correctie op gebruikte dosering en behandeld gewricht niet toe, omdat dan het benodigde aantal patiënten niet kon worden behaald.

Een verklaring voor een verschil in respons tussen aan- en afwezigheid van lidocaïne is in de literatuur niet beschreven. Het is niet aannemelijk dat een verschil in respons kan worden verklaard door het directe effect van lidocaïne. Lidocaïne is een middellang werkend anaestheticum van het amidetype. De opgegeven werkingsduur is afhankelijk van dosis en plaats van toediening maar ligt in de orde van uren [6].

In aanvullend laboratoriumonderzoek is gekeken naar het indirecte effect van lidocaïne op de kristalstructuur en de oplosbaarheid van de suspensie triamcinolonacetonide, waarmee een eventueel verschil kan worden verklaard [7, 8]. In de uitgevoerde experimenten zijn geen verschillen waargenomen in de kristalstructuur en de oplosbaarheid bij aan- of afwezigheid van lidocaïne (niet gepubliceerde gegevens).

respons geeft als wanneer triamcinolonacetonide wordt toegediend zonder lidocaïne.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van V.W. Hondebrink.

Met dank aan prof. dr. J. van der Palen, klinisch epidemioloog, voor zijn kritische inbreng bij de voorbereiding en hulp bij de statistische analyses ten behoeve van dit onderzoek.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- 1 Janssens HJEM, Lagro HAHM, van Peet PG, et al. NHG-Standaard Artritis. Huisarts Wet. 2009;52(9):439-53.
- 2 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 apr 19;(2):CD005328.
- 3 Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 jan 25;(1):CD002824.
- 4 Assendelft WJJ, Smidt N, Verdaasdonk AL, Dingjan R, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Epicondylitis. Eerste herziening. Huisarts Wet 2009;52(3):140-5.
- 5 ten Klooster PM, Drossaers-Bakker KW, Taal E, van de Laar MA. Patient-perceived satisfactory improvement (PPSI): interpreting meaningful change in pain from the patient's perspective. Pain. 2006 mrt;121(1-2):151-7.
- 6 Anaesthetica en spierrelaxantia > Lokale anaesthetica > Achtergrondinformatie. In: Brouwers JRB, red. Farmacotherapeutisch Kompas 2011. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2011. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd 2011 jun.
- 7 Derendorf H, Möllmann H, Grüner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. Clin Pharmacol Ther. 1986 mrt;39(3):313-7.
- 8 Windbergs M, Jurna M, Offerhaus HL, Herek JL, Kleinebudde P, Strachan CJ. Chemical imaging of oral solid dosage forms and changes upon dissolution using coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. Anal Chem. 2009 mrt 15;81(6):2085-91.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat intra-articulaire toediening van triamcinolonacetonide met lidocaïne, een vergelijkbare