

Klinisch en anatomisch nut van trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon voor gonartrose?

Referentie

McAlindon T, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1967-75. DOI: 10.1001/jama.2017.5283

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professor
émérite de Chirurgie Orthopédique, UCL

Klinische vraag

Hebben trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar een gunstig effect op kniepijn en op de anatomische evolutie van het kraakbeen bij patiënten met symptomatische gonartrose?

Achtergrond

Gonartrose komt frequent voor bij 45-plussers. In de pathogenese van artrose is er behalve de mechanische factoren ook een inflammatoire component die zich manifesteert in synovitis en gewrichtszwelling. Door hun anti-inflammatoir effect worden intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties toegepast om de inflammatoire component van de aandoening te behandelen. Op die manier zouden corticosteroïdinfiltaties niet alleen symptomatisch werken maar zouden ze ook een beschermend effect hebben op het kraakbeen (1). Deze hypothese wordt afgezwakt door het anti-anabolische effect van lokale corticosteroïden op gezond kraakbeen (2). De hier besproken studie wil het effect evalueren van intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties op kniepijn en op de evolutie van het kraakbeen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen ouder dan 45 jaar; met gonartrose op basis van de criteria van het American College of Rheumatology; Kellgren-Lawrence-stadia 2 of 3 (3) voor radiografische ernst; pijn in de knie ≥ 2 maar ≤ 8 op de subschaal voor pijn van de WOMAC-vragenlijst (score van 0 tot 12) (4); ultrasonografisch bewijs van synovitis of zwelling in de knie; bereidheid van de deelnemers om te stoppen met pijnmedicatie in de 48 uur vóór iedere evaluatie
- exclusiecriteria: patiënten met andere inflammatoire pathologie, voorgeschiedenis van septische artritis of osteonecrose; chronische of recente behandeling met orale corticosteroïden, doxycycline, indometacine, glucosamine of chondroïtine; intra-articulaire infiltraties met corticosteroïden of hyaluronzuur in de 3 maanden vóór de studie-aanvang; patiënten met onvoldoende gecontroleerde diabetes, HIV-infectie of hypertensie; patiënten met contra-indicatie voor NMR-scan (nucleaire magnetische resonantiescan)
- randomisatie van 140 volwassenen op 445 gescreende personen; gemiddelde leeftijd van 58 jaar (SD 8); 54% vrouwen; gerekruteerd in ziekenhuizen en via lokale advertenties.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde RCT met **stratificatie** volgens de medische beeldvorming
- interventie (n=70): echogeleide intra-articulaire infiltraties met 40 mg triamcinolon om de 3 maanden gedurende 2 jaar; voorafgegaan door aspiratie van ≤ 10 ml synoviaal vocht
- controle (n=70): injectie met 1 ml zoutoplossing 0,9% om de 3 maanden gedurende 2 jaar

- evaluatie op basis van een 3-maandelijke klinische vragenlijst (WOMAC: evaluatie van het stappen), een klinisch onderzoek van de knie en een NMR van het kraakbeen van de knie om de 12 maanden
- studieduur: 2 jaar.

Uitkomstmeting

- elementen van de primaire uitkomstmaten: verandering in kraakbeenvolume, kniepijn en functioneren van de knie
- secundaire uitkomstmaten: alle andere eindpunten waren secundaire uitkomstmaten met een verkennend karakter; ongewenste effecten; hypertensie
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 11 patiënten in de interventiegroep en 10 patiënten in de controlegroep
- finale evaluatie van 59 patiënten in de interventiegroep en 60 patiënten in de controlegroep
- primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen in kniepijn en kniefunctie: gemiddeld verschil tussen de onderzoeksgroepen van -0,64 (95% BI van -1,6 tot 0,29; $p=0,17$)
 - evolutie van de dikte van het kraakbeen: meer kraakbeenverlies in de triamcinolongroep (-0,21 mm) dan in de controlegroep (-0,10 mm): verschil van -0,11 mm (95% BI van -0,20 tot -0,03 mm; $p=0,01$); het verschil is gering maar statistisch significant
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen in erosie van het kraakbeen, letsels van de weke delen, aspecten van de trabeculae of effusievolume; meer oppervlakkige fibrillatie van het gewrichtskraakbeen in de controlegroep
- geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten, maar meer mineure ongewenste effecten (milde cellulitis, pijn op de injectieplaats) in de controlegroep (63 versus 52 in de triamcinolongroep); 5 ongewenste effecten in de interventiegroep en 3 in de controlegroep waren toe te schrijven aan de behandeling
- geen verschil in eerste diagnose van hypertensie of verergering van bestaande hypertensie tussen beide onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met gonartrose, trimestriële intra-articulaire infiltraties gedurende 2 jaar met triamcinolon leiden tot meer kraakbeenverlies dan intra-articulaire injecties met een zoutoplossing en geen significant verschil geven in kniepijn. Deze bevindingen onderbouwen de behandeling met intra-articulair triamcinolon niet voor patiënten met symptomatische gonartrose.

Financiering van de studie

National Institute for Arthritis and Musculoskeletal Disorders and Skin Diseases; National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Opmerkingen over de geneesmiddeleninterventie

Voor de behandeling van gonartrose zijn trimestriële infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar niet gebruikelijk in de klinische praktijk. Deze behandeling is voorbehouden voor de inflammatoire fase van de aandoening, namelijk voor de behandeling van hinderlijke en pijnlijke hydrops articularis die zich incidenteel voordoet in het verloop van de aandoening. In België worden hiervoor

methylprednisolonacetaat (Depo-Medrol®) en triamcinolon (Albicort®, Kenacort A®) gebruikt. De dosering van methylprednisolonacetaat is 40 mg per flacon en van triamcinolon 50 mg per flacon van 5 ml wat overeenkomt met 10 mg/ml. In de hier besproken studie dienden de onderzoekers triamcinolon toe aan een hoger geconcentreerde dosis van 40 mg/ml. Deze concentratie is niet beschikbaar in België en wordt dan ook niet toegepast. De interventie in deze studie sluit dus niet onmiddellijk aan bij de gangbare klinische praktijk in België.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op correct beschreven hypothesen, zowel op het fysiopathologische als op het klinische vlak. De in- en exclusiecriteria zijn consistent en de uitkomstmaten relevant voor de vooropgestelde hypothesen. De klinische en anatomische evolutie is geëvalueerd op basis van eerder gevalideerde meetinstrumenten. De WOMAC-vragenlijst is goed bekend (4).

Voor de evaluatie van het kraakbeenvolume op basis van NMR gebruikten de auteurs de methode die gepubliceerd en gevalideerd is door Zhang et al. in 2014 (5) en in 2015 (6).

Raynaud et al. hadden in 2003 aangetoond dat het mogelijk is om op basis van NMR het kraakbeenvolume te meten bij gonartrose (7).

Een studieduur van 2 jaar lijkt logisch voor een chronische aandoening, ook al zou men kunnen hopen op een langere onderzoeksduur. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention-to-treat-principe en ze beschrijven hun resultaten op een duidelijke manier. De besluiten zijn geformuleerd in functie van de doelstelling van het onderzoek en komen overeen met de resultaten die de auteurs vaststelden.

Interpretatie van de resultaten

Het uitgangspunt van dit onderzoek is gebaseerd op de paradox van de rol van inflammatie in de pathogenese van gonartrose, een aandoening met in hoofdzaak een mechanische oorzaak. De veronderstelling is dat de inflammatie die veroorzaakt wordt door los weefselmateriaal in het gewricht, de afbraak van kraakbeen versnelt. Dit chondrolytische effect zou tegengegaan kunnen worden door toediening van corticosteroïden. Met andere woorden, kan de behandeling van de inflammatie met intra-artculaire corticosteroïden een positief effect hebben op het behoud van het kraakbeenvolume, rekening houdend met het feit dat corticosteroïden niet alleen een anti-inflammatoir effect hebben, maar ook een katabool effect op het collageen weefsel?

Het antwoord hierop is dat het anti-anabole effect domineert en dat regelmatige corticosteroïdinfiltaties dus geen gunstig effect hebben op het behoud van het kraakbeenvolume van de knie.

Resultaten in perspectief

- *Fysiopathologisch perspectief*

In 1994 publiceerden Pelletier et al. een studie waarin ze suggereerden dat intra-artculaire toediening van methylprednisolonacetaat een gunstig effect zou kunnen hebben op de evolutie van het gewrichtskraakbeen bij honden (8). In een later gepubliceerde meta-analyse gaven andere auteurs kritiek op experimentele dierenstudies die de evolutie van het kraakbeen onderzochten (9). Volgens hen verschillen de resultaten naargelang de dieren: konijnen reageren minder goed dan honden.

Raynaud et al. (bij wie een auteur die ook had deelgenomen aan de studie bij dieren van 1994) publiceerden in 2003 de resultaten van een parallelle studie bij mensen om het effect na te gaan van intra-artculaire corticosteroïden op de radiologische evolutie van de gewrichtsruimte (10,11). Ze randomiseerden 68 patiënten met primaire gonartrose over een groep met intra-artculaire toediening van triamcinolon (n=34) en een groep met toediening van een zoutoplossing (n=34). De auteurs besloten dat intra-artculaire infiltaties met 40 mg triamcinolon om de 3 maanden gedurende 2 jaar geen negatief effect hadden en dat deze herhaalde infiltaties klinisch effectief waren voor de verlichting van de symptomen van gonartrose. Deze kleine studie was methodologisch zwak omdat de auteurs standaard radiografie gebruikten om de evolutie van gonartrose te evalueren.

De hier besproken studie gebruikt een meer precieze methode om het kraakbeenvolume te meten en toont aan dat intra-artculaire corticosteroïdinfiltaties leiden tot kraakbeenverlies.

- *Klinisch perspectief*

In 2006 besloot Minerva op basis van een meta-analyse van Arroll et al. dat intra-articulaire infiltraties met corticosteroïden bij patiënten met gonartrose versus placebo gedurende één week verbetering gaven van de pijn (12,13). De meta-analyse includeerde kleinschalige en klinisch sterk heterogene studies. Er was onvoldoende evidentie voor een effect op lange termijn en gegevens over veiligheid ontbraken. Op basis van de beschikbare evidentie besloten we dat er geen plaats was voor intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties als behandeling van gonartrose in de eerste lijn.

In 2016 gaven we ook kort commentaar op een RCT die het effect onderzocht van de toediening van corticosteroïdinfiltaties 2 weken voor de aanvang van een oefenprogramma (14,15). Hieruit bleek dat corticosteroïdinfiltaties geen meerwaarde hadden bovenop het positieve effect van oefeningen op pijn en functionele capaciteiten.

Besluit van Minerva

Deze RCT is methodologisch correct opgezet. Trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar hebben versus injecties met een zoutoplossing niet alleen geen significant verzachtend effect op kniepijn, maar veroorzaken ook meer kraakbeenverlies.

Voor de praktijk

Horen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties dan niet thuis in het therapeutische arsenaal van gonartrose? NICE beveelt geen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties aan bij patiënten met artrose (16). Sommige richtlijnen raden zowel farmacologische (pijnstilling, intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties) als niet-farmacologische behandelingen aan (17,18). Herhaalde infiltraties over een lange periode zijn zeker te vermijden.

Hoewel dit buiten het kader van deze bespreking valt, kunnen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties toch helpen om de inflammatoire periode te overbruggen en een hinderlijke gewrichtszwelling te verminderen.

Merkmamen

- triamcinolon: Kenacort A®, Albicort®

Referenties zie website