

Naproxen versus indometacin som natlig behandling til patienter med reumatoid arthritis

Jens U. Wester, Torben Hørslev, Finn K. Mathiesen, Stig M. Jespersen & Troels Mørk Hansen

En stor dosis indometacin givet til sengetid har vist sig effektiv i behandlingen af morgensmerter og stivhed hos patienter med reumatoid arthritis (RA) (1-3). Brugen af indometacin kan medføre flere bivirkninger end de nyere anti-inflammatoriske stoffer, hovedsagelig på grund af de gastrointestinale bivirkninger (4-6).

Hensigten med denne undersøgelse var at vurdere effekten af en stor dosis indometacin og naproxen givet til sengetid hos RA-patienter som et supplement til dagbehandling med naproxen. De natlige smerter, varigheden af morgenstivheden og behovet for yderligere paracetamolbehandling blev registreret sammen med de gastrointestinale bivirkninger.

EGNE UNDERSØGELSER MATERIALE OG METODER

Patienter

Treogtres patienter med klassisk RA (6) blev inkluderet i undersøgelsen. Inklusionskriterierne var morgenstivhed af mere end en times varighed og ledsmerter, der forstyrrede nattesøvnen på trods af daglig behandling med naproxen 250 mg to gange daglig. Patienter, som havde påbegyndt eller i løbet af de seneste måneder havde fået ændret glukokortikoidbehandling blev ekskluderet. Patienter der havde fået ændret deres sygdomsmodificerende behandling igennem de seneste 3 måneder blev ligeledes ekskluderet. Gravide og diegivende kvinder og patienter med alvorlig hjertesygdom, leverinsufficiens, nefropati eller astma blev ligeledes ekskluderet. Hos patienterne blev der opnået informeret samtykke og undersøgelsen blev godkendt af den lokale videnskabetiske komité, jævnfør Helsinki-deklarationen.

Behandling

Undersøgelsen blev gennemført som en dobbeltblind overkrydsningsundersøgelse, og varigheden var 30 dage. Under undersøgelsen blev patienterne behandlet med naproxen 250 mg to gange i dagtiden, og de måtte yderligere indtage paracetamol 500 mg daglig op til 8 gange dagligt. Herudover måtte de ikke indtage smertestillende medicin. Patienterne blev randomiseret til 3 forskellige behandlinger af 10 dages varighed med enten 500 mg naproxen, 75 mg indometacin som depotkapsler eller placebo. Behandlingen blev givet i form af to ens udseende tabletter ved sengetid.

Effektparametre

Hver morgen registrerede patienterne varigheden af morgenstivheden i minutter, intensiteten af de natlige smerter på en 10 cm visuel analog skala, indtagelsen af paracetamoltabletter gennem de seneste 24 timer og graden af dyspepsi på en 10 cm visuel analog skala. Endvidere registrerede patienterne eventuelle andre bivirkninger. Kun optegnelserne fra de sidste 3 dage i hvert behandlingsforløb blev anvendt i den statistiske analyse for at en virkning fra de tidligere givne behandlinger kunne undgås.

Statistiske metoder

Der blev anvendt t-test for parrede værdier undtagen ved beregningen af paracetamolforbruget, hvor Z-testen blev anvendt.

RESULTATER

Syvogfyrre patienter gennemførte undersøgelsen på de 30 dage ifølge protokollen. Fjorten mænd og 33 kvinder med en gennemsnitsalder på 58 år (16-78). Seksten patienter udgik, 8 på grund af uacceptable ledsmerter, 2 på grund af mangelfulde oplysninger og 6 på grund af bivirkninger (3 gastrointestinale, 2 svimmelhed, 1 forhøjede leverparametre).

Resultaterne fremgår af Tabel 1. Virkningen af indometacin på morgenstivheden syntes at være lidt bedre end virkningen af naproxen, idet morgenstivheden reduceredes fra 81 minutter til 59 minutter ($p=0.065$). Til sammenligning faldt morgenstivheden til 67 minutter under behandlingen med naproxen ($p=0.23$). Vi fandt ingen signifikant forskel på de natlige smerter og paracetamolforbruget under de tre behandlinger. Flest patienter havde dyspepsi under behandlingen med indometacin og færrest under placebo behandlingen, men der fandtes ikke signifikant forskel i de tre perioder. Der fandtes ikke signifikante forskelle blandt de øvrige bivirkninger.

DISKUSSION

Virkningen af indometacin eller naproxen til sengetid var lille og statistisk insignifikant i undersøgelsen hvor 47 patienter med RA blev behandlet med naproxen 250 mg to gange daglig i dagtiden.

Dette rejser spørgsmålet om antallet af patienter var stort nok eller de valgte effektparametre sensitive nok til at afsløre en eventuel effekt, og i hvilken grad den daglige behandling med naproxen påvirkede resultaterne. I andre overkrydsningsundersøgelser hos RA-patienter (1-3) har naproxen 500 mg og 100 mg indometacin givet til sengetid været effektivt over for morgenstivheden og ledsmerterne, selvom disse undersøgelser er gennemført med væsentligt færre patienter end i denne undersøgelse. Det er derfor ikke sandsynligt at inklusionen af flere patienter ville have afsløret en klinisk meningsfyldt forskel. I andre arbejder (1-3), blev der i dagtiden ikke givet nogen behandling med ikke-steroide anti-inflammatoriske stoffer, og den gennemsnitlige morgenstivhed var længere end i vores undersøgelse. De patienter, som i vores undersøgelse havde virkning af behandlingen, var dem med den længste morgenstivhed (Fig. 1 og 2), mens de fleste patienter kun følte en lille eller ingen virkning. Dette kan skyldes behandlingen med naproxen som har en plasmahalveringstid på 14 timer. Det er derfor muligt at den daglige behandling med ikke-steroide anti-inflammatoriske stoffer med lang halveringstid eller slow release præparater kan formindske behovet for yderligere behandling til sengetid.

Tre patienter udgik på grund af bivirkninger under indometacinbehandling (Tabel 1) og der var flere registreringer af dyspepsi under behandling med indometacin end ved naproxenbehandlingen. Dette stemmer overens med de tidligere undersøgelser, hvor indometacin har forårsaget flere bivirkninger end naproxen.

KONKLUSION

Dagbehandling med naproxen, som har en lang halveringstid, kan formindske behovet for behandling til sengetid hos patienter med RA med natlige smerter og morgenstivhed. Patienter med lang morgenstivhed (flere timer) kan have gavn af yderligere behandling med 500 mg naproxen til sengetid. En lignende effekt kan opnås med 75 mg indometacin, men dette stof tåles ikke altid så godt som naproxen af patienten.

RESUMÉ

I en dobbeltblind overkrydsningsundersøgelse undersøgte vi virkningen af enten 75 mg indometacin (Indotard), 500 mg naproxen (Naprosyn) eller placebo givet til sengetid hos 63 patienter med reumatoid arthritis med natlige smerter og morgenstivhed. Alle patienter var i dagtiden i behandling med naproxen 250 mg to gange daglig. Kun få patienter havde virkning af den natlige behandling, og vi kunne ikke påvise nogen forskel i virkningen af indometacin og naproxen. Naproxen blev tålt bedre end indometacin. Dagbehandling med naproxen, som har en relativt lang halveringstid, formindsker formentlig behovet for yderligere behandling ved sengetid.

Table 1. Morning stiffness, joint pains at night, dyspepsia, and paracetamol use during treatment with indomethacin 75 mg, naproxen 500 mg, or placebo at night in 47 rheumatoid arthritis patients.

Placebo	Indomethacin	Naproxen	Placebo	Indomethacin versus naproxen	Indomethacin versus placebo	Naproxen versus placebo
Morning stiffness (min.)	58.7 (12.3)	66.8 (12.3)	81.5 (8.7)	NS	0.065	NS
Joint NS pains at night VAS (mm)		13.9 (4.2)	16.6 (4.2)	13.0 (3.5)	NS	NS
Dyspepsia VAS (mm)	6.0 (2.3)	4.4 (2.3)	2.8 (1.9)	NS	NS	NS
Number of paracetamol tablets (500 mg)	2.0 (2.3)	2.1 (2.2)	2.2 (2.3)	NS	NS	NS

The values are given as means with the standard error in parenthesis. VAS = visual analogue scale.

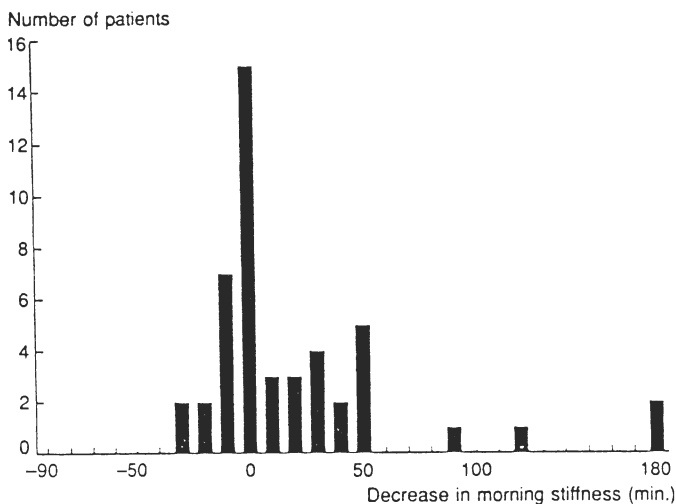


Fig. 1. Changes in morning stiffness during indomethacin treatment in relation to the placebo.

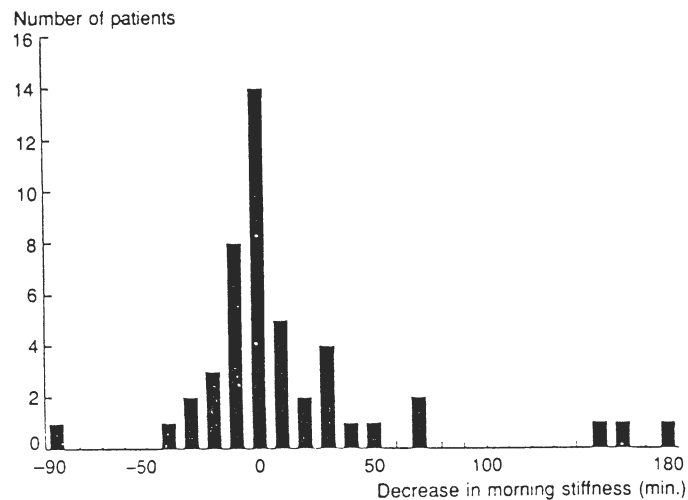


Fig. 2. Changes in morning stiffness during naproxen treatment in relation to placebo.

1938

SUMMARY

Jens U. Wester, Torben Hørslev, Finn K. Mathiesen, Stig M. Jespersen & Troels Mørk Hansen: Comparison of naproxen and indometacin as nocturnal medication for patients with rheumatoid arthritis.

Ugeskr Læger 1991; 153: 1937-9.

The investigation consisted of a double-blind cross-over study of the effect of 75 mg indometacin, 500 mg naproxen or a placebo in 63 patients with rheumatoid arthritis accompanied by night pain and morning stiffness. All the patients received day treatment with 250 mg naproxen b.i.d. Only a few patients benefited from the treatment at night and no differences in the effect of indometacin and naproxen were observed. Naproxen was better tolerated than indometacin. Day treatment with naproxen, which has a relatively long half life time decrease the need for supplementary treatment at night.

Reprints: Jens Ulrik Wester, Carl Baggers Allé 43, DK-5250 Odense SV.

LITTERATUR

- Huskisson EC, Taylor RT, Burston D, Chuter PJ, Hart FD. Evening indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 393-6.
- Berry H, Swinson D, Jones J, Hamilton EBD. Indomethacin and naproxen suppositories in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 370-2.
- Schom D, Seymour MA. Indomethacin or sulindac at night in rheumatoid arthritis. *S Afr Med J* 1981; 59: 913-4.
- Szanto E. A double-blind comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1974; 3: 118-20.
- Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: Postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1168-9.
- Kromann-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. *Dan Med Bull* 1988; 35: 187-92.

Undersøgelsen er støttet af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd J.nr 5.52.14.40. Indometacin, naproxen og placebo-tabletterne er stillet til rådighed af Alfred Benzon Pharma og Syntex A/S Danmark og Syntex Danmark. Tabletterne blev pakket jævnt før den randomiserede liste af den lokale farmaceut, Gråsten Apotek. Syntex A/S Danmark takkes for økonomisk støtte i forbindelse med den statistiske beregning af materialet.