

# Osteoartrit Tedavisinde Topikal NSAİİ'lerin Yeri

## *Topical NSAIDs in the Treatment of Osteoarthritis*

### Öz

Osteoartrit (OA), eklemlerde en sık rastlanan, destruksiyonla sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Eklemlerdeki ağrı ve fonksiyon kaybının toplumdaki en sık nedenidir. Genel olarak toplumda 65 yaş üzeri bireylerde semptomatik OA %40'a varan oranlarda görülebilir. OA'da tedavinin amaçları eklem ağrısı ve tutukluğunu azaltmak, eklem mobilitasını korumak ve iyileştirmek, fiziksel kısıtlılıkları ve engelliliği azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, eklem hasarının ilerlemesini önlemek ve hastalığın seyri ve sonuçları konusunda hastayı eğitmektir. Önerilen farmakolojik modaliteler ise asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, topikal antiinflamatuar ilaçlar ve kapsaisin, intraartiküler kortikosteroid ve hiyalüronatlar, semptomatik yavaş etkili OA ilaçları ve opioid analjzikleri içerir. Bu derlemede OA li hastalarda topikal NSAİ ilaçların etkinliği üzerinde duracağız

### Abstract

Osteoarthritis, the most common chronic disease in the joints, resulting destruction. It is the most common cause of pain and loss of function in society. Overall, as many as 40% of those aged over 65 in the community may have symptomatic OA. The aims of the treatment in OA are reducing joint pain and stiffness, maintaining and improving joint mobility, reducing physical disability and handicap, improving health related quality of life, limiting the progression of joint damage and educating patients about the nature of the disorder and its progression. The recommended pharmacological modalities include acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drugs and capsaicin, intraarticular injections of corticosteroids and hyaluronates, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis and opioid analgesics. In this review, current effectiveness of topical NSAIDs' will be discussed in osteoarthritis.

Osteoartrit (OA) Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık rastlanan artrit formudur (1). OA hastalarında ortaya çıkan ağrının tipik özelliği kilo alma ve aktivite ile kötüleşmesi, istirahatle geçmesidir. OA' li hastaların eklemlerinde ağrı ile birlikte sabah sertliği ve tutukluluğu söz konusudur. Bu hastalarda afetzede eklem ait şikayetler, hareket-siz kalınan bir dönemden hareketli hale geçiş sürecinde artış göstermektedir. Fizik muayenede genellikle; palpasyonda hassasiyet, kemik büyümeleri, krepitasyon ve eklem hareket kısıtlılığı görülür.

OA'nın nedenleri tam olarak anlaşılmasına rağmen eklem kırırdağını ve subkondral kemiği etkileyen biyomekanik stresler, artikular kartilaj ve sinovyal membranda or-

**Prof. Dr. N. Emel LÜLECI<sup>1</sup>**

**Prof. Dr. Nurettin LÜLECI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim  
Üyesi

<sup>2</sup>Gelişim Üniversitesi öğretim Üyesi

**Yazışma Adresleri /Address for**

**Correspondence:**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim  
Üyesi/ İstanbul

**Tel/phone:** +90 216 421 22 22

**E-mail:**emluleci@gmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Osteoarthritis, topikal non steroid antiinflamatuar ilaçlar, tedavi klavuzları

### **Keywords:**

Osteoarthritis, topical non steroid anti-inflammatory drugs, treatment guidelines

**Geliş Tarihi - Received**  
1703/2017

**Kabul Tarihi - Accepted**  
22/04/2017

taya çıkan biyokimyasal değişiklikler ve de genetik faktörler gibi bir çok faktör OA patogenezinde önemlidir (2-4).

OA radyolojik olarak kıkırdak hacminin kaybolmasına bağlı eklem aralığının daralması olarak tanımlanabilir. Bu bölgede subkondral kemikte kistler, skleroz ve osteofitik oluşumlar eklem mesafesindeki daralmaya eşlik ederler. Ve bu bulgular yaşlı populasyonda yaygın olarak görülmekle birlikte çoğu asemptomatiktir. Osteoartritin ilk klinik bulgusu özellikle kullanımla ilgili ağrı olup beraberinde inaktiviteye bağlı sertlik ve eklem hareket açıklığında azalmaların ortaya çıkmasıdır. Eklemdeki bu değişiklikler ciddi hasar ve sakatlık riski taşımaktadır (5) .

Osteoartrit denilinde klinikte ilk akla gelen diz OA'tidir. Osteoartritin farmakolojik tedavisi planlanırken model olarak diz OA 'nin kullanılması gerçekçi olur. Bu bağlamda tartışmaların odağında diz OA'nin bulunması doğaldır.

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) OA grubu uzman konsensusu ve araştırma kanıtlarının sistematik derlemesini kullanarak Diz OA tanısı için kanıt dayalı öneriler geliştirmiştir (6).

Diz OA'sı tanısı için EULAR tarafından belirlenen kanıt dayalı 10 öneri aşağıda sıralanmıştır: 1. Diz OA'sı klinik olarak kullanmayla ilişkili ağrı ve/ veya fonksiyonel kısıtlılıkla karakterizedir. Fokal kıkırdak kaybı, yeni kemik oluşumu ve tüm eklem dokularının etkilenmesiyle kompleks bir eklem hastalığı olarak kabul edilir. Yapısal doku değişiklikleri klasik radyografi k özellikler olarak yansır (Kanıt düzeyi IIb).

2. Diz OA insidansı ile güçlü olarak ilişkili risk faktörleri diz OA'sı tanısı koymak için en olası olan hastaları tanımlayabilir (Kanıt düzeyi Ia- IIb).

3. Değişik risk faktörleri ve gidişatları olan subgruplar farklı kompartman tutuluşu (patellofemoral, medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral) ; kemik yanıtı (atrofi k, hipertrofi k); OA global paterni (jeneralize, lokalize); kristal varlığı (pirofosfat, kalsiyum fosfat) ve infl amasyon derecesine göre tanımlanabilir (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

4. Diz OA'sı tipik semptomları genellikle günün sonuna doğru artan, istirahatle geçen kullanma ile ilişkili ağrı, boşalma hissi, sadece sabahları hafif dereceli olabilen veya inaktivite ile gelişen tutukluluk hissi ve fonksiyonlarda bozulmadır (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

5. Kullanma ile ilişkili ağrı, sadece kısa süreli sabah tutukluluğu, fonksiyonel kısıtlılık ve bir veya daha fazla tipik muayene bulgusu (krepitasyon, kısıtlı hareket, kemik büyümesi) olan 40 yaş üstü erişkinlerde radyografi k değerlendirme olmaksızın diz OA'sı tanısı konabilir. Radyografi ler normal bile ise bu geçerlidir (Kanıt düzeyi Ib).

6. Diz ağrısı olan tüm hastalar muayene edilmelidir. Diz OA'sını düşündüren bulgular krepitasyon, ağrılı ve/veya kısıtlı hareket, kemikte büyüme olması ve efüzyonun bulunmaması veya orta dereceli olarak saptanmasıdır. Var olabilecek ek bulgular deformite (fi ske fl eksiyon ve/veya varus- daha az olarak da valgus); instabilite; periartiküler veya eklem çizgisi boyunca duyarlılık ve patellofemoral kompresyonla ağrıdır (Kanıt düzeyi Ia- III).

7. Kırmızı bayraklar (örn. şiddetli lokal infl amasyon, eritem, kullanma ile ilişkisiz progresif ağrı) sepsis, kristalleri veya ciddi kemik patolojisini düşündürür (Kanıt düzeyi IV).

8. Düz radyografi (her iki diz, yüklenmede, semifl eksiyonda PA (MTP) görüntü, artı lateral görüntü) diz OA'sı morfolojik değerlendirmesi için 'altın standart'tır. Klasik özellikler fokal eklem aralığında daralma, osteofit, subkondral kemik sklerozu ve subkondral kistlerdir. Daha ileri görüntüleme yöntemleri (MRG, sonografi, sintigrafi) OA tanısı için nadiren gerekmektedir (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

9. Kan, idrar ve sinovyal sıvı ile ilişkili laboratuvar testleri diz OA tanısı için gerekmemektedir; ancak düşündürür semptom veya bulgular varsa birlikte olan infl amatuvar hastalığı (pirofosfat kristal depolanması, gut, romatoid artrit) kanıtlamak veya dışlamak için kullanılabilir (Kanıt düzeyi IIb).

10. Eğer palpe edilebilir bir efüzyon varsa sinovyal sıvı aspire edilmelidir ve infl amatuvar hastalığı dışlamak ve ürat ile kalsiyum pirofosfat kristallerini tanımlamak için analiz edilmelidir. OA sinovyal sıvısı tipik olarak <2000 lökosit/mm<sup>3</sup> ile non-infl amatuardır. Eğer özel olarak aranırsa temel kalsiyum fosfat kristalleri genel olarak vardır (Kanıt düzeyi IIb).

Kanıt düzeyi şu şekilde ifade edilir: (Ia, kohort çalışmaların meta-analizi; Ib, olgu kontrol veya çapraz kesitsel çalışmaların meta-analizi; IIa, kohort çalışma; IIb, olgu kontrol veya çapraz kesitsel çalışmalar; III, karşılaştırmalı olmayan tanımlayıcı çalışmalar; IV, uzman görüşü)

Sonuç olarak, diz OA tanısı için belirlenen 10 adet anahtar öneri hem uzman konsensusuna, hem de sistematik literatür taramasına dayanmaktadır. Güvenilir bir tanı görüntüleme yöntemi gerekmesizin üç adet semptomun (diz ağrısı, kısa süreli sabah tutukluluğu, fonksiyonel kısıtlılık) bulunmasına ve muayenede üç adet bulgunun (krepitasyon, kısıtlı hareket ve kemikte büyüme) saptanmasına dayanmaktadır.

Her ne kadar OA için bilinen standart bir tedavi bulunmasa da, bireysel, hastaya özgü tasarlanmış bir tedavi ağrısı azaltabilir, eklem mobilitesini iyileştirir ve işlevsel bozukluğu sınırlayabilir.

1995 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), kalça ve diz OA bulunan hastaların medikal tedavisi için öneriler yayınladı (7,8).

Bu öneriler ; OA li hastalarda farmakolojik tedavilerin yanında hastaların eğitimi, fiziksel tedavi ve meşguliyet terapisi gibi nonfarmakolojik yöntemlerin kullanımını özetlemektedir.

Bununla birlikte, OA'in cerrahi tedavisi önerilere dahil edilmemiştir. O zamandan beri kalça ve diz Osteoartritinin medikal tedavileri için birkaç sistematik öneri ve de OA için ilaç tedavisinin gözden geçirildiği yayınlar çıkmıştır (9-13). İlerleyen tarihlerde yayınlanan tedavi kılavuzlarında önerilen cerrahi modaliteler arasında total eklem replasmanı, tek kompartmanlı diz replasmanı, osteotomi, eklem koruyucu cerrahi girişimler, artroskopik debridman ve eklem füzyonu sayılabilir.

Diz Osteoartriti Medikal Tedavisi-EULAR 2003 Yılı Önerileri Öneri (14)

1. Non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır.
2. Çeşitli faktörlere göre tedavi programı düzenlenir.
3. Non-farmakolojik tedavi eğitim, egzersiz ve kilo vermeyi içerir.
4. Parasetamol ilk tercih edilecek oral analjeziktir; eğer başarılı olursa uzun süreli kullanımı tercih edilir.
5. Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir.
6. Parasetamole yanıt vermeyenlerde NSAİİ'lar kullanılabilir.
7. NSAİİ'lara yanıt vermeyenlerde opioid analjezikler kullanılır.
8. Yavaş etkili bazı ilaçların semptomatik etkileri vardır; yapıyı modifiye edebilirler.
9. Diz ağrısı alevlenmesinde uzun etkili IA kortikosteroidler endikedir.
10. Dirençli ağrı ve özürülük olanlarda eklem replasmanı yapılır.

**NSAİİ:** Non-steroid anti-inflamatuar ilaç; IA: İntra-artiküler

ACR 'nin 1995 yılındaki farmakolojik tedavi önerilerinde etkinlik, toksisite ve maliyetler dikkate alındığında parasetamol'ün birinci seçenek ilaç olması gerektiği ileri sürülmüştür(15). Daha yakın zamanlarda, 2000 yılında bu kez ACR önerileri daha güçlü ağrı kesici ve eklem enflamasyonunu azaltıcı özelliklerinden dolayı Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)'ların ilk alternatif olarak kullanılabileceği önerisinde bulunmuştur(16).

ABD ve uluslararası bir kaç yönergelerde nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar İkinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Gerekçe olarak doz ve yaşla ilişkili gastrointestinal (GI) riskler (16,17), Kardiyovasküler riskler(18), Renal riskler (19,20) gösterilmektedir. Bu riskleri azaltmak için Sağlık ve Klinik Mükemmellik için Ulusal Enstitü (NICE) 'nin osteoartrit'in klinik tedavisi hakkındaki yönergeleri ve Kronik ağrı tedavisi için Amerikan Geriatri Kurumu (AGS) yönergeleri yaşlı kişilerde mümkün olduğunca oral NSAİİ ilaçlardan kaçınılması gerektiği önerisini yapmaktadırlar (21,22).

Kienzler ve arkadaşları topikal NSAİİ ilaçların ağrı sağaltımı açısından oral NSAİİ ilaçlarla aynı mekanizmaya sahip olduklarını fakat sistemik NSAİİ maruziyetinin düşük olduğunu göstermiştir (23).

Bazı topikal NSAİİ ilaçlar diz OA olan hastalarda değerlendirilmiştir. Bunlar; ketoprofen patch, diclofenac patch, DSG, diclofenac diethylamine 1.16% jel, diclofenac 2% jel, D-DMSO ve topikal ibuprofen (24, 25-37). El OA'ı olan hastalarda ise topikal diclofenac 1% jel, diclofenac diethylamine 1.16% jel ve topikal ibuprofen (38-40) değerlendirilmiştir.

Uluslararası Osteoarthritis Araştırma Topluluğu (OARSI) diz ve kalça OA ağrısının azaltılması amaçlı topikal NSAİİ ilaçlarla bir etki boyutu hesapladı. Topikal NSAİİ ilaçların

Acetaminofen den ve oral NSAİİ ilaçlardan daha yüksek etkiye sahip olduğunu yönergelerine eklediler (40).

2000 li yıllardan önce yürütülen klinik araştırmalarda diz OA olan hastalarda topikal NSAİİ ilaçların analjezik etkinliği araştırılmıştır; diclofenac patch (42), diclofenac diethylamine jel 1.16% (43), diclofenac solüsyon (41,44), ketoprofen jel (44), ve ibuprofen krem(46,47, jel 48). Ancak bu topikal ajanların hiçbiri OA de kullanım için FDA 'den onay alamamışlardır.

2007'de Birleşik Devletler'de topikal diclofenac sodium % 1'lik jel formülasyonu (Voltaren® Gel, Parsippany, NJ) özellikle el ve diz OA'ine bağlı eklem ağrıları için onaylandı.

Diclofenac Sodium 1% jel'in analjezik etkilerinin klinik önemi: Diz OA olan hastalarda yapılan önceki araştırmalarda; ağrı ölçümlerinde ve genel durum değerlendirmelerinde yaklaşık %40 lık iyileşmeler olduğunu ve klinik bağlantılı fiziki fonksiyonlarda %25 lik olumlu değişim oluşturduğu gösterilmiştir (49).

OA li hastalarda diclofenac sodium 1% jel uygulaması ile elde edilen klinik başarılar tartışılmış ve önemsenmiştir. Taşıyıcı maddelerle yapılan çalışmalarda bu oranların (% 25-40) altında kalınmış ve bu eşik değerleri yakalayamamıştır (50,51).

Diz OA olan 622 hastada yapılan NSAİİ ilaçlarının etkinliği araştırıldı. Hem topikal NSAİİ ilaç alanların hemde oral NSAİİ ilaç alan hastaların % 37'si ağrılarında %50 lik bir azalma olduğunu ifade ettiler. Topikal diclofenac solüsyonu ile elde edilen ağrı, fiziki fonksiyon ve hasta genel durum değerlendirilmesindeki iyileşmeler oral diclofenac ile elde edilene eşitti(52).

## Farmakoloji

Topikal NSAİİ İlaçlar, oral NSAİİ İlaçlara benzer ve COX-2 yoluyla analjezik etkileri oluşur.

Ağrı bölgesinde inhibisyon oluşturur.

Topikal diclofenac 'ın sistemik maruziyeti oral diclofenac'a göre 5 ila 17 kez daha düşüktür.

Topikal diklofenac 'ın COX-1 ve COX-2 inhibisyonu oral diklofenac'dan daha düşüktür.

ABD 'de ve uluslararası OA tedavi kılavuzlarında oral NSAİİ ilaçlar ilk sırada önerilmektedir.

El ve diz OA olan hastalarda etkinlik bakımından topikal diclofenac 'ın oral diclofenac kadar etkin olduğu görülmüştür.

Topikal NSAİİ ilaçlar emniyet açısından:

En sık görülen yan etki uygulama alanındaki lokal reaksiyonlardır.

Sistemik yan etkiler plasebo etki kadar görülmektedir .

Gastrointestinal ülserler, perforasyonlar ve kanamalar rapor edilmemiştir.

Karaciğer enzimleri ve diğer laboratuvar parametreleri plasebo benzeridir (53).

Karşılaştırmalı çift kör yapılan bir araştırmada diz OA olan hastalarda topikal diclofenac solüsyonu ile oral diclofenac eşdeğer etkinlikte bulunmuş ancak oral diclofe-



nac'ın daha fazla şiddetli karın ağrısı, dispepsi ve ishal gibi gastro intestinal yan etkiler oluşturduğu tesbit edilmiştir(54).

Sonuçta bu ve benzeri çalışmalarda ortaya çıkan ortak veriler OA tedavisinde topikal NSAİ ilaçların oral NSAİ ilaçlardan daha yararlı olduğunu göstermiştir. Ancak Gİ kanaması gibi sistemik yan etkilerin görülme olasılığı topikal uygulamalarda daha düşüktür. Bu nedenle, El OA 'nin tedavisi için Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği klavuzunda, OA'ın tedavisi için NICE klavuzunda, topikal NSAİ ilaçların, oral NSAİ lardan ve COX-2 inhibitörlerinden önce reçete edilmesini önermektedirler(55-58).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk topikal NSAİD'in onayını takiben, Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi, topikal NSAİ ilaçları Diz OA'ının tedavisinde birinci tercih tedavisi olarak tavsiye eden ilk ABD tıp topluluğudur (59).

### Kaynaklar

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
2. Mow VC, Setton LA, Fuilak F, Ratcliffe A. Mechanical factors in articular cartilage and their role in osteoarthritis. In: Kuettnner KE, RECOMMENDATIONS FOR HIP AND KNEE OA MANAGEMENT Goldberg VM, editors. *Osteoarthritic disorders*. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p. 147-72.
3. Poole AR. Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. In: Kuettnner KE, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritic disorders*. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p. 247-60.
4. Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteo arthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum* 1999;42:397-405.
5. Dieppe PA: Osteoarthritis and related disorder. In: *Rheumatology* (Eds. Klippel JH, Dieppe PA). Mosby, London, 1998, pp1.1-12.16.
6. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidencebased recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-9.
7. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-40.
8. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
9. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in patients with osteoarthritis of the hip. *J Rheumatol* 1997;24:349-57.
10. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:755-70.
11. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee (Cochrane review). In: *The Cochrane library, issue 1*. Oxford: Update Software; 2000. Accessed April 11, 2000
12. 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 1*. Oxford: Update Software; 2000. Accessed April 11, 2000.
13. Gotsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000; 320:1058-61. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin*
14. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidencebased recommendations for the management of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
15. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-1540.
16. Altman R, Hochberg MC, Moskowitz RD, Schnitzer JD. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-1915.
17. Hipsley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested casecontrol analysis. *BMJ*. 2005;331(7528):1310-1316.
18. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 (7):759-766.
19. Hipsley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330 (7504):1366.
20. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(7):588-598.
21. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 05;45(3):531-539.
22. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-1346.
23. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: The Care and Management of Osteoarthritis in Adults*. London, UK: Royal College of Physicians; 2008.
24. Kienzler J, Gold M, Nollevaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 2010;50(1):50-61.
25. Barthel HR, Haselwood D, Longley S 3rd, Gold MS, Altman RD. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39 (3):203-212.
26. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Maz-

- gareanu 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;66 (9):1178–1183.
27. Bruhlmann 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 randomized clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2429–2438.
  28. Baraf HS, Gold MS, Clark MB, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium 1% gel in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Sportsmed.* 2010;38(2):19–28.
  29. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392.
  30. 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;26(12):2659–2663.
  31. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomized controlled, 6-week trial [ISRCTN 53366886]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:44.
  32. 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;164 (18): 2017–2023.
  33. 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;143(3):238–245.
  34. 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;31(10):2002–2012.
  35. Cross PL, Ashby D, Harding G, et al. TOIB Study Team. TOIB Study. Are topical or oral ibuprofen equally effective for the treatment of chronic knee pain presenting in primary care: a randomized controlled trial with patient preference study. [ISRCTN79353052]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:55.
  36. Kozanoglu E, Basaran S, Guzel R, Guler-Uysal F. Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(23–24):333–338.
  37. Trnavsky K, Fischer M, Vogtle-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;31(3):565–572.
  38. Underwood M, Ashby D, Carnes D, et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health TechnoAssess.* 2008;12(22):iii–iv.
  39. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1991–1999.
  40. Zacher J, Burger K, Farber L, et al. Topical diclofenac Emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes). Double-blind, controlled, randomized study. *Aktuel Rheumatology.* 2001;26:7–14.
  41. Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomized, double-blind study. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):585–591.
  42. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476–499.
  43. 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;31(10):2002–2012.
  44. Bruhlmann 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;22(12):2429–2438.
  45. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2384–2392.
  46. 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;164(18): 2017–2023.
  47. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, et al. 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.* 2007;66(9):1178–1183.
  48. Kozanoglu E, Basaran S, Guzel R, Guler-Uysal F. Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(23–24):333–338.
  49. Trnavsky 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;31(3):565–572.
  50. Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ.* 2008;336(7636):138–142.
  51. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):29–33.

52. Altman R, Zacher J, Renee LD, et al. *Effi cacy and safety of diclofenac sodium gel 1% in patients with osteoarthritis of the hand: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientifi c Meeting; November 6–11, 2007; Boston, MA.*
53. Barthel HR, Haselwood D, Parikh P, Gold M. *Effi cacy and safety of diclofenac sodium gel 1% in patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, 12-week, randomized, double-blind, vehiclecontrolled, multicenter, phase 3 trial. Presented at: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals annual Scientifi c Meeting; November 6–11, 2007; Boston, MA.*
54. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. *Equivalence study of a topical solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2004;31(10): 2002–2012.*
55. H. Richard Barthel MD & Robert A. Axford-Gatley MD. *Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis. Postgraduate Medicine, Volume 122, Issue 6, November 2010, ISSN – 0032-5481, e-ISSN – 1941-9260*
56. 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;31: 2002-12.*
57. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: The Care and Management of Osteoarthritis in Adults. London, UK: Royal College of Physicians; 2008.*
58. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. *EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66(3):377–388.*
59. American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty). Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; December 6, 2008.*