

## EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGGUNAAN *NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS* PADA PASIEN OSTEOARTRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Albertus Imanuel Krisna Sandyawan<sup>1</sup>, Yuliana<sup>2</sup>, Muliani<sup>2</sup>, I Nyoman Gede Wardana<sup>2</sup>

Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>1</sup>: Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter

e-mail: albertusmanuel932@gmail.com

### ABSTRAK

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) merupakan terapi farmakologis pilihan pertama dalam penanganan osteoarthritis. Penggunaan NSAIDs seringkali dikaitkan dengan munculnya komplikasi pada pasien, terutama komplikasi kardiovaskuler, dan pencernaan. *Systematic review* ini akan membahas lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan NSAIDs dalam penanganan osteoarthritis. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, ScienceDirect, dan CENTRAL. Pencarian dilakukan pada jurnal yang diterbitkan dari tahun 2015 hingga 2020 yang berfokus pada evaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan NSAIDs pada pasien osteoarthritis. Dalam tinjauan ini terdapat delapan studi yang relevan dengan penelitian ini. Semua studi yang diinklusi merupakan *randomized controlled trials*. Terdapat 26.229 partisipan dalam penelitian ini. Tiga studi meneliti penggunaan NSAIDs topikal, lima studi meneliti penggunaan obat oral. Efektivitas diukur menggunakan skala nyeri, dan tingkat keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping. Hasil penelitian menunjukkan pada pasien yang menerima NSAIDs terdapat penurunan skala nyeri. Beberapa efek samping muncul pada pasien yang menggunakan NSAIDs, namun dalam pemakaian jangka pendek ( $\leq 12$  minggu) tidak ditemukan efek samping yang serius. Penggunaan NSAIDs topikal lebih dianjurkan karena tidak menimbulkan efek samping sistemik yang serius. Penggunaan NSAIDs efektif dan aman untuk digunakan sebagai pengobatan osteoarthritis. Disarankan menggunakan NSAIDs topikal sebagai pilihan terapi farmakologis lini pertama dalam menangani pasien osteoarthritis, karena menimbulkan efek samping yang minimal namun tetap memberikan efek yang serupa dengan obat oral.

**Kata Kunci:** osteoarthritis, NSAIDs, efektivitas, keamanan.

### ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first choice of pharmacological therapy in patients with osteoarthritis. The usage of NSAIDs is linked with complications, including cardiovascular and gastrointestinal complications. This systematic review will cover more regarding the effectivity and safety of NSAIDs in osteoarthritis management. Literature searching was done on three databases: PubMed, ScienceDirect, and CENTRAL. Databases were searched in publications from 2015 to 2020 that focused on the effectivity and safety of NSAIDs in the treatment of osteoarthritis. This review consisted of eight relevant studies. All included studies are randomized controlled trials. There are 26.229 total participants in this review. Three studies examined the usage of topical NSAIDs, other studies examined oral NSAIDs. Effectivity was measured using pain rating scales, and safety was assessed by recording the number of adverse side effects. Results showed that patients who received NSAIDs show improvements in pain scores. Adverse side effects were recorded in patients who received NSAIDs, but in short term usage ( $\leq 12$  weeks) the side effects were mostly mild in severity. Topical NSAIDs were deemed safer since fewer systemic side effects were recorded. The usage of NSAIDs is safe and effective in the treatment of osteoarthritis. Topical NSAIDs can be considered to be the first-choice treatment in OA patients, since they cause fewer side effects while still maintaining the same level of effectivity with oral medications.

**Keywords:** osteoarthritis, NSAIDs, effectivity, safety

### 1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA), adalah sebuah penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kegagalan struktural dan fungsional dari sendi sinovial. Kondisi ini dapat muncul sebagai hasil dari penuaan (osteoarthritis primer), atau akibat suatu cedera atau deformitas (osteoarthritis sekunder). Perkembangan osteoarthritis bersifat

multifaktor, faktor-faktor yang berpengaruh dapat berupa: inflamasi, trauma, dan reaksi biokimia. Dari segi inflamasi, peningkatan sekresi sitokin dikaitkan dengan terjadinya perubahan struktural yang menyebabkan munculnya gejala klinis OA. Pemahaman pengaruh mediator inflamasi terhadap terjadinya perubahan struktural pada sendi dapat membantu dalam pemilihan modalitas terapi yang mempengaruhi proses inflamasi tersebut.<sup>1,2</sup>

Osteoarthritis merupakan penyebab disabilitas dan nyeri yang sering ditemukan. Beban yang dialami oleh pasien osteoarthritis dapat berupa beban fisik, mental, dan sosioekonomi. Keberadaan nyeri lutut yang dikaitkan dengan OA dapat mengurangi mobilitas populasi usia lanjut, serta mengurangi kemampuan untuk beraktivitas sehari-hari. Dalam studi Global Burden of Disease Study 2010, osteoarthritis menduduki peringkat 11 dalam disabilitas global, jika diukur menggunakan disability adjusted life years (DALYs). Osteoarthritis juga menyebabkan beban yang berat secara finansial dan sumber daya Kesehatan.<sup>3,4</sup>

Terdapat beberapa pilihan terapi untuk osteoarthritis. Di tahun 2014, Osteoarthritis Research Society International (OARSI) menerbitkan sebuah panduan penanganan osteoarthritis. Dalam paduan tersebut menganjurkan terapi non-farmakologis sebagai terapi lini pertama yang meliputi olahraga dan kontrol berat badan. Terapi farmakologis menggunakan NSAIDs dianjurkan apabila terapi lini pertama kurang efektif. Pilihan lain dapat berupa penggunaan injeksi asam hyaluronat, namun masih perlu dilakukan penelitian mengenai efek pemakaiannya dalam jangka panjang. Obat pereda nyeri lain yang dapat digunakan dalam penanganan gejala osteoarthritis meliputi parasetamol (acetaminophen), dan analgesik opioid. Penggunaan parasetamol seringkali dinilai kurang efektif jika dibandingkan dengan penggunaan NSAIDs.<sup>5-7</sup>

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) merupakan obat yang sering digunakan dalam penanganan nyeri dalam osteoarthritis. NSAIDs bekerja dengan menghambat enzim cyclooxygenase. Terdapat dua jenis NSAIDs: non-selektif dan selektif COX-2. Penggunaan NSAIDs sering dianjurkan sebagai terapi lini pertama osteoarthritis. Di Swedia, pada tahun 2004-2008 sebanyak 79% dari obat yang diberikan dalam pengobatan nyeri muskuloskeletal berupa NSAIDs. Di Amerika Serikat, pada tahun 2012, terdapat sekitar 29 juta pengguna rutin NSAIDs.<sup>8</sup> Penggunaan NSAIDs, terutama NSAIDs oral, dikaitkan dengan risiko terjadinya komplikasi, yang termasuk komplikasi kardiovaskuler dan gastrointestinal, oleh karena itu dianjurkan untuk dilakukan peninjauan kembali faktor risiko dalam pasien sebelum diberikan pengobatan. Salah satu alternatif untuk menghindari komplikasi sistemik, yaitu dengan menggunakan NSAIDs topikal, yang diaplikasikan secara lokal. Sebuah meta-analisis di tahun 2019 menemukan bahwa dalam penggunaan NSAIDs topikal, prevalensi terjadinya komplikasi pencernaan sangat rendah.<sup>9</sup>

Tingkat kejadian penyakit osteoarthritis diperkirakan akan meningkat seiring bertambahnya usia populasi dunia. Oleh karena itu diperlukan pemahaman yang baik mengenai efektivitas manajemen gejala dan risiko komplikasi, terutama mengenai NSAIDs sebagai modalitas terapi farmakologis yang sering digunakan. Sehingga penulis ingin melakukan peninjauan mengenai efektivitas dan keamanan dari penggunaan NSAIDs dalam penanganan pasien osteoarthritis.

## 2. METODE

*Systematic review* ini ditulis sesuai dengan pedoman *professed reporting for systematic review and meta-analysis* (PRISMA) yang melaporkan mengenai evaluasi intervensi. Dapat dirumuskan PICOS (*population, intervention, comparison, outcome, study*) questions dari tinjauan ini, berupa: P pasien terdiagnosis osteoarthritis; I mendapatkan terapi pemberian

NSAIDs sebagai modalitas terapi utama; O evaluasi keamanan dan efektivitas terapi pemberian NSAIDs pada pasien osteoarthritis; S *randomised controlled trials*.<sup>10</sup>

Pencarian dilakukan dengan mengidentifikasi jurnal yang diterbitkan dalam jurnal kedokteran dari tahun 2015 hingga 2020 yang berfokus pada evaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan NSAIDs pada pasien osteoarthritis. Kriteria inklusi *systematic review* ini adalah: 1) Jurnal berbahasa Inggris, 2) Teks lengkap, 3) Mendapatkan terapi penggunaan satu jenis atau lebih NSAIDs, 4) Mengevaluasi keamanan dan/ atau efektivitas penggunaan NSAIDs, 5) Penelitian klinis mutakhir yang diterbitkan di antara tahun 2015 hingga 2020, 6) Studi *randomized controlled trials*.

Sementara untuk kriteria eksklusi dari tinjauan ini adalah penelitian yang tidak meneliti pada pasien osteoarthritis, penelitian yang tidak meneliti penggunaan NSAIDs, penelitian yang tidak meneliti efektivitas dan/ atau keamanan penggunaan NSAIDs, penelitian yang dilakukan pada hewan, penelitian yang berasal dari hasil tinjauan, literatur yang tidak dapat diakses, dan literatur yang bukan berupa teks lengkap.

Pencarian literatur dalam penyusunan *systematic review* dilakukan pada *database* yang menyediakan istilah subjek dalam bentuk tesaurus, judul subjek, atau taksonomi yang mempermudah dalam melakukan penelusuran informasi berdasarkan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya. *Database* yang digunakan dalam pencarian literatur dalam penyusunan tinjauan ini berasal dari PubMed, ScienceDirect, dan CENTRAL.

Penyaringan jurnal awal dilakukan dengan melihat judul, abstrak, dan kata kunci. Jurnal yang tidak dapat diakses dan tidak memenuhi kriteria inklusi secara langsung dieklusi pada tahap ini. Naskah ini selanjutnya ditinjau secara manual dengan melihat teks lengkap satu per satu. Teks lengkap ditinjau dengan melakukan evaluasi terhadap metode, hasil dan diskusi. Hasil peninjauan jurnal dengan melihat teks lengkap ini selanjutnya akan dijadikan dasar studi dalam penyusunan *systematic review*.

Metode ekstraksi data dilakukan dengan meninjau jurnal secara lengkap. Ekstraksi data dilakukan dengan mengumpulkan informasi mengenai karakteristik studi, luaran hasil terapi, dan karakteristik partisipan yang terlibat dalam penelitian. Data direkap dengan menggunakan Microsoft Excel untuk mempermudah analisis. Ekstraksi karakteristik studi dilakukan dengan mengumpulkan informasi mengenai penulis utama, tahun publikasi jurnal, nomor registrasi, total partisipan yang terlibat dalam penelitian, kelompok intervensi dan kontrol dengan masing-masing terdiri dari jumlah pasien yang terlibat, jenis terapi yang diberikan, serta lokasi dilaksanakannya penelitian. Telaah kritis atau *critical appraisal* dilakukan untuk seluruh studi dengan tujuan melihat kualitas jurnal yang akan digunakan dalam penyusunan *systematic review*.

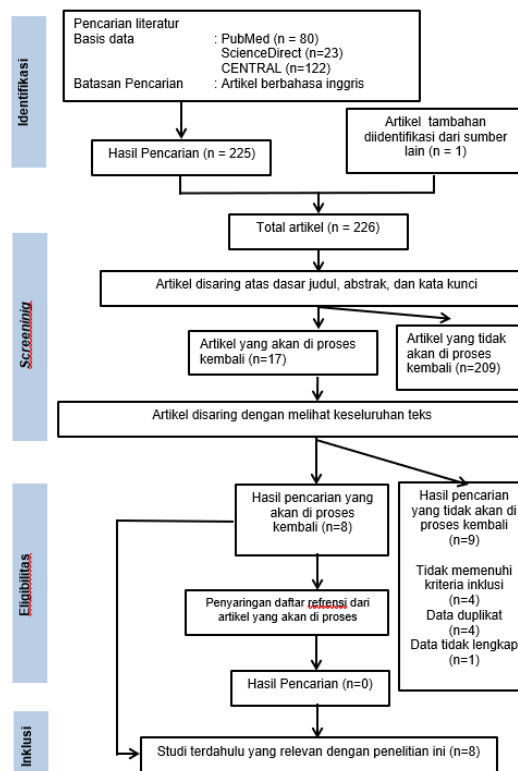
Risiko bias dievaluasi menggunakan *Cochrane tools* untuk *systematic review* dengan menilai domain *random sequence generation, allocation concealment, blinding, outcome, selective reporting, dan others bias*.<sup>11</sup> Risiko pada masing-masing domain dinilai secara independen oleh dua penulis sebagai risiko rendah, tinggi, atau tidak jelas, dan apabila terdapat ketidaksepakatan akan diselesaikan dengan diskusi

### 3. HASIL

Seleksi studi dan proses identifikasi ditunjukkan pada Gambar 1. Pada pencarian awal yang dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya didapatkan 225 studi dan satu studi didapatkan melalui sumber lain dan duplikatnya telah dihapus. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul artikel, abstrak, dan kata kunci didapatkan 17 studi yang akan diproses kembali. Terdapat 209 studi yang tidak akan diproses kembali karena tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak dapat diakses secara menyeluruh. Kemudian, 17 studi yang diproses kembali ditinjau dengan melihat keseluruhan isi teks. Empat studi tidak memenuhi kriteria inklusi.<sup>11-14</sup> Empat studi merupakan analisis lanjutan dari studi yang sudah ada.<sup>15-19</sup> Satu studi tidak meneliti efektivitas dari NSAIDs.<sup>20</sup> Dengan demikian terdapat delapan artikel yang akan digunakan sebagai acuan dalam penyusunan *systematic review* ini. Karakteristik studi disimpulkan dalam tabel 1. Studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis ini diterbitkan antara tahun 2015 sampai 2020 dan seluruh studi yang termasuk merupakan studi *randomized controlled trials*. Enam studi merupakan *single-center* yang berlokasi di Belanda, Amerika Serikat, Jepang, Spanyol, dan India. Dua studi merupakan penelitian *multi-center* yang dilakukan di Spanyol, Perancis, Jerman, Polandia, Amerika Serikat, Australia, Brazil, Kanada, Hong Kong, Mexico, Panama, Filipina, Peru, Taiwan, dan Ukraina. Terdapat 26229 partisipan dalam penelitian ini. Tiga studi meneliti penggunaan diklofenak, satu studi meneliti penggunaan S-flurbiprofen, satu studi meneliti meloxicam, satu studi meneliti penggunaan celecoxib, ibuprofen, dan naproxen, satu studi meneliti penggunaan celecoxib, dan satu studi meneliti etoricoxib. Tiga studi meneliti penggunaan NSAIDs topikal, lima studi meneliti penggunaan obat oral. Lima studi melakukan penelitian dalam kurun waktu  $\leq 12$  minggu, satu studi melakukan penelitian selama satu tahun, satu studi melakukan penelitian selama enam bulan, satu studi melakukan penelitian selama 10 tahun dengan waktu rata-rata intervensi selama  $\pm 20$  bulan. Efektivitas diukur dengan menggunakan skala nyeri berupa Visual Analogue Scale (VAS), Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), dan Numerical Rating Scale (NRS). Tingkat keamanan diukur dengan frekuensi terjadinya efek samping selama penelitian. Sebagian besar studi mengukur kejadian efek samping di setiap organ (efek samping pada sistem kardiovaskular, kulit, pencernaan, dsb.). Luaran studi disimpulkan dalam tabel 2.

Risiko bias dari studi yang diinklusi dalam penelitian ini disimpulkan dalam gambar 2. Enam studi menyebutkan metode randomisasi yang dilakukan. Altman menyebutkan bahwa di penelitiannya dilakukan randomisasi, namun tidak disebutkan metode randomisasi yang digunakan. Nissen juga tidak menyebutkan metode randomisasi yang digunakan. Sebagian besar studi melaporkan *allocation concealment* yang baik, tetapi Yataba melaporkan bahwa koordinator penelitian mengetahui alokasi intervensi dalam populasi, tetapi tidak dilibatkan dalam randomisasi sehingga tidak berpengaruh kepada hasil penelitian.<sup>10,21</sup> *Performance bias* dapat dihindari dengan melakukan *blinding*. *Blinding* juga dapat menghindari terjadinya *detection bias*. Tujuh studi merupakan studi *blinded*, sementara

satu merupakan studi *open-labelled*. Verkleij melakukan percobaan *open-label* dengan tujuan untuk mengevaluasi penggunaan obat di situasi praktik sehari-hari. Percobaan *open-label* dapat mempengaruhi penilaian pasien dan evaluator, dan berisiko menimbulkan bias. Buendia-Lopez melaporkan bahwa dalam penelitiannya tidak mungkin dilakukan *blinding* terhadap pasien, karena metode pemberian yang berbeda (injeksi dengan oral). Tetapi dalam evaluasi pasien dilakukan *blinding*.<sup>10,22,23</sup> Sebagian besar studi memiliki risiko yang rendah untuk terjadinya bias akibat data yang kurang lengkap, namun Nissen menyebutkan bahwa terdapat kemungkinan terjadinya *informative censoring*.<sup>10,19</sup> *Reporting bias* dapat terjadi akibat pelaporan hasil penelitian yang selektif. Semua protokol studi dapat diakses, dan tidak ditemukan perbedaan dalam luaran di protokol dengan luaran yang dilaporkan. Tetapi dalam penelitian Wadsworth dan Altman, efek samping yang dilaporkan hanya efek samping yang sering terjadi sehingga berpotensi menimbulkan bias.<sup>10,24,25</sup>



**Gambar 3.1** Bagan PRISMA dalam metode seleksi studi

### 4. PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa NSAIDs efektif dan aman dalam menangani gejala osteoarthritis. Efektivitas dari penggunaan NSAIDs dalam pengobatan osteoarthritis diukur menggunakan skala. Skala nyeri yang digunakan berbeda-beda untuk setiap penelitian. Sebagian besar studi mengukur tingkat keamanan dengan mengukur jumlah efek samping/ *adverse events* yang ditemukan dalam penelitian.

Altman menguji penggunaan meloxicam dosis rendah (5mg dan 10mg) dengan menggunakan plasebo sebagai kontrol. Total

peserta dalam penelitian ini sebanyak 403 orang, dengan umur rata-rata pada kelompok 5mg: 60,8 tahun, 10mg: 60,2 tahun, dan plasebo: 61,1 tahun. Efektivitas diukur menggunakan perubahan sub-skala nyeri WOMAC dari awal penelitian dengan minggu ke-12. Hasil yang didapatkan bahwa SoluMatrix meloxicam 5mg dan 10mg memberikan efek penurunan skala nyeri yang lebih signifikan dibandingkan dengan plasebo (-36,52 (p=0,0005) dan -34,41 (0,0059) dibandingkan dengan -25,68). Penelitian ini juga mengukur perubahan skala WOMAC secara keseluruhan, dengan tambahan sub-skala berupa tingkat fungsi dan kekakuan. Hasil yang didapatkan berupa dalam kelompok meloxicam 5mg dan 10mg mengalami perbaikan yang signifikan (di minggu ke-12: -10,13 (p= 0,0014), dan -9,98 (p= 0,0019)). Keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping, dengan hasil pada kelompok meloxicam 5mg dan 10mg masing-masing mengalami efek samping yang lebih banyak dibanding plasebo, 14/138 (10,14%) dan 13/131 (9,92%) dibandingkan 10/133 (7,52%). Efek samping dalam kelompok meloxicam (5mg dan 10mg) yang sering dilaporkan berupa pusing (7/269, 2,6%), diare (7/269%), dan mual (6/269%). Tidak dilaporkan adanya efek samping yang serius atau kematian dalam studi ini.<sup>24</sup>

Penelitian Bhatia (2020) menguji penggunaan lipogel diklofenak dengan Emulgel (gel diklofenak yang sudah dipasarkan) dan gel plasebo. Dosis/ konsentrasi diklofenak pada lipogel dan Emulgel sama.

Total peserta dalam penelitian ini sebanyak 36 orang, dengan rentang umur peserta di antara 23 sampai dengan 75 tahun. Efektivitas diukur menggunakan perubahan skala keseluruhan WOMAC yang mengukur tingkat nyeri, tingkat kekakuan, dan fungsi fisik dari awal penelitian hingga akhir. Ditemukan perubahan skala WOMAC secara keseluruhan lebih tinggi pada kelompok yang menggunakan lipogel diklofenak (36,39%) dan Emulgel (22,94%) dibandingkan dengan plasebo (-13,03%). Lipogel diklofenak dan Emulgel menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan plasebo, terbukti secara signifikan dalam semua luaran yang diukur, seperti pada nyeri (p=0,002), fungsi fisik (p=0,01) dan tingkat kekakuan (p=0,01). Keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping, dengan hasil tidak ditemukan ada efek samping dalam seluruh partisipan studi. Studi ini mendukung penggunaan NSAIDs topikal dalam penanganan osteoarthritis.<sup>26</sup> Penelitian dari Verkleij membandingkan efektivitas diklofenak dengan parasetamol sebagai obat kontrol. Total peserta penelitian sebanyak 104 orang, dengan umur rata-rata pada kelompok parasetamol: 64 tahun, dan diklofenak: 63,9 tahun. Efektivitas diukur menggunakan tingkat keparahan nyeri lutut sehari-hari, dengan skala nyeri NRS (Numerical Rating Scale). Hasil pada minggu ke-4 didapatkan bahwa rata-rata skor NRS sebesar 3,5 (2,1), dibandingkan 5,4 (2,1) saat awal penelitian. Penelitian ini juga menggunakan skala Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) untuk mengukur tingkat nyeri. Ketika dilakukan *follow-up* di minggu ke-12 ditemukan skor rata-rata sebesar 37,4 (21) dibandingkan 50,7 (16,4) saat awal penelitian. Dari hasil NRS dan KOOS, ditemukan bahwa diklofenak efektif dalam penanganan osteoarthritis. Penelitian ini juga mengukur skor fungsi dari KOOS, dengan hasil yang serupa dengan skor nyeri.<sup>22</sup>

Tabel 1. Karakteristik Studi (19, 21-27)

Penulis	Trial Registration Number	Total Partisipan	Kelompok Intervensi			Kelompok Kontrol			Lokasi
			Pasien	Intervensi	Durasi	Pasien	Intervensi	Durasi	
Verkleij, 2015	NTR1485	104	52	Diklofenak 50 mg t.i.d	2 minggu	52	Parasetamol 1000mg t.i.d	2 minggu	Belanda
Wadsworth, 2017	NCT01119898	259	130	Solusi Na Diklofenak 2% b.i.d (topikal)	4 minggu	129	Vehicle only / krim saja b.i.d	4 minggu	Amerika Serikat
Altman, 2015	NCT01787188	403	139	Solomatrix meloxicam 5 mg caps o.d	12 minggu	134	Plasebo 5mg caps o.d	12 minggu	Amerika Serikat
			130	SoluMatrix Meloxicam 10 mg caps o.d	12 minggu				
Yataba, 2017	JapicCTI-11693	633	316	S-flubiprofen 40mg (SFPP) patch o.d	2 minggu	317	S-furbiprofen 20mg (FP) patch b.i.d	2 minggu	Jepang
Bhatia, 2020	CTRI/2012/12/003263	37	12	Diklofenak Lipogel b.i.d	6 minggu	12	Emulgel b.i.d	6 minggu	India
					13	Lipogel plasebo b.i.d	6 minggu		
Nissen, 2016	NCT00346216	24081	8072	Celecoxib 100mg b.i.d	TD	7969	Naproxen 375mg b.i.d	TD	Multicenter
					8040	Ibuprofen 600mg t.i.d	TD		
Buendia-Lopez, 2018	TD	106	35	Platelet rich plasma 5ml inj	52 minggu	35	Etoricoxib 60mg	52 minggu	Spanyol
			36	Asam hyaluronat inj	52 minggu				
Hochberg, 2016	NCT01425853	606	304	Chondroitin sulphate 400mg + glucosamine hydrochloride 500mg t.i.d	6 bulan	302	Celecoxib 200mg o.d	6 bulan	Multicenter

Catatan: o.d= satu kali sehari, b.i.d= dua kali sehari, t.i.d= tiga kali sehari, TD = tidak disebut

Tabel 2. Luaran Studi (19, 21-27)

Penulis	Efektivitas		Keamanan	
	Metode	Hasil <sup>d</sup>	Metode	Hasil
Verkleij, 2015	Tingkat nyeri lutut berdasarkan NRS (Numerical Rating Scale)	Rata-rata perbedaan (parasetamol & diklofenak) : -0,2 (-1,0 to 0,7)	Partisipan yang melaporkan efek samping	Diklofenak: 63,5%
	Tingkat nyeri lutut diukur menggunakan KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)	Rata-rata perbedaan (parasetamol & diklofenak): -2,8 (-10,7 to 5,1)		Parasetamol: 46,2 %
Wadsworth, 2017	Perubahan skala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index)	Na diklofenak 2%: -4,5 Kontrol : -3,6	Kejadian efek samping	Na diklofenak 2%: 33% Kontrol: 58%
Altman, 2015	Perubahan skala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index)	SoluMatrix <i>meloxicam</i> 5 mg: -36,52 SoluMatrix <i>meloxicam</i> 10 mg: -34,41 Plasebo : -25,68	Kejadian efek samping	SoluMatrix <i>meloxicam</i> 5mg: 10,14% SoluMatrix <i>meloxicam</i> 10mg: 9,2% Plasebo: 7,52%
Yataba, 2017	Perubahan skala nyeri VAS (Visual Analogue Scale)	SFPP <sup>a</sup> : 40,9mm FP <sup>b</sup> : 30,6mm	Kejadian efek samping	SFPP <sup>a</sup> : 13% FP <sup>b</sup> : 3,8%
Bhatia, 2020	Perubahan indeks WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index)	Lipogel diklofenak: 36,39% Emulgel: 22,94% Plasebo: -13,03% <sup>c</sup>	Kejadian efek samping	0 0 0
Nissen, 2016	Perubahan skala nyeri VAS ( <i>Visual Analogue Scale</i> )	Celecoxib: -9,3 ± 0,26mm	Kejadian efek samping berat	Celecoxib : 18,34% Ibuprofen : 20,32 % Naproxen : 20,31%
		Ibuprofen: -9,5 ± 0,26mm	Kejadian efek samping ringan	Celecoxib : 53,15 % Ibuprofen : 54,59% Naproxen : 54,67%
		Naproxen: -10,2 ± 0,26mm	Kejadian efek samping	PRP: 0 HA: 2 NSAIDs: 0
Buendia-Lopez, 2018	Perubahan subskala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index) saat minggu ke-52	PRP: -20,39% HA: -1,03 % NSAIDs: -6,4 %	Kejadian efek samping	PRP: 0 HA: 2 NSAIDs: 0
Hochberg, 2016	Perubahan subskala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index)	Chondroitin S+glucosamine HCl: -185,7 Celecoxib: -186,8	Kejadian efek samping	Chondroitin S+glucosamine HCl: 51% Celecoxib: 50,5%

Catatan: a= S-flubiprofen 40mg (SFPP) patch, b= S-furbiprofen 20mg (FP) patch, c= pada kelompok plasebo tidak ditemukan perbaikan index WOMAC, tetapi ditemukan perburukan, d= perbedaan dalam hasil subskala nyeri WOMAC disebabkan oleh perbedaan dari alat pengukuran yang berbeda, namun tetap mengacu kepada kriteria WOMAC

Ketika dilakukan *follow-up* di minggu ke-12 ditemukan skor fungsi sebesar 31,4 (20,2) dibandingkan 46 saat awal penelitian. Tetapi, dalam penelitian ini, ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam luaran yang diuji antara diklofenak dan parasetamol. Penelitian ini mendukung parasetamol sebagai terapi lini pertama untuk osteoarthritis.<sup>22</sup>

Keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping, dengan hasil partisipan kelompok diklofenak melaporkan efek samping lebih banyak dibanding anggota kelompok parasetamol, 33 (63,5%) dibandingkan 24 (46,2%). Pada kelompok diklofenak ditemukan efek samping ringan yang lebih tinggi di bidang pencernaan (36,5% dengan 13,5%), pernapasan (34,6% dengan 15,4%), kulit (26,9% dengan 11,5%), dan psikiatri (38,5% dengan 28,8%).<sup>22</sup>

Penelitian dari Wadsworth membandingkan Na diklofenak 2% topikal dengan krim plasebo sebagai kontrol. Total peserta penelitian sebanyak 259 orang, dengan umur rata-rata pada kelompok Na diklofenak: 60,2 tahun, plasebo: 61,9 tahun. Efektivitas diukur menggunakan rata-rata penurunan sub-skala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), di mana ditemukan terdapat penurunan yang lebih tinggi pada kelompok yang menerima Na diklofenak 2% topikal (-4,4) dibanding kontrol (-3,4), dengan  $p=0,040$ . Hasil studi ini juga menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam skala fungsi ( $p=0,061$ ) dan tingkat kekakuan ( $p=0,097$ ). Keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping, dengan hasil kelompok Na diklofenak 2% mengalami efek samping yang lebih sedikit dibanding kontrol, 33% dibandingkan 58% ( $p=0,07$ ). Sebagian besar efek samping yang ditemukan berupa gangguan di lokasi penggunaan krim, seperti kulit kering (Na diklofenak 2%: 20%, plasebo: 21,7%), eritema (Na diklofenak 2%: 3,1%, plasebo: 11,6%), pruritus (Na diklofenak 2%: 2,3%, plasebo: 14%), kulit mengelupas (Na diklofenak 2%: 6,2%, plasebo: 7,8%), dan nyeri (Na diklofenak 2%: 1,5%, plasebo: 3,1%). Tidak ada efek samping yang serius atau kematian yang dilaporkan.<sup>25</sup>

Penelitian Yataba menguji penggunaan plaster SFPP (S-flurbiprofen plaster) yang mengandung 40mg S-flurbiprofen, dengan plester FP (flurbiprofen) yang mengandung 20mg S-flurbiprofen sebagai kontrol. Peserta dalam penelitian ini sebanyak 633 orang, dengan umur rata-rata pada kelompok SFPP: 67,1 tahun, FP: 67,6 tahun. Efektivitas diukur menggunakan perubahan skala nyeri Visual Analogue Scale (VAS) dari awal dibandingkan dengan akhir penelitian. Kelompok intervensi yang menggunakan SFPP *patch* menunjukkan rata-rata penurunan skala nyeri yang lebih signifikan dibanding kelompok kontrol yang menggunakan FP *patch* (40,9mm dibandingkan 30,6mm;  $p<0,001$ ). Keamanan diukur dengan melihat angka kejadian efek samping, kemudian diteliti hubungannya dengan penggunaan obat. Didapatkan jumlah efek samping yang berhubungan dengan penggunaan obat untuk kelompok SFPP dan FP masing-masing 41, 13% & 12, 3,8% ( $p<0,001$ ). Efek samping yang ditemukan di lokasi pemasangan sebesar 9,5% untuk SFPP dan 1,6% untuk FP ( $p<0,001$ ). Sebagian besar efek samping yang ditemukan berupa gangguan pada lokasi pemasangan *patch*, seperti dermatitis (SFPP: 3,5%, FP: 0,6%), eritema. Dalam studi ini diperkirakan efek samping di lokasi pemasangan lebih banyak ditemukan di kelompok SFPP karena daya rekat SFPP yang jauh lebih tinggi dibanding FP. Tidak

ditemukan efek samping yang serius yang signifikan atau kematian dalam penelitian ini.<sup>21</sup>

Nissen melakukan penelitian mengenai keamanan celecoxib (NSAIDs selektif COX-2) dibandingkan dengan ibuprofen dan naproxen. Terdapat 24,081 peserta dalam penelitian ini, dengan umur rata-rata untuk kelompok celecoxib: 63,0 $\pm$ 9,5, naproxen: 63,3 $\pm$ 9,4, ibuprofen: 63,2 $\pm$ 9,4. Keamanan diukur menggunakan kejadian efek samping, dengan fokus pada kejadian yang memenuhi kriteria Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC), seperti kematian akibat penyebab kardiovaskuler (pendarahan, stroke, myocardial infraction), dianggap sebagai luaran primer. Kejadian *major adverse cardiovascular events* (MACE), gangguan pencernaan, gangguan ginjal, anemia defisiensi besi dengan penyebab pencernaan, dan perawatan akibat hipertensi dan gagal jantung juga diukur sebagai luaran dari penelitian ini. Dalam populasi *intention-to-treat* (ITT), luaran primer ditemukan di 188 (2,3%) pasien di kelompok celecoxib, 201 (2,5%) pasien di kelompok naproxen, 218 (2,7%) di kelompok ibuprofen (*hazard ratio*: celecoxib dan naproxen: 0,93 (IK 95%: 0,76-1,13), celecoxib dan ibuprofen: 0,85 (IK 95%: 0,7-1,04), ibuprofen dan naproxen: 1,08 (IK 95%: 0,9-1,31)). *Hazard ratio* dalam luaran keamanan lain yang diuji dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang sama, yaitu celecoxib menunjukkan *hazard ratio* yang lebih rendah.<sup>19</sup>

Penelitian Nissen juga mengukur dan membandingkan efektivitas dari obat yang diuji, diukur dengan menggunakan perubahan skala VAS dari awal penelitian hingga *follow-up* terakhir. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbaikan yang lebih tinggi dan signifikan pada kelompok naproxen dibanding celecoxib dan ibuprofen. Pada kelompok naproxen ditemukan perubahan VAS sebesar: -10,2  $\pm$  0,26mm, celecoxib: -9,3  $\pm$  0,26mm, dan ibuprofen: -9,5  $\pm$  0,26mm ( $p$ -value naproxen dan celecoxib:  $<0,001$ ,  $p$ -value naproxen dan ibuprofen: 0,01). Penelitian ini mendukung celecoxib sebagai NSAIDs yang memiliki tingkat keamanan yang sebanding dengan NSAIDs yang sudah sering digunakan dalam praktik sehari-hari, dalam penelitian ini berupa ibuprofen dan naproxen.<sup>19</sup>

Penelitian Buendia-Lopez membandingkan penggunaan injeksi LP-PRP (*leukocyte-poor platelet-rich-plasma*), injeksi asam hyaluronat, dan penggunaan NSAIDs oral berupa etoricoxib dalam penanganan osteoarthritis. Terdapat 106 peserta dalam penelitian ini, dengan umur rata-rata pada kelompok NSAIDs: 57,42  $\pm$  3,1 tahun. Penelitian ini mengukur perubahan skor pada subskala nyeri WOMAC saat minggu ke-52. Pada kelompok etoricoxib ditemukan penurunan sebesar -6,4%, asam hyaluronat: -1,03%, dan PRP: -20,39%. Penelitian ini juga memeriksa perubahan radiografis yang diukur menggunakan sinar-X dan *magnetic resonance imaging* (MRI), dengan hasil bahwa pada ketiga kelompok tidak ditemukan perbedaan yang signifikan, dan semua modalitas terapi tidak bisa menginduksi terjadinya penebalan jaringan tulang rawan di area sendi. Keamanan diukur dengan melihat kejadian efek samping selama penelitian. Terdapat dua kejadian efek samping yang muncul saat penelitian, di kelompok asam hyaluronat. Efek samping yang muncul terjadi akibat prosedur injeksi, bukan reaksi terhadap obat. Kelompok PRP dan etoricoxib tidak melaporkan adanya efek samping. Penelitian ini mendukung penggunaan PRP sebagai terapi osteoarthritis yang lebih efektif dibanding NSAIDs dan asam hyaluronat, namun perlu dipertimbangkan bahwa jalur pemberian

PRP dengan NSAIDs berbeda (injeksi vs oral), yang dapat mempengaruhi kepada pemilihan modalitas terapi.<sup>23</sup>

Hochberg membandingkan penggunaan chondroitin S+glucosamine HCl (golongan *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis* (SYSADOA)) dengan celecoxib. Total peserta dalam penelitian ini sebanyak 606 orang, dengan umur rata-rata pada kelompok celecoxib: 63,2 tahun. Efektivitas diukur menggunakan rata-rata penurunan sub-skala nyeri WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pada bulan ke-6. Hasil yang didapatkan pada kelompok celecoxib: -186,8, dan pada kelompok chondroitin S+glucosamine HCl: 185,7. Penurunan skor nyeri yang diobservasi signifikan pada kedua kelompok, sehingga dapat dinilai bahwa celecoxib dan chondroitin S+glucosamine HCl efektif untuk penanganan osteoarthritis. Keamanan dinilai dari kejadian efek samping yang ditemukan selama penelitian. Dalam kelompok celecoxib ditemukan: 50,5% (151/299), dan kelompok chondroitin S+glucosamine HCl: 51 % (155/304). Terdapat 17 efek samping serius, tujuh dalam kelompok chondroitin+glucosamine, 10 dalam kelompok celecoxib. Pada kelompok celecoxib terdapat dua kejadian efek samping yang dipastikan berhubungan dengan pengobatan (pusing, dan dermatitis alergi), dan satu efek samping mungkin berhubungan dengan pengobatan (dermatitis *psoriaform*), tujuh efek samping lainnya yang ditemukan disimpulkan tidak berhubungan dengan penelitian. Tidak ditemukan kematian dalam penelitian ini.<sup>27</sup>

Berdasarkan temuan-temuan di atas, dapat disimpulkan bahwa NSAIDs efektif dan aman untuk digunakan sebagai pengobatan osteoarthritis. Sebagian besar studi mendukung penggunaan NSAIDs, kecuali penelitian dari Verkleij menganjurkan penggunaan parasetamol (acetaminophen) sebagai terapi lini pertama, tetapi dalam hasil penelitiannya ditemukan bahwa diklofenak juga menunjukkan perbaikan. Hal yang sama ditemukan dalam penelitian Buendía-López. Hasil dari penelitian yang lain menemukan bahwa penggunaan NSAIDs mampu mengurangi tingkat nyeri yang dilaporkan pasien, yang membuktikan efektivitas dari penggunaan obat tersebut. Dari segi tingkat keamanan, ditemukan bahwa dalam penggunaan  $\leq 12$  bulan tidak ditemukan kematian, dan jumlah efek samping yang ditemukan sebagian besar berupa efek samping ringan. Tingkat efek samping serius yang lebih banyak dan adanya kematian dalam penelitian ditemukan dalam penelitian Nissen, di mana rata-rata waktu pemberian intervensi yaitu 20 bulan. Sebagian besar penelitian yang diinklusi dalam tinjauan ini memiliki rata-rata usia peserta sebesar 60 tahun, sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan NSAIDs aman untuk menangani osteoarthritis dalam penanganan osteoarthritis. Jalur pemberian yang dianjurkan berupa obat topikal, berdasarkan penelitian Bhatia, Wadsworth, dan Yataba, membuktikan efektivitas penggunaan NSAIDs topikal, serta membuktikan keamanannya yang ditunjukkan dengan efek samping yang rendah, dan cenderung berhubungan dengan kondisi di permukaan kulit, bukan efek samping sistemik. Obat topikal yang dapat digunakan berupa Na diklofenak, atau S-flurbiprofen. Jika menggunakan obat oral, jenis NSAIDs yang dianjurkan berupa celecoxib (obat selektif COX-2), karena menimbulkan efek samping yang minimal pada pencernaan jika dibandingkan ibuprofen dan naproxen, seperti yang dibuktikan dalam penelitian Nissen.

Dalam penyusunan *systematic review* ini terdapat keterbatasan yaitu jumlah studi yang kurang, dan terdapat studi RCT yang digunakan sebagai acuan dalam penyusunan tinjauan ini bukan studi *blinded*. Studi open label berpotensi menimbulkan bias yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

## 5. SIMPULAN DAN SARAN

Penggunaan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) efektif dan aman dalam penanganan osteoarthritis. Berdasarkan penerapannya, penggunaan NSAIDs topikal lebih dianjurkan dengan alasan menyebabkan efek samping yang minimal namun tetap memberikan efek pengobatan yang signifikan. Jenis obat topikal yang dapat digunakan berupa Na diklofenak, atau S-flurbiprofen, jika menggunakan obat oral dianjurkan menggunakan celecoxib karena menunjukkan kejadian efek samping pencernaan yang lebih sedikit. Jangka waktu pengobatan yang paling aman selama  $\leq 12$  bulan. Penggunaan NSAIDs aman dilakukan pada populasi pasien  $\geq 60$  tahun.

Kedepannya dilakukan telaah sistematis secara berkala oleh tenaga medis agar informasi yang dimiliki mengenai efektivitas dan keamanan NSAIDs osteoarthritis selalu terbaru, serta melakukan penelitian pada tipe NSAIDs yang lain, dan pada osteoarthritis di sendi yang lebih spesifik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011;7(1):33–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
2. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: Pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res*. 2018;11:2189–96.
3. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105(1):185–99.
4. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160–7.
5. April KT, Bisailon J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AWS, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(5).
6. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2019;27(11):1578–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
7. Miller LE, Fredericson M, Altman RD. Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Orthop J Sport Med*. 2020;8(1):1–11.
8. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: Which



- drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1259–68.
9. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, Thomas T, Veronese N, Charles A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging* [Internet]. 2019;36(s1):45–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00661-0>
  10. Higgins, Julian PT and Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Handbook.* 2011.
  11. Gibofsky A, Altman R, Daniels S, Imasogie O, Young C. Low-dose SoluMatrix diclofenac: A review of safety across two Phase III studies in patients with acute and osteoarthritis pain. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1327–39.
  12. Huang WN, Tso TK. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(1):87–94.
  13. Zhao D, Chen Z, Hu S, Lin J, Shao Z, Wang G, et al. Efficacy and Safety of Loxoprofen Hydrogel Transdermal Patch Versus Loxoprofen Tablet in Chinese Patients with Myalgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2019;39(4):369–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00756-x>
  14. Rashid R, Chang C, Niu F, Deguzman L, Draves M, Awsare S, et al. Evaluation of a Pharmacist-Managed Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Deprescribing Program in an Integrated Health Care System. *J Manag care Spec Pharm.* 2020;26(7):918–24.
  15. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM(Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) t. *Eur Heart J.* 2017;38(44):3282–92.
  16. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1415-1422.e4.
  17. Reed GW, Abdallah MS, Shao M, Wolski K, Wisniewski L, Yeomans N, et al. Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1741–51.
  18. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, Solomon DH, Stevens T, Vargo J, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1453–63.
  19. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–29.
  20. Macdonald TM, Hawkey CJ, Ford I, McMurray JJV, Scheiman JM, Hallas J, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: The Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2017;38(23):1843–50.
  21. Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. The efficacy and safety of s-flurbiprofen plaster in the treatment of knee osteoarthritis: A phase ii, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Pain Res.* 2017;10:867–80.
  22. Verkleij SPJ, Luijsterburg PAJ, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SMA. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: A randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2015;65(637):e530–7.
  23. Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MÁ. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol* [Internet]. 2018;19(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s10195-018-0501-3>
  24. Altman R, Hochberg M, Gibofsky A, Jaros M, Young C. Efficacy and safety of low-dose SoluMatrix meloxicam in the treatment of osteoarthritis pain: A 12-week, phase 3 study. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(12):2331–43.
  25. Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):241–50.
  26. Bhatia A, Goni V, Chopra S, Singh B, Katare OP. Evaluation of efficacy and safety of a novel lipogel containing diclofenac: A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial in patients with signs and symptoms of osteoarthritis. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2020;20(June):100664. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100664>
  27. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-

blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44.