

Effect van dexamethason-iontoforese bij patiënten met tendopathieën

Een gerandomiseerde pilot-studie in een eerstelijns fysiotherapiepraktijk

Drs. H.J.M. Hendriks;
fysiotherapeut/
gezondheidswetenschapper.
Instituut voor Fysiotherapie "De
Klepperheide" te Druten.
Wetenschappelijk medewerker
Stichting Wetenschap en Scholing
Fysiotherapie te Amersfoort.
Prof. Dr. A.L.M. Verbeek; arts-
epidemioloog, afdeling
Epidemiologie, K.U. Nijmegen.
Prof. Dr. L.B.A. van de Putte;
rheumatoloog, Academisch
Ziekenhuis Nijmegen, K.U.
Nijmegen.
Mw. drs. R.A. Vermeulen;
apotheker te Druten.
Correspondentieadres:
Klepperheide 20, 6651 KM

Tendopathieën zijn berucht vanwege hun veelal hardnekkige karakter, ondanks een zorgvuldig ingesteld conservatief therapeutisch beleid. De belangrijkste klinische symptomen bij deze aandoeningen zijn funktieverlies en pijn. In een gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pilot-studie werd het korte-termijn effect bestudeerd van transcutane toediening van het anti-inflammatoire middel dexamethasondinatriumfosfaat (DDF) vs. een fysiologische zoutoplossing door middel van iontoforese. De doseringsparameters waren: een stroomintensiteit van 0,2-0,4 mA/cm² voor de actieve electrode, een behandelduur van 20 minuten met een frequentie van 3 maal per week met een maximum van 12 behandelingen. 22 Patiënten met de diagnose 'tendopathie' (met een gemiddelde duur van 10.7 weken) werden aselekt over twee groepen verdeeld. De uitkomstvariabelen waarop de analyses zijn verricht betreffen een pijnmeting met behulp van de Visual Analogue Scale (0-100), de mate van funktieverlies door middel van een ADL 5-klassen-schaal en de bevindingen van fysiotherapeutische provocatietests (rek-, weerstands- en drukpijn) door middel van een Numerous Rating Scale (NRS 11; 0-10).

De patiënten in de experimentele groep (n=14) vertoonden een duidelijke vermindering (p<0.05) van de pijnintensiteit, funktiebeperking en fysiotherapeutische bevindingen in vergelijking met de placebogroep (n=8). Bij 2 patiënten die werden behandeld met DDF-iontoforese trad er een kortdurende purperrode verkleuring op. Verder werd bij de patiënten (voor beide groepen) een zeer lichte huidirritatie geconstateerd zoals dat bij gelijkstroom applicaties was te verwachten. Deze reacties waren tijdelijk van aard. Hoewel terughoudendheid vooralsnog geboden is, lijkt iontoforetische toediening van DDF bij deze patiënten een effectieve en weefselvriendelijke behandelmethode te zijn, hetgeen verder onderzoek rechtvaardigt.

In de fysiotherapiepraktijk wordt men regelmatig geconfronteerd met patiënten met chronische, soms zelfs ogenschijnlijk therapieresistente vormen van tendopathie, waarvan de epicondylitis en de achillobdynamie beruchte voorbeelden zijn (1,2). De behandeling van deze tendopathieën blijkt in de huidige geneeskunde

nog vaak een groot probleem (2-4). In een meerdimensionaal belasting/belastbaarheidsmodel wordt aangegeven dat naast directe belasting een falend herstelproces een mogelijke oorzaak kan zijn voor het voortduren van de tendopathie. Hierdoor kan een normale belasting als relatieve overbelasting worden beschouwd.

Deze (relatieve) overbelasting leidt tot lokale inflammatoire (en degeneratieve) processen met als gevolg een verdere afname van de belastbaarheid van het bindweefsel van de pees (vicieuze cirkel). Dit kan een verminderde effectieve weefselcirculatie van het bindweefsel van de pees tot gevolg hebben waardoor het normale herstelproces wordt belemmerd. Dit is een mogelijke verklaring voor het ervaringsfeit dat bindweefsel na een ogenschijnlijk gering letsel kan leiden tot een langdurige post-traumatische ontstekingsreactie (self-perpetuating inflammation) (5,6). Door de aanhoudende nocisensorische prikkeling is een segmentale uitbreiding van het klachtenpatroon mogelijk. De belangrijkste klinische symptomen zijn pijn, zwelling en functieverlies. De symptomen zijn nauw gerelateerd aan de ernst en het stadium (duur) van de aandoening (3,7).

In vrijwel alle gevallen worden patiënten met tendopathieën bij voorkeur conservatief behandeld zoals rust, met of zonder partiële immobilisatie, ijspakkingen, medicamenteuze therapieën en fysiotherapeutische behandelvormen. Wanneer deze conservatieve behandelingen geen adequate verbetering bewerkstelligt, probeert men vaak door lokale infiltratie van glucocorticosteroiden het beloop van het letsel gunstig te beïnvloeden (4,8-10). Corticosteroiden worden gebruikt bij de behandeling van wekedelenletsels vanwege hun sterk anti-inflammatoir effect, waardoor onder anderen de pijn verdwijnt. Het effect is vooral symptomatisch en neemt in feite niet de oorzaak van de aandoening weg (10). Een ernstige bijwerking die kan optreden, is het feit dat de reparatieve processen van het collageen bindweefsel sterk worden vertraagd (mesenchymnarcose) zodat het bindweefsel langere tijd verminderd belastbaar blijft (11). Deze en andere uit de literatuur bekende potentiële nadelige effecten van corticosteroiden zijn deels het gevolg van het middel zelf (de lokale te hoge dosering) maar zeker ook het gevolg van de moeilijke en traumatiserende injectietechniek (11,12,13).

Transcutane medicamenteuze beïnvloeding van de ontstekingsreactie met behulp van iontoforese zou mogelijk een effectieve behandelmethode kunnen zijn voor deze hardnekkige tendopathieën, waardoor mogelijke nadelen van injectietherapie kunnen worden vermeden (14). Iontoforesetherapie is niet invasief en het anti-inflammatoire middel kan lokaal en gelijkmatig in lage concentraties worden toegediend, zonder verdere weefselbeschadiging (14,15). Gangarosa et al. (16) concludeerden op grond van hun in vitro uitgevoerd onderzoek naar het electrogeleidend vermogen van een aantal corticosteroiden, dat deze inderdaad geschikt zijn of geschikt gemaakt kunnen worden voor gebruik bij iontoforese. Door middel van experimenteel proefdieronderzoek (Rhesusapen) hebben Glass et al. (17) onomstotelijk aangetoond dat door iontoforetische toediening kleine hoeveelheden dexamethason getransporteerd worden naar onderliggende weefsels en dat dexamethasondinatriumfosfaat (DDF) superieur was ten opzichte van hydrocortison. Dit is echter in tegen-

spraak met de bevindingen van Chantraine et al. (18) die door zowel onderzoek in vitro (door middel van papier-electroforese) als in vivo bij proefdieren geen migratie van corticosteroiden konden aantonen. Chantraine et al. verklaarden het positieve effect van corticosteroid-iontoforese bij 56% van de 188 patiënten met locomotore klachten door het galvanische effect van de gelijkstroom.

Ondanks deze tegenstrijdige bevindingen blijkt uit de literatuur (16,17,19-22) dat de klinische resultaten van corticosteroid-iontoforese bemoedigend zijn. De effectiviteit van iontoforetische toediening van corticosteroiden kan op basis van deze literatuur niet worden aangetoond. Er is slechts één gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd door Bertolucci (22). In deze gecontroleerde dubbelblinde studie toonde Bertolucci aan dat de behandeling van diverse tendinitiden van de schouder, door middel van gecombineerde iontoforetische toediening van dexamethason (decadron) en lidocaïne, een aanzienlijke en snelle pijnvermindering gaf (meer dan 12 uren), in tegenstelling tot de placebo-groep. Het blijft echter onduidelijk wat het effect van dexamethason is bij deze aandoeningen.

Doel van de hier beschreven pilot-studie is een antwoord te vinden op de vraag: Wat is het korte-termijn effect van iontoforetische toediening van dexamethason bij patiënten met oppervlakkige en goed te lokaliseren 'hardnekkige' tendopathieën? Middels deze studie wordt getracht inzicht te krijgen in het specifieke effect van DDF-iontoforese als therapeutische interventie.

Patiënten en methoden

Patiëntselectie en randomisatie

In deze studie werden 22 patiënten (12 mannen, 10 vrouwen) geselecteerd die door de huisarts of medisch specialist met de diagnose 'tendopathie' werden verwezen naar een eerstelijnspraktijk voor fysiotherapie. De selectieperiode was van maart 1989 tot en met oktober 1989. De patiënten kwamen slechts dan in aanmerking voor deelname aan het onderzoek wanneer de diagnose gesteld kon worden op basis van klachten en symptomen vanuit de anamnese, het functieonderzoek en palpatie volgens de richtlijnen van de Nederlandse Academie der Orthopedische Geneeskunde (3,4,22). De belangrijkste klinische symptomen zijn pijn en functieverlies en zijn nauw gerelateerd aan de ernst van de aandoening. Bij het functieonderzoek diende de rek- en weerstandstest van het aangedane pees positief te zijn. De aandoening moest duidelijk te lokaliseren, oppervlakkig gelegen en naar alle waarschijnlijkheid ontstaan zijn ten gevolge van overbelasting. De patiënten mochten niet ouder dan 65 of jonger dan 18 jaar zijn. De klachten moesten 'hardnekkig' zijn; dat wil zeggen dat alleen die patiënten in aanmerking kwamen bij wie een acute verandering in het ziektebeloop, op grond van het al langere bestaan en de hardnekkigheid van deze klachten, onwaarschijnlijk was. Voor dit onderzoek is

de term 'hardnekkig' gedefinieerd door middel van arbitrair gestelde grenzen van minimaal 8 weken en maximaal 16 weken. Conservatieve behandeling (zoals rust, partiële immobilisatie, NSAID-medicatie en fysiotherapie n.n.o.) had geen verbetering bewerkstelligd. Patiënten werden voor deelname aan het onderzoek uitgesloten bij aanwezigheid van uitgebreide segmentale stoornissen, interfererende ziektebeelden zoals systeemziekten, neurologische aandoeningen en maligniteit. Corticosteroid- en/of NSAID-medicatie tijdens het onderzoek was niet toegestaan. Patiënten bij wie duidelijk was dat de klachten chronisch recidiverend waren, of dat ze niet aan de gewenste nazorg en therapieeregels konden voldoen, werden eveneens uitgesloten. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen mondeling en schriftelijk informatie over het onderzoek. Deelname geschiedde pas na toestemming van de patiënten en de behandelend arts. In overeenstemming met de 'informed consent' kon de patiënt elk moment deelname aan het onderzoek stoppen.

Bij deelname aan dit onderzoek werden bij het eerste consult de persoonskenmerken en de 'baseline'-variabelen vastgelegd door de fysiotherapeut/onderzoeker (HH). De deelnemer ging na het eerste fysiotherapeutisch consult naar de verwijzend arts om contra-indicaties uit te sluiten en deelname aan het onderzoek te bevestigen door middel van het schrijven van het recept. Deelnemers aan dit onderzoek werden in twee groepen verdeeld door aselechte toewijzing van het medicament of placebo. De blok-randomisatie geschiedde met behulp van 30 gesloten enveloppen en vond plaats onder toezicht van de apotheker (RV). Een tabel met random nummers bepaalde de ordening van de enveloppen (24). De apotheker was verantwoordelijk voor de codering en de dubbelblinde procedure.

Het middel werd vervaardigd door de apotheker en gecodeerd aan de patiënt meegegeven. Het protocol was goedgekeurd door de ethische commissie van het Academisch Ziekenhuis St. Radboud en de Katholieke Universiteit Nijmegen.

Therapie en Procedure

Het behandelprotocol bestond uit een basisbehandeling en de iontoforetische interventie. De patiënten werden driemaal per week behandeld (maandag, woensdag, vrijdag), gedurende minimaal twee weken (6 behandelingen, meetmoment T1) met een maximum van 12 behandelingen (meetmomenten T2a en T2b). Iedere patiënt werd steeds door dezelfde fysiotherapeut (HH) en volgens hetzelfde protocol behandeld. De basisbehandeling was voor iedere patiënt gelijk en bestond uit voorlichting om inzicht in de pathologie te krijgen, adviezen betreffende de regionale belastbaarheid, rekkingsoefeningen en belastingbeperkende maatregelen. Actieve bewegingen binnen de pijngrens werden toegestaan. Instructie wat betreft de nazorg was voor beide groepen gelijk.

De interventie bestond uit het toedienen van de DDF of een fysiologisch-zoutoplossing (placebo) door middel van iontoforese. De medicatie bestond uit het in water

oplosbare preparaat, DDF (4 mg/ml), het niet-ionogene conserveermiddel methylhydroxybenzoaat (1 mg/ml) in gedestilleerd water. De pH van de oplossing was 7,0. Het preparaat werd in een donker flesje bewaard. De placebo bestond uit de oplossing natrium chloridum (fysiologisch zoutoplossing, 9 mg/ml), methylhydroxybenzoaat (1 mg/ml) in gedestilleerd water. De toegevoegde geneesmiddelen hadden dezelfde helderheid, kleur, reuk, viscositeit en hetzelfde volume zodat de dubbelblind procedure gewaarborgd bleef.

Gedurende de behandeling met iontoforese en de eerste zes weken erna mochten alleen de dagelijkse activiteiten uitgevoerd worden, indien mogelijk met ontlastende orthopedische voorzieningen of tape. De patiënt werd geleerd enkele keren per dag statische rekkingsoefeningen te doen, de eerste keer direct na het wakker worden.

In deze studie is gekozen voor een behandeltime van 20 minuten. De stroom-intensiteit is gecorreleerd aan het electrode-oppervlak en is tevens afhankelijk van de verdraagzaamheid van de patiënt. De stroom mocht onder de prikkelelektrode voelbaar zijn, maar beslist niet pijnlijk of branderig. Om etsing te voorkomen werd in eerste instantie een stroomdichtheid van 0,2 mA/cm² aangehouden (23). Afhankelijk van de huidreactie kon bij de volgende behandeling de stroomdichtheid opgevoerd worden tot maximaal 0,4 mA/cm², afhankelijk van de verdraagzaamheid en de huidreactie van de patiënt. De code werd verbroken nadat de effectmetingen vastgelegd waren (meetmoment T1).

Methodiek

De patiënt werd geïnformeerd over de behandeling en in een ontspannen uitgangshouding geplaatst. De huid werd geschoren, licht 'gescrubbed' en vervolgens gereinigd met alcohol. Kleine huiddefecten werden afgedekt met vaseline. De oplossing werd door middel van een injectienaald op een hydrofiel (Ucolon) gaasje gebracht, waarbij zo 'schoon' mogelijk gewerkt diende te worden in verband met eventuele parasitaire microbiologische vervuiling van de oplossing.

De grootte van de prikkelelektrode (anode) was afhankelijk van het te behandelen gebied, in de regel niet groter dan 3x3 cm.

De elektrode werd op de tussenstof geplaatst (hydrofiel gaasje met medicament of placebo) en nauwkeurig aangepast aan de vorm van het te behandelen lichaamsdeel. De tussenstof diende voldoende oplossing te bevatten om (punt-)etsing te voorkomen. De indifferente elektrode (10x15 cm) werd bij voorkeur tegenover de prikkelelektrode geplaatst. De elektroden werden met gelijke druk bevestigd met een rubberen band. De patiënt werd nauwkeurig voorgelicht over de te verwachten sensaties. De stroomsterkte werd geleidelijk opgevoerd tot de maximale voorgeschreven stroomsterkte. Er werd regelmatig geïnformeerd naar de sensaties bij de patiënt. Na de behandeling werd de huid behandeld met arnicazalf (ter verzorging van de huid in verband met mogelijke huidirritatie).

De transcutane iontoforetische toediening werd uitgevoerd met een stroomconstant apparaat, de Endomed 525, van de firma Delft Instruments. Enraf Nonius.

Effectmaten en follow-up

Zowel de behandeling als de evaluatie van alle deelnemende patiënten geschiedde door dezelfde fysiotherapeut (HH). Om 'bias' te voorkomen werd de studie dubbelblind uitgevoerd. Zowel de therapeut als de patiënt waren niet op de hoogte van de aard van het toegediende medicament. De effectmetingen werden (voorafgaande aan de behandeling) vastgelegd, namelijk na twee weken (zes behandelingen, T1), vier weken (twaalf behandelingen, T2a en T2b) en vier maanden na aanvang van het onderzoek (T3) (Schema 1).

De gebruikte meetinstrumenten om de effecten te meten en te evalueren waren een Visual Analogue Scale (VAS) en een 5-klassen schaal voor ADL. De (100 mm) VAS (VAS 0= geen pijn; 100= onverdraaglijke pijn) werd gebruikt om de momentane pijnintensiteit te meten. De VAS is uitgebreid getest op reproduceerbaarheid (27-29). Een ordinale 5-klassen schaal voor ADL werd gebruikt om veranderingen in dagelijks voorkomende handelingen en activiteiten te meten (klasse 1: alle activiteiten kunnen volledig worden uitgevoerd, klasse 5: alle activiteiten kunnen zeer vaak niet volledig worden uitgevoerd) (30,31). Sportactiviteiten werden gemeten door middel van eenzelfde vijf-klassenschaal als de ADL-metingen.

Daarnaast werden de semi-objectieve fysiotherapeutische bevindingen gebruikt als effectmaat zoals dat ook gebeurt in de dagelijkse praktijk. De pijn die optreedt bij druk, weerstands- en lengtetests, uitgevoerd door de fysiotherapeut/onderzoeker, werd door de patiënt weergegeven op een NRS-11 schaal (Numerous Rating Scale van 0 tot en met 10; 0=geen pijn; 10=onverdraaglijke pijn). Deze tests werden uitgevoerd zoals beschreven in Winkler (3,4,23).

Ongewenste neveneffecten werden nagevraagd door middel van een vragenlijst gebaseerd op ja/nee en een omschrijving van het ongewenste effect en een beoordeling door de fysiotherapeut (HH).

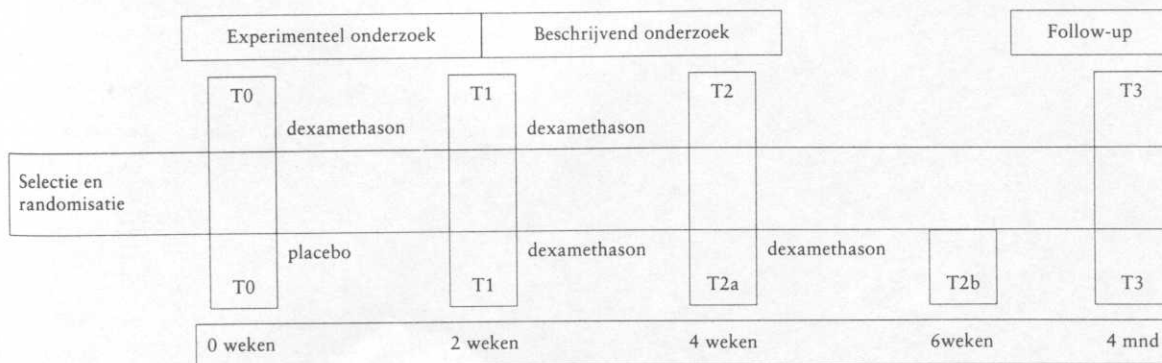
Datacollectie en Statistiek

Allereerst werd beschouwd in welke mate de randomisatie geslaagd was ten aanzien van de persoonsgegevens en de baseline karakteristieken. De eigenlijke analyse betrof een vergelijking van de effectvariabelen tussen beide groepen over een periode van twee weken (T1). Bij de analyse van de effectmaten werd steeds uitgegaan van de procentuele toe- of afname ten opzichte van de baseline meting. Intra-individuele verschillen voor gepaarde waarnemingen binnen de groepen werd door middel van Wilcoxon's signed rank test getoetst. Statistische analyse van het verschil in de mediaan tussen de beide groepen werd verricht door middel van Wilcoxon's rank sum toets. Een niveau van $\alpha < 0.05$ werd als statistisch significant beschouwd. Tevens werd de mate van overeenkomst gezien tussen de effectvariabelen op patiëntniveau (ADL en VAS-score) en de fysiotherapeutische bevindingen (meetmoment T0). Correctie in baseline karakteristieken door middel van geavanceerde multivariate technieken had, vanwege het geringe aantal proefpersonen, weinig waarde. De statistische analyses werden verricht met behulp van het pakket Statistical Analyses System (SAS) (32).

Resultaten

Selectie en karakteristieken van de patiënten

In de periode van maart 1989 tot en met oktober 1989 werden 22 patiënten geselecteerd, die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De patiënteninstroom bleek tegen te vallen. Omdat de looptijd van het onderzoek vaststond en het een pilot-studie betrof, is besloten het onderzoek te evalueren met de gegevens van de 22 geselecteerde patiënten. Na randomisatie bleken de patiënten als volgt verdeeld: 14 patiënten in de experimentele groep en 8 patiënten in de placebogroep. Geen van de patiënten heeft zijn deelname aan dit onderzoek gestaakt en iedere patiënt heeft minimaal zes behandelingen met iontoforese ondergaan. Geen van de patiënten heeft tijdens de onderzoeksperiode medicijnen



T0 : baseline meting

T1 : meetmoment na 2 weken (6 behandelingen)

T2a: meetmoment na 4 weken (12 behandelingen met DDF-iontoforese dexamethasongroep)

T2b: meetmoment na 6 weken (12 behandelingen met DDF-iontoforese placebogroep)

T3 : meetmoment na 4 maanden (follow-up, 4 maanden na randomisatie)

Schema 1. Schematische weergave van de onderzoeksopzet.

(NSAID's) gebruikt en/of nieuwe behandelingen ondergaan.

De kenmerken van de onderzoeksgroep na randomisatie zijn weergegeven in tabel 1. Uit deze tabel volgt dat de groepen ondanks randomisatie enigszins verschillen ten aanzien van de variabele leeftijd, verwijzer en ziekte duur (deze verschillen zijn niet-significant) en aantal. De baseline karakteristieken van beide groepen werden met elkaar vergeleken. De experimentele groep verschilt significant ten opzichte van de placebogroep in een hogere mediane VAS-score. Er werden geen significante

verschillen gevonden voor de andere baseline effectvariabelen. De mediane VAS-score in de experimentele groep is 84 (range 59-97); in de placebogroep is dit 68 (range 28-81).

In deze studie is de diagnose 'tendopathie' als uitgangspunt genomen; zowel de beschrijvende als statistische analyses werden hierop verricht. De verdeling van de diverse diagnoses over beide groepen wordt weergegeven in tabel 2.

Uitkomsten

Analyse van de effectvariabelen na twee weken (T1)

Na zes behandelingen (T1) is er een afname te constateren van de pijnintensiteit in de experimentele groep, weergegeven door middel van de VAS-score. Bij iedere patiënt was er een afname in de VAS-score van meer dan 41%. De mediane afname in de experimentele groep is 69% (range 41-89%). Dit in tegenstelling tot de placebogroep, waar de vermindering in de individuele pijnintensiteit minder dan 10% bedraagt. De mediane afname van de pijnintensiteit in de placebogroep is 4% (range 1-10%). De afname van de pijnintensiteit in de experimentele groep, weergegeven door de mediaan, is significant voor zowel analyse binnen de experimentele groep als voor het verschil tussen beide groepen op T1. Analyse van de ADL-score laat zien dat er in de experimentele groep een verschuiving waar te nemen is, naar een afname in de mate van beperkingen in het verrichten van dagelijkse activiteiten. Er is een significante afname in de mate van beperkingen binnen de experimentele groep en tussen de beide groepen op T1. De veranderingen in ADL-score zijn niet significant in de placebo-groep (tabel 5). De (semi-objectieve) fysiotherapeutische bevindingen laten eveneens een significante afname zien in de experimentele groep, in tegenstelling tot de placebo-groep waar de veranderingen niet-significant waren (tabel 3). Deze afname in rekpijn, weerstandspijn en drukpijn, zoals die door de patiënten bij de tests werden aangegeven, zijn vergelijkbaar met de afname in VAS-score op T1.

Het aantal ongewenste neveneffecten op T1 is gering. In totaal zijn er op T1 132 behandelingen verricht. Na zes behandelingen per patiënt, hadden drie patiënten lichte (punt-)jetsingen van de huid. Bij twee patiënten traden er kortdurende purperroodachtige verkleuringen op. Een patiënte vertoonde na één behandeling een, door de metalen elektrode geïnduceerde, allergische huidreactie die na enkele dagen weer grotendeels was verdwenen.

Analyse van de effecten na vier weken (T2a)

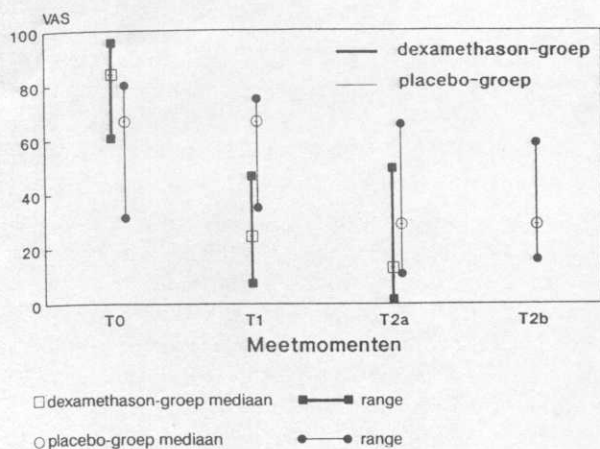
Na zes behandelingen werd de code verbroken. De patiënten kregen vervolgens 6 keer DDF toegediend door middel van iontoforese. De mediane pijnintensiteit

Tabel 1. De verdeling van de persoonskenmerken en klinische karakteristieken van de onderzoeksgroep na randomisatie

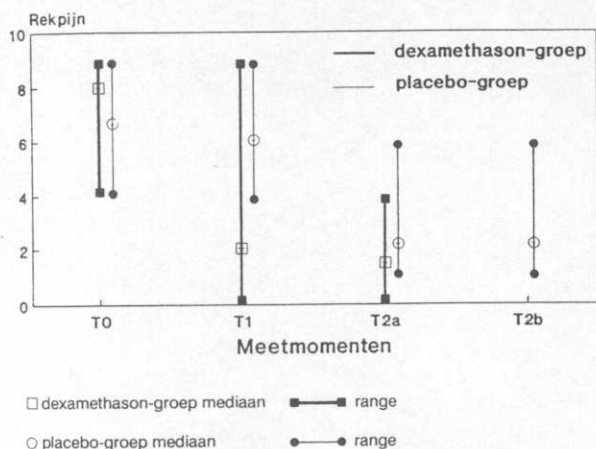
	Dexamethason-groep (n = 14)		Placebo-groep (n = 8)		Totaal (n = 22)	
Geslacht (n)						
man	8		4		12	
vrouw	6		4		10	
Verwijzer (n)						
huisarts	12		6		18	
specialist	2		2		4	
Gemiddelde (sd)						
Leeftijd (jr)	35 (12.1)		40 (8.8)		37 (11.1)	
Ziekte duur (wk)	10.1 (2.6)		11.9 (3.1)		10.7 (2.9)	
Quetlet-index	22.8 (3.8)		22.9 (1.7)		22.9 (3.1)	
Mediaan (range)						
VAS-score ¹ *	84 (59-97)		68 (28-81)		77.5 (28-97)	
Drukpijn ²	9 (7-10)		9 (6-10)		9 (6-10)	
Rekpijn ²	8 (4-9)		6.5 (4-8)		7.5 (4-9)	
Weerstandspijn ²	7.5 (6-9)		7 (6-8)		7 (6-9)	
ADL ³	5 (3-5)		4 (3-5)		4 (3-5)	
Sport ³	5 (4-5)		5 (4-5)		5 (4-5)	

Tabel 2. Diagnoses in beide groepen

Tendopathieën:	Dexamethason-groep	placebo-groep	Totaal
Achillopodynie	2	1	3
Tendinitis infrapatellaris	-	2	2
Syndroom van De Quervain	2	2	4
Epicondylitis lateralis humeri (type 2)	6	2	8
Tendopathie M. supraspinatus	2	-	2
Tenosynovitis M. tibialis posterior	1	-	1
Insertie tendopathie pes anserinus superficialis	1	1	2
Totaal	14	8	22



Figuur 1. De invloed van dexamethason- of placebo-iontoforese op de momentane pijnintensiteit bij patiënten met 'hardnekkige' tendopathieën, weergegeven door middel van de mediaan en de range van de VAS-scores. De experimentele groep kreeg 2 keer 6 DDF-behandelingen toegediend (T1, T2a). De placebo groep kreeg eerst 6 keer placebo-iontoforese (T1) en vervolgens 2 keer 6 DDF-behandelingen toegediend (T2a, T2b).



Figuur 2. De invloed van dexamethason- of placebo-iontoforese op de rekpijn bij patiënten met 'hardnekkige' tendopathieën, weergegeven door middel van de mediaan en de range van de NRS-11 scores. De experimentele groep kreeg 2 keer 6 DDF-behandelingen toegediend (T1, T2a). De placebo groep kreeg eerst 6 keer placebo-iontoforese (T1) en vervolgens 2 keer 6 DDF-behandelingen toegediend (T2a, T2b).

in de placebo groep, weergegeven door de VAS-score, nam statistisch significant af met 59% (range 4-86%). Uit de range blijkt dat bij enkele patiënten de afname van de pijnintensiteit gering is. Tevens is er een significante verschuiving waar te nemen naar afname in beperking in ADL-activiteiten. Ondanks kleine verschillen in persoons- en baselinekarakteristieken komen deze resultaten overeen met de analyse tussen de experimentele en de placebogroep op T1 (Tabel 4). De bijwerkingen op T2a zijn minimaal. Bij één patiënt werd een lichte etsing waargenomen.

De patiënten in de experimentele groep kregen vervol-

Tabel 3. Een overzicht van de mediaan, de procentuele afname van de mediaan (%) en de range (%) na 2 weken (T1).

	Dexamethasongroep (n=14)		Placebogroep (n=8)		Verschil
	mediaan	% range	mediaan	% range	
VAS-score ¹	24.5	-69* (-41 - -89)	69.5	-4 (-10 - 1)	-65#
Drukpijn ²	4.0	-55* (-22 - -86)	8.5	-6 (0 - -17)	-49#
Rekpijn ²	2.0	-70* (-36 - -90)	6.0	-4 (0 - -16)	-66#
Weerstandspijn ²	2.5	-60* (-49 - -89)	6.0	-3 (0 - -14)	-57#
ADL ³	2.5	* (2 - 3)	4.0	- (3 - 5)	#

* significant verschil binnen een groep ($p < 0.05$); Wilcoxon's signed rank sum test voor ongepaarde waarnemingen.

significant verschil tussen de groepen ($p < 0.05$); Wilcoxon's rank sum test voor ongepaarde waarnemingen

¹ VAS-score van 0-100; 0=geen pijn; 100=onverdraaglijke pijn.

² NRS-score van 0-10; 0=geen pijn; 10=onverdraaglijke pijn.

³ Ordinale 5-klassenschaal 1-5; 1=volledig uitvoerbaar, 5=zeer vaak niet volledig uitvoerbaar.

Tabel 4. Een overzicht van de mediaan (med.), de procentuele afname van de mediaan (%) en de range (%) na 4 weken (T2).

	Dexamethasongroep(a) (n=14)		Placebogroep(b) (n=8)		Verschil
	med.	% range	med.	% range	
Vas-score ¹	13	-75# (-46 - -100)	27.5	-59 (-4 - -86)	-55*
drukpijn ²	3.0	-68# (-50 - -86)	4.0	-55 (-39 - -67)	-49*
Rekpijn ²	1.5	-81# (-50 - -100)	2.5	-66 (-28 - -86)	-62*
Weerstandspijn ²	1.5	-77# (-45 - -100)	2.5	-57 (0 - -78)	-54*
ADL ³	2.0	- (1 - 3)	2.0	- (2 - 4)	*

a Na 12 behandelingen met dexamethasondinatriumfosfaat.

b Na 6 behandelingen met dexamethasondinatriumfosfaat (vergelijkbaar met de dexamethasongroep op T1).

* significant verschil binnen (intra-individueel) een groep ($p < 0.05$); Wilcoxon's signed rank test voor gepaarde waarnemingen

significant verschil binnen (intra-individueel) een groep ($p < 0.05$) ten opzichte van T1; Wilcoxon's sig-

gens nog zes keer DDF toegediend door middel van iontoforese (maximaal 12). Na vier weken (T2a) gaven de patiënten een verdere afname van de pijnintensiteit aan ten opzichte van T1. De mediane pijnintensiteit op T2a ten opzichte van T0 van de dexamethasongroep bedraagt 75%. Ten aanzien van de mate van beperkingen in ADL activiteiten is er bij iedere patiënt een duidelijke verschuiving waar te nemen naar een vermindering in de mate van beperkingen in het verrichten van dagelijkse activiteiten ten opzichte van T1 en T0. Na

vier weken geeft 35% van de patiënten (5 van de 12 patiënten) aan geen hinder te ondervinden bij hun dagelijkse activiteiten (tabel 5).

Na vier weken is er bij alle patiënten een lichte huidirritatie geconstateerd zoals die verwacht kon worden bij continue gelijkstroom. Andere (chemische) neveneffecten zoals huid- en subcutane vetatrofie zijn niet geconstateerd.

Follow-up onderzoek vier maanden (T3)

Vier maanden na het beëindigen van de behandeling werden de klachten van de patiënten opnieuw beoordeeld. De evaluatie parameters bestonden uit de 5-klassenschaal voor ADL en sportactiviteiten en een beoordeling van het behandelde gebied naar neveneffecten.

Alle patiënten werden (maximaal) 12 keer behandeld door middel van dexamethason-iontoforese.

Wanneer de resultaten van de totale groep (n=22) worden beschouwd na vier maanden dan blijken vier mensen (18%) nog regelmatig klachten te hebben (klassen 3 en 4). Meer dan tweederde van de patiënten (69%) blijkt geen last meer te hebben bij hun dagelijkse activiteiten (klasse 1)(tabel 5). Van de totale groep patiënten geven drie mensen aan niet te sporten. Veertien van de 19 patiënten geven aan zelden of geen last te hebben tijdens het sporten. Na vier maanden werden er geen neveneffecten geconstateerd.

Discussie

Iontoforesetherapie neemt binnen de farmacotherapie geen belangrijke plaats in en men kan in het algemeen stellen dat het toepassingsgebied klein is. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat iontoforesetherapie

wellicht uitkomst kan bieden bij de behandeling van patiënten met tendopathieën. In deze gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerde pilot-studie werden de effecten van transcutane toediening van DDF door middel van iontoforese bestudeerd bij 'hardnekkige' tendopathieën. Door de vooraf bepaalde maximale tijdsduur van het onderzoek is de randomisatie (in relatie met de vooraf geschatte te verwachten patiënten) niet geslaagd en is er een verschil in het aantal patiënten tussen de beide groepen (12 vs 8 patiënten). Dit verschijnsel wordt door onderzoekers soms omschreven als het 'zwarte gat fenomeen' of als de 'wet van Lasagna' (33). De gevormde groepen bleken verder prognostisch niet geheel vergelijkbaar te zijn. De resultaten van deze pilot-studie tonen aan dat dexamethason-iontoforese bij deze geselecteerde patiënten een goed korte-termijn effect (twee weken) heeft op de belangrijkste klinische symptomen, pijn en verminderde functie. Er is een significante afname van de pijnintensiteit, van de mate van beperkingen in ADL-activiteiten, en van de fysiotherapeutische bevindingen. De afname van de pijnintensiteit, weergegeven door de patiënt, is in overeenstemming met de afname van de pijnintensiteit gebaseerd op de fysiotherapeutische provocatietests.

De nul-hypothese, die veronderstelt dat het verschil in effect tussen de experimentele en de controlegroep door toeval is ontstaan, wordt op basis van deze pilot-resultaten verworpen. Hoewel de statistische analyse uitgevoerd werd op de totale (samengestelde) groep patiënten met tendopathieën was het opvallend dat de subgroep met de diagnose supraspinatus tendopathie, veel sneller verbeterde en na zes behandelingen vrijwel klachtenvrij was, in tegenstelling tot de subgroep met infrapatellaire tendopathieën. Dit zou enerzijds mogelijk het gevolg kunnen zijn van een verschil in mogelijkheden de belasting te beperken bij klachten die gelokaliseerd zijn in de onderste extremiteit ten opzichte van de bovenste extremiteit. Anderzijds zou dit kunnen duiden op een lokalisatie gebonden relatie (zoals de diepteligging van het aangedane weefsel). De benodigde dosis corticosteroïden zijn variabel en dienen geïndividualiseerd te worden op grond van de reactie van de patiënt. Voor deze studie is voor een arbitrair gekozen maximum van 12 dexamethason-behandelingen.

Vanwege het kleine aantal deelnemende patiënten is het niet mogelijk uitspraken te doen omtrent de te verwachten relatie tussen het specifieke effect van DDF en de persoonsgegevens, zoals de invloed van het subcutane vet (weergegeven door middel van de quetelet index), leeftijd of duur van de klachten. Om deze reden heeft het geen zin subgroep analyses te verrichten.

Uit deze onderzoeksresultaten is eveneens duidelijk geworden dat het effect van placebo-iontoforese (continue-gelijkstroom heeft een pijnstillend effect onder de anode (25)) geen duidelijke invloed heeft op het klinisch beloop in deze patiëntengroep.

Ook is het optreden van neveneffecten bestudeerd. Hiervoor moet een onderscheid gemaakt worden tussen de mogelijke neveneffecten die kunnen optreden ten gevolge van de gelijkstroom component en de hierdoor

Tabel 5. Een overzicht van de verdeling van de patiënten per klasse van de 5-klassenschaal voor ADL op meetmoment T0, T1, T2(a) en T3.

ADL-schaal	Dexamethasongroep (n=14)				Placebogroep (n=8)			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2#	T3
Klasse 1			5	12				4
Klasse 2		8	7			4	2	
Klasse 3	1	6	2	1	2	2	2	2
Klasse 4	6		1	4	4	2		
Klasse 5	7			2	2			
	14	14	14	14	8	8	8	8

0 = baseline-meting

1 = na 2 weken (6 dexamethason/placebo-behandeling)

2(a) = na 4 weken (6 dexamethason-behandelingen in de placebogroep, 12 dexamethason-behandelingen in de dexamethasongroep).

T2 in de placebogroep is te vergelijken met T1 in de dexamethasongroep.

3 = na 4 maanden (beide groepen 12 dexamethason-behandelingen).

optredende pH veranderingen in de huid, en de farmacologische component (dexamethason). Er is geen verschil tussen beide groepen waargenomen in de door de gelijkstroom component geïnduceerde vasomotore reactie. De vasodilatatie van de (onder)huid is waarschijnlijk wel van belang om de chemische stof te kunnen inbrengen. Onder de anode ontstaat een zuur milieu waardoor een verdroging en een lichte irritatie van de huid optreedt. (Dit mechanisme wordt om deze reden wel eens gebruikt ter behandeling van hyperhydrosis (25,26)). Bij onvoldoende vocht in de tussenstof of bij te hoge stroomsterkte kan een etsende werking op de huid worden uitgeoefend. Bij twee patiënten in de experimentele groep en bij één in de controlegroep werden lichte etsingen van de huid waargenomen (deze lichte punt-etsingen waren na twee weken weer vrijwel verdwenen). De ontstane purperroodachtige verkleuring, die bij twee patiënten in de experimentele groep optrad, was na enkele dagen verdwenen, en is naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van het farmacon (34).

De mogelijke vervelende bijwerkingen van corticosteroiden en/of injectietechniek, bijvoorbeeld het induceren van een infectie, weefselatrofie, een 'flare-up' reactie, het ontstaan van peesrupturen en systemische effecten zoals die bij injectietherapie wel eens gezien worden, zijn niet geconstateerd (T1, T2ab en T3). Bij een patiënte (experimentele groep) trad na een behandeling een sterke allergische huidreactie op. Deze allergische reactie bleek geïnduceerd te worden door de metalen electrode en had via de anamnese voorkomen kunnen worden. Dit had tot gevolg dat iedere patiënt behandeld werd met een vergulde electrode, waarna deze reactie niet meer is opgetreden. Ter bevestiging van de werkzaamheid van nieuwe, potentieel geschikte (genees)middelen voor iontoforetische toediening is het noodzakelijk te bewijzen dat ten eerste, het (genees)middel ioniseerbaar is en onder invloed van een elektrisch veld migreert. Ten tweede moet aangetoond zijn dat het middel de huid-barrière kan passeren en ten derde moet het klinische effect bepaald worden. Glass (17) en Gangarosa (16) hebben aangetoond dat dexamethason voldoet aan de eerste twee eisen. Deze pilotstudie levert een bijdrage aan de derde eis.

De pilot studie steunt de hypothese dat kleine hoeveelheden dexamethason, die door middel van iontoforese kunnen worden toegediend, klinisch relevant zijn. De ingebrachte dosis is te berekenen met behulp van de wetten van Faraday (25,26). Deze dosis blijkt volgens de wetten van Faraday met name afhankelijk te zijn van de tijd en stroomsterkte. De praktijk leert echter dat dosis berekeningen op basis van de wetten van Faraday niet reëel zijn. Pratzel (26) en Glass (17) pleiten dan ook voor een kwantitatieve analyse van de actuele ingebrachte dosis van mogelijk effectieve medicamenten, op basis van proefdierexperimenten.

De resultaten van deze studie zijn grotendeels in overeenstemming met de bevindingen van Bertolucci (22) (dexamethason en lidocaïne) en de ongecontroleerde studies van Harris (19) (dexamethason en xylocaïne), Delacerda (20) (hydrocortison) en Glass (17) (dexamethason en lidocaïne).

thason en lidocaïne). Hoewel de resultaten opvallend goed te noemen zijn, is het niet juist de resultaten te generaliseren en is terughoudendheid geboden. Het onderzoek betreft immers een pilot studie met een klein aantal patiënten. Verder is het voor het trekken van conclusies van belang, een homogene patiëntengroep samen te stellen. Dit impliceert overeenstemming bij de diagnostiek en prognostische vergelijkbaarheid van de te onderzoeken groepen. De diagnostische criteria, die bij deze evaluatieve studie werden gehanteerd bij het samenstellen van de patiëntengroep zijn vooral gebaseerd op subjectieve (klachten van de patiënt) en semi-objectieve bevindingen door middel van provocatietests, zoals dat ook in de praktijk gebeurt. Een probleem hierbij is dat diagnoses niet onveranderlijk zijn, bovendien is de diagnose nooit 100% zeker. De diagnose tendopathie is slechts een waarschijnlijkheidsdiagnose die ondanks nauwkeurige definiëring door middel van in- en exclusie criteria is gebaseerd op arbitraire klinische bevindingen. De geselecteerde patiëntengroep met de diagnose tendopathie is in feite een heterogene groep. Deze hebben mogelijk allen een eigen klinisch beloop en reactiepatroon ten aanzien van de corticosteroid medicatie. Eveneens is de operationele definiëring van de term "hardnekkig" arbitrair wat natuurlijk gevolgen heeft voor de generaliseerbaarheid van deze gegevens. Na verdeling van de patiënten (door randomisatie), zijn er tussen de experimentele groep en controlegroep verschillen in aantal, leeftijd, ziekteduur en pijnintensiteit (VAS-score) opgetreden. De invloed van deze door toeval veroorzaakte baseline verschillen op het resultaat van deze pilot studie blijkt echter klein te zijn uit de analyse van de post-experimentele interventie met dexamethason-iontoforese bij de placebogroep (T2a). Ook in deze groep werd een duidelijke vermindering in de pijnintensiteit aangegeven en een afname in de mate van beperkingen in het verrichten van dagelijkse activiteiten op T2a in vergelijking met T0 en T1. Vervolgens dient opgemerkt te worden dat de dexamethason-iontoforese, in deze studie, een additionele interventie betrof, waarbij niet uitgesloten kan worden dat het voorafgaande conservatieve beleid, mogelijk toch invloed heeft gehad op het uiteindelijke resultaat.

Het effect van bewegingstherapie alleen is niet aantoonbaar door deze onderzoeksopzet. Onbelaste oefeningen en rekkingsoefeningen op geleide van pijn, lijken desalniettemin belangrijk om een hyperemiserend effect te verkrijgen, verklevingen te vermijden, oedeemvorming tegen te gaan en de lengte van de spier/pees-unit te verbeteren of te onderhouden.

Het specifieke effect van dexamethason-iontoforese op de langere termijn is moeilijk te beoordelen vanwege het ontbreken van een controle groep en het feit dat allerlei interferenties optreden in het waargenomen herstel (na vier maanden), zoals bijvoorbeeld het natuurlijk beloop (spontaan herstel), therapietrouw (compliance), werksituatie en gedrag.

Desondanks is het toch interessant de resultaten te beschrijven van het "samengestelde" effect van de tota-

le groep patiënten. Hieruit blijkt dat 4 maanden na het beëindigen van de therapie, 15 van de 22 patiënten (69%) melding gaven van een goed resultaat.

Conclusies en aanbevelingen

Iontoforese is binnen de fysiotherapie geen vooraanstaande behandelvorm vanwege de beschikbaarheid van fysieke alternatieven en het gebrek aan farmacologische kennis bij fysiotherapeuten. Het gebruik van dexamethason-iontoforese is vooralsnog zeker geen eerstekeuze therapie en het gebruik van deze therapie is pas gerechtvaardigd bij die aandoeningen, die bij een conservatief beleid niet verbeteren.

Corticosteroiden werken vooral symptomatisch en nemen niet de oorzaak van de aandoening weg. Gebruik van deze middelen is meer van voorwaarscheppend belang. Dit gegeven impliceert een goede nazorg en begeleiding in verband met de bijwerkingen en de tijdelijke verminderde belastbaarheid van het weefsel (mesenchymnarcose) (11) en moet worden ingepast in een totale behandeling; een behandeling waarin het inzicht van de patiënt in eigen pathologie cq. gevolgen van de aandoening en het gedrag (educatie) van belang zijn om uiteindelijk herstel te bewerkstelligen en recidivering te voorkomen. De fysiotherapeut heeft een belangrijke rol in deze fase door de belastingsopbouw en de belastbaarheid van het aangedane bindweefsel op elkaar af te stemmen.

Op basis van de resultaten van dit onderzoek en gegevens uit de literatuur lijkt dexamethason-iontoforese een adequate, patiëntvriendelijke therapievorm te kunnen zijn, met geringe bijwerkingen. Uit het voorgaande kan men concluderen dat het toepassingsgebied van iontoforese binnen de fysiotherapie wel eens veel groter zou kunnen zijn. Verder onderzoek naar de verfijning van de receptuur, zoals de concentratie of het gebruik van andere (combinatie-)preparaten, kwantitatieve gegevens betreffende de distributieverdeling, indicatie, generalisatie en lange termijn uitkomsten zijn dan ook zeker de moeite waard.

Deze pilot-studie is verricht als onderdeel van een nog uit te voeren 'multicentre trial' naar de effectiviteit van corticosteroid-iontoforese. Een multicentre trial is nodig om een steekproef te verkrijgen van voldoende grootte omdat verschillen bij een kleine steekproef niet statistisch significant hoeven te zijn (35,36). Tevens is het hierdoor mogelijk subgroep analyses te verrichten. Daarnaast is het noodzakelijk meerdere (valide) parameters te gebruiken om de effecten te bepalen. Vanwege de vervelende gelijkstroom-effecten op de huid en de beperking van de maximale stroomdichtheid bij de dosering, is in samenwerking met Enraf Nonius/Delft Instruments een alternatieve stroomvorm (mf-gelijkstroom) ontwikkeld en uitgetoet. De resultaten zullen te zijner tijd ter publicatie aangeboden worden.

Dankwoord

Onze dankzegging gaat uit naar mw. drs. J.C. de Fouw, drs. A. Bernardis, prof. Dr. R.A.B. Oostendorp en drs. L.A.L.M. Kiemeny voor hun waardevolle assistentie bij het verwerken van de gegevens en kritisch commentaar op eerdere versies van dit artikel.

Abstract

This study was carried out to explore the short-term effect of anti-inflammatory drug administration by iontophoresis compared with a placebo treatment. This was done in a double-blind randomized pilot study of 22 patients with 'primary' tendinitis. The dosage parameters for iontophoresis were a current density of the active electrode of 0.2-0.4 mA/cm² for 20 minutes, three times a week, twelve treatments in all. Tendon (-sheath) inflammation is notorious because of the severe pain and disability which can persist in spite of a careful conservative management. The main clinical symptoms are limitation of function and pain. Outcome variables that were analysed were an ordinal 5-points 'activities of daily living' scale, a 'visual analogue pain rating' scale, a clinical assessment of local tenderness by pressure and a stretch and a resistance test performed by the therapist. Dexamethasonesodiumphosphate (DSP) iontophoresis (n=14) was superior to placebo-iontophoresis (n=8) in all outcome variables (p<0.05). Two patients who were treated with DSP developed a slight (purpura) discoloration. Besides some skin irritation, which disappeared in a few days, there were no undesirable side effects. After four months the condition of two-thirds of the patients (69%) was significantly better than at the initial assessment. Based on the results of this pilot study it is concluded that transcutaneous drug administration by iontophoresis of DSP seems to be a painless, safe and effective treatment that justifies further research.

Literatuur

- 1 Beckerman H, Bouter L (red). *Effectiviteit van fysiotherapie*. Maastricht; Rijksuniversiteit Limburg, 1991.
- 2 Grundmeijer HGLM, Brouwer HJ. *De betekenis van fysiotherapie bij aandoeningen van het bewegingsapparaat*. Ned T Fysiotherapie 1989;99:33-9.
- 3 Winkel D, Fisher S, Vroege C. *Weke delen aandoeningen van het bewegingsapparaat, deel 2: Diagnostiek*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1984.
- 4 Winkel D, Fisher S, Vroege C. *Weke delen aandoeningen van het bewegingsapparaat, deel 3: Therapie*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1986.
- 5 Bernardis AJM. *Fysiologie en pathofysiologie van nociceptoren*. In: Zutphen HCF van et al. *Nederlands leerboek der Fysische therapie in engere zin*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1992.
- 6 Cyriax J. *Textbook of Orthopedic Medicine, Vol. 1*. London: Bailliere Tindall, 1982.
- 7 Stanish WD. *Tendinitis: the analysis and treatment for running*. Clinics in Sportsmedicine 1985;4:4-8.
- 8 McDonough AL. *Effects of corticosteroids on articular cartilage: A review of the literature*. Phys Ther 1982;62:835-9.
- 9 Owen D, Irby R. *Intra-articular and soft-tissue aspiration and injection*. Clinical Rheumatological Practice 1986;52-63.
- 10 Gray RG, Gottlieb NL. *Intra-articular corticosteroids. An updated assessment*. Clinical orthopaedics and related research 1983;177:235-261.

- 11 Beek PA van, Lommel W van, Nieuwenhuizen R et al. *Sportgezondheidszorg*. Alphen aan de Rijn/ Brussel: Samson Stafleu, 1985.
- 12 **Farmacotherapeutisch kompas**. *Uitgave van de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad*, 1985.
- 13 Derks WHJ. *Injecties in het bewegingsapparaat bij sporters*. In: *Jaarboek Fysiotherapie 1988*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1988.
- 14 Kuy A van der. *Iontoforese*. *Ned T Fysiotherapie* 1981;6:191-6.
- 15 Korstanje C, Vink-Stephan JJ. *Iontoforese*. *Pharmaceutisch Weekblad* 1982;117:1185-8.
- 16 Gangarosa LP, Park NH, Fong BC, Scott DF, Hill JM. *Conductivity of drugs used for iontophoresis*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1978;67:1439-1443.
- 17 Glass JM, Stephen RL, Jacobson SC. *The quantity and distribution of radiolabelled dexamethasone delivered to tissues by iontophoresis*. *International Journal of Dermatology* 1980;19:519-525.
- 18 Chantraine A, Ludy JP, Berger D. *Is cortisone iontophoresis possible?* *Arch Phys Med Rehab* 1986;1:38-40.
- 19 Harris PR. *Iontophoresis: Clinical research in musculoskeletal inflammatory conditions*. *J Ortop Sport Phys Ther* 1982;4:109-112.
- 20 Delacerda FG. *Iontophoresis for treatments of shin splints*. *J Ortop Sport Phys Ther* 1982;3:183-5.
- 21 Smith W., Winn F., Parette R. *Comparative study using four modalities in shin splints treatments*. *J Ortop Sport Phys Ther* 1986;8:77-80.
- 22 Bertolucci LE. *Introduction of antiinflammatory drugs by iontophoresis: double blind study*. *J Orthop Sport Phys Ther* 1982;4:103-8.
- 23 Winkel D., Fisher S., Vroege C. *Weke delen van het bewegingsapparaat, deel 1: Anatomie in vivo*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1986.
- 24 Colton Th. *Statistics in Medicine*. First Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1974.
- 25 Zutphen HCF van et al. *Nederlands leerboek der Fysische therapie in engere zin*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1982.
- 26 Pratzel HG. *Iontoforese*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, 1987.
- 27 Scott J, Huskinsson EC. *Graphic representation of pain*. *Pain* 1976;2:175-184.
- 28 Seymour RA, Simpson JM, Charlton JE, Philips ME. *An evaluation of length and end-phrase of visual analogue scales in dental pain*. *Pain* 1985;21:177-185.
- 29 Carlsson AM. *Assesment of chronic pain. Aspects of the reliability and validity of the Visual Analogue Scale*. *Pain* 1983;16:87-101.
- 30 Oostendorp RAB. *Funktionele vertebrobasilaire insufficiëntie*. Proefschrift KU Nijmegen, 1988.
- 31 Oostendorp RAB. *24-Uurs rapport*. In: Mink AJF, Mink-van Roosmalen MJH. *Een steuntje in de rug*. Oosterhout: 1986.
- 32 SAS^F *Language Guide for Personal Computers, Version 6 Edition*, 1985.
- 33 Gore SM. *Assessing clinical trials: first steps*. *Br. Med. J.* 1981;282:1605-1607.
- 34 Behrens TW, Goodwin JS. *Glucocorticoids*. In: McCarthy DJ, ed. *Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989:604-622.
- 35 Miettinen OS. *Theoretical epidemiology*. New York: Wiley, 1983.
- 36 Pocock SJ. *Clinical Trials: a practical approach*. Chicester: Wiley, 1983.

Dosering DDF

In bijgaand artikel wordt voor de oplossing van dexamethasondinatriumfosfaat en het conserveermiddel methylhydroxybenzoaat respectievelijk 4 mg/ml en 1 mg/ml aangegeven. Collega's die de methodiek van dexamethason-iontoforese nalezen in de vierde, herziene uitgave van het "Nederlands leerboek der fysische therapie in engere zin", onder redactie van H. C. F. van Zutphen e.a. (uitgeverij Bunge 1991), zien op pagina 138 oplossingen aangegeven van respectievelijk 4 mg/l en 1 mg/l. Om nu een telefonade van verontruste lezers te voorkomen, gelieve u de onjuiste tekst in het leerboek te corrigeren.

Met excuses voor de overlast.

H.C.F. van Zutphen