

Behandeling van acute jichtartritis met prednisolon?

- **Klinische vraag** Is prednisolon even effectief als naproxen voor de eerstelijnsbehandeling van acute jichtartritis?
- **Achtergrond** De incidentie van jicht neemt toe met de leeftijd. Vanaf de leeftijd van vijftig jaar bedraagt de incidentie van jicht 1,6 per 1 000 mannen en 0,3 per 1 000 vrouwen per jaar¹. Verschillende richtlijnen stellen NSAID's voor als eerstekeuzebehandeling voor jichtartritis². Omwille van de gastro-intestinale en de cardiovasculaire risico's eigen aan NSAID's^{3,4}, is het zinvol om te zoeken naar veiliger alternatieven.

Analyse
T. Poelman

Referentie
Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.

Bestudeerde populatie

- 120 van de aanvankelijk 381 patiënten, omwille van monoartritis door hun huisarts verwezen naar één Nederlands onderzoekscentrum; gemiddelde leeftijd 57 jaar (SD 13); 90% mannen
- inclusiecriteria: acute jichtartritis, bevestigd door de aanwezigheid van urinezuurkristallen in het synoviale vocht
- exclusie: angina pectoris, myocardinfarct, klinisch duidelijk hartfalen, ernstig nierfalen, niertransplantatie, kanker, reumatoïde artritis, gebruik van anticoagulantia, voorgeschiedenis van bovenste gastro-intestinale aandoeningen
- eerste aanval in 29% van de gevallen, basisgewricht van de grote teen getroffen bij 76,63% van de patiënten, 9% met jichttophi
- 53% hypertensieve patiënten, 23 tot 33% kreeg diuretica; gemiddelde BMI = 30; 19% had één of meer cardiovasculaire ziekten; 45 tot 55% dronk > zeven units alcohol per week
- één patiënt kreeg een urinezuurverlagende behandeling.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebo**gecontroleerde equivalentiestudie (met Δ van 10%)
- interventiegroep (n=60): prednisolon 35 mg éénmaal + placebo tweemaal per dag gedurende vijf dagen
- controlegroep (n=60): placebo éénmaal + naproxen 500 mg tweemaal per dag gedurende vijf dagen
- inname van andere NSAID's, pijnstillers en colchicine verboden 24 uur vóór inclusie en tijdens het onderzoek
- follow-up vanaf inclusie tot dag vier: tweemaal per dag scoorden de patiënten hun pijn en klachten in een dagboek; op dag vier moesten ze aangeven welke ongewenste effecten voorkwamen
- follow-up na drie weken: alle patiënten werden opgebeld om pijn en klachten, en ook eventuele nieuwe ziektes of recidieven van jicht te melden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn op een **visuele analoge schaal** (VAS) van 0 mm (geen pijn) tot 100 mm (de ergste pijn ooit meegemaakt)
- secundaire uitkomstmaten: beperking in het gebruik van het getroffen gewricht en beperking om te stappen wanneer het onderste lidmaat getroffen was, beide uitgedrukt op een VAS van 0 mm (geen beperking, geen moeite om te stappen) tot 100 mm (onmogelijk om iets te doen, onmogelijk om te stappen)
- therapietrouw gemeten aan de hand van de teruggebrachte dagboeken, geneesmiddelenverpakkingen en ongebruikte geneesmiddelen
- zowel per protocol als **intention to treat** analyse.

Resultaten

- studie-uitval: dertien patiënten
- gemiddelde pijnscore op dag vier: 80% in de prednisolongroep versus 88% in de naproxengroep vertoonde een klinisch relevante verbetering (55% en/of 30 mm pijnreductie op de VAS)
- geen significant verschil tussen prednisolon en naproxen in pijnreductie, daling van algemene beperking en beperking om te stappen na vier dagen follow-up
- geen significant verschil in aantal ongewenste effecten tussen beide groepen
- geen recidieven na drie weken.

Besluit van de auteurs

Tijdens een observatieperiode van vier dagen zijn oraal prednisolon en naproxen even effectief voor de initiële behandeling van jichtartritis.

Financiering: Rheumatology Research Fund Arnhem, Nederland
Belangenvermenging: de sponsor is in geen enkel stadium van de studie tussengekomen. De auteurs verklaren geen enkele belangenvermenging te hebben.

1. Underwood M. Gout. *Clinical Evidence*, Web publication date: 17 Nov 2008 (based on June 2008 search).
2. Corter KJ, Tan C, Verstappen WHJM, et al. NHC-Standaard jicht. *Huisarts Wet* 2001;44:304-13.
3. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.
4. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-4.
5. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
6. Todd KH, Funk KC, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med* 1996;27:485-9.
7. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. *MinervaF* 2009;8(7):104.
8. Boss GR. Prednisolone plus paracetamol (acetaminophen) was as effective as indomethacin plus paracetamol but had fewer adverse effects in acute gout-like arthritis. *Evid Based Med* 2007;12:175.
9. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
10. Traitement de la crise de goutte. *Rev Prescr* 2007; 27:848-9.

Methodologische beschouwingen

Door gebruik te maken van een zeer nauwkeurig inclusiecriteria met zowel een klinische diagnose als een biologische bevestiging van jichtartritis, konden de auteurs vertrekken van een onderzoekspopulatie met uitsluitend echt positieve gevallen van jicht. Dit verhoogt de interne validiteit, maar beperkt de externe validiteit (generaliseerbaarheid) van de studie. In de praktijk wordt de diagnose van jicht meestal klinisch gesteld zonder aspiratie van gewrichtsvocht^{1,2}. Behandelaars en patiënten waren blind voor de interventie dankzij het gebruik van een dubbel placebo-opzet. Ook de effectbeoordelaars wisten niet welke behandeling de patiënten kregen (driedubbele blinding).

Het is correct dat de onderzoekers van deze equivalentiestudie in hun protocol de grens van klinische equivalentie tussen beide behandelingen vastlegden en in de eerste plaats opteeden voor een per protocol analyse. We kunnen ons echter wel terecht afvragen of de arbitraire drempel van 10% niet te ruim gekozen is. In een vroegere studie waarbij men de effectiviteit van prednisolon vergeleek met indomethacine voor de behandeling van pijn bij patiënten met jicht, kozen de auteurs voor een verschil van 13 mm (13%) op een VAS als grens voor klinische relevantie⁵. Deze drempel was op zijn beurt het resultaat van een onderzoek naar post-traumatische pijn en niet naar pijn ten gevolge van een jichtopstoot⁶. Bij een correct equivalentiestudie-opzet bepaalt men de grens om de equivalentie tussen twee behandelingen aan te tonen, door een fractie en meestal door de helft van de superioriteitsgrens te nemen. Voor deze studie zou dit 7% betekenen (13/2) en zou er geen equivalentie kunnen aangetoond worden⁷.

Interpretatie van de resultaten

Eenzijds is deze studie uitgevoerd in de eerste lijn, anderzijds vertrekt ze, zoals reeds hoger vermeld, van een streng geselecteerde populatie. Van de oorspronkelijk doorverwezen patiënten (n=381) werd maar liefst 69% uitgesloten: 165 omdat men geen jichtkristallen vond en daarna nog eens 96 ondermeer omwille van voorgeschiedenis van gastro-intestinale ongewenste effecten (n=6), gelijktijdig gebruik van acenocoumarol (n=24), ernstige nierproblemen (n=8) en andere co-morbiditeit (n=3). Uit de basiskarakteristieken blijkt ook dat de geëxcludeerde groep ouder is dan de geïncludeerde groep. Heel wat patiënten met een contra-indicatie voor NSAID's zijn dus blijkbaar uitgesloten, terwijl men nu net bij deze populatie het nut van prednisolon wou onderzoeken. Misschien kan dit ook verklaren waarom tussen beide behandelingen geen verschil in ongewenste effecten gevonden werd.

Alleen voor pijnreductie na vier dagen lag het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide behandelingen binnen de door de auteurs gekozen marge van 10% en kan men besluiten tot equivalentie. De meer correcte marge van 7% wordt echter voor alle uitkomsten overschreden door het betrouwbaarheidsinterval en sluit equivalentie tussen prednisolon en naproxen per definitie uit.

Andere studies

Niettegenstaande jicht frequent voorkomt, is er weinig methodologisch correct onderzoek verricht naar het effect van de behandelingsstrategieën die momenteel voorgesteld worden in verschillende richtlijnen. Eén RCT vergeleek een NSAID (tenoxicam) met placebo bij slechts 30 personen¹. Geen enkele RCT onderzocht de effectiviteit van corticosteroiden versus placebo¹. In een recente, dubbelblinde RCT vond men geen klinisch relevant verschil in pijnreductie tussen oraal prednisolon en oraal indometacine. De prednisolongroep gebruikte wel significant meer paracetamol. Het gaat hier om een studie bij slechts 90 patiënten op een spoedgevallendienst. De studieduur was te kort om uitspraken te doen over een verschil in ongewenste effecten. Bovendien zijn de resultaten van deze studie niet extrapolbaar naar andere NSAID's en is de combinatie met protonpompinhibitoren niet geëvalueerd⁸.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard stelt ibuprofen of diclofenac (starten met hoge dosis en daarna af te bouwen) voor als eerste keuze voor de pijnbehandeling van jichtartritis. Dit is vooral gebaseerd op niet-gerandomiseerd onderzoek². Ook voor colchicine als tweede keuze is er zo goed als geen evidentie (slechts één RCT met 43 gehospitaliseerde patiënten). Corticosteroiden worden in de NHG-Standaard voorgesteld als derde keuze: triamcinolon intra-articulair bij monoartritis en oraal prednisolon 30 mg per dag gedurende tien dagen bij oligoartritis of bij bezwaar tegen intra-articulaire injecties. Intra-articulaire injecties met corticosteroiden zijn alleen onderzocht in niet-gecontroleerd onderzoek en over de effectiviteit van systemische toediening (oraal en intramusculair) bestaat onvoldoende evidentie⁹. De NHG-Standaard doet geen uitspraak over ijsapplicaties en oraal paracetamol. Hoewel evenmin voldoende onderzocht, bevelen andere bronnen deze eenvoudige en veilige behandelingen aan als eerstekeuzebehandeling¹⁰. Welke behandeling ook wordt voorgesteld, patiënten moeten voldoende ingelicht worden over het tekort aan evidentie, de te verwachten matige effecten en de gekende ongewenste effecten¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze studie kan geen significante verschillen in effectiviteit en ongewenste effecten aantonen tussen oraal prednisolon en oraal naproxen voor de behandeling van jichtartritis. De onderzoekers besluiten dat beide behandelingen klinisch equivalent zijn, maar omwille van belangrijke methodologische tekortkomingen moeten we deze conclusie in twijfel trekken.

