

# Jichtartritis: volstaat een lage dosis colchicine?

**Duiding:** T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

**Referentie:** Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.

## Klinische vraag

Wat is het verschil in effectiviteit en veiligheid tussen een lage en een hoge dosis colchicine versus placebo om een acute jichtaanval bij patiënten met jichtartritis te behandelen?

## Achtergrond

Niettegenstaande colchicine al zeer lang en vaak wordt gebruikt voor de behandeling van acute jichtartritis is de wetenschappelijke evidentie beperkt. Slechts in één placebogecontroleerde RCT is het effect van een hoge dosis colchicine aangetoond, ten koste van een groot aantal ongewenste effecten<sup>1</sup>. Daarom bestaat er consensus om voor de behandeling van een acute jichtaanval een lagere dosis colchicine te gebruiken<sup>2</sup> zonder dat daarvan het effect en de veiligheid is onderzocht in een RCT.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen  $\geq 18$  jaar en postmenopauzale vrouwen, diagnose van jicht volgens de American College of Rheumatology (ACR)-criteria<sup>3</sup>,  $\geq 2$  jichtaanvallen in de voorbije twaalf maanden
- geen exclusiecriteria
- 813 patiënten gescreend, 575 patiënten gerandomiseerd, 185 patiënten verspreid over 54 Amerikaanse centra hadden een acute jichtaanval tijdens de studieperiode van april 2007 tot oktober 2008, 184 jichtaanvallen bevestigd door het Gout Flare Call Center
- patiëntkarakteristieken (n=185): 95% mannen van gemiddeld 51 jaar met gemiddeld reeds tien jaar jicht, 7 tot 14% met minstens één jichttophus, gemiddeld gewicht 103 kg en gemiddelde BMI 33, 20 tot 40% gebruikte allopurinol.

### Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepen studie met drie onderzoeksgroepen ~ lage dosis colchicine (twee tabletten van 0,6 mg colchicine, gevolgd door 0,6 mg colchicine na één uur, totaal 1,8 mg, en placebo om het uur gedurende vijf uur) (n=74)
- ~ hoge dosis colchicine (twee tabletten van 0,6 mg colchicine, gevolgd door 0,6 mg colchicine om het uur gedurende zes uur, totaal 4,8 mg) (n=52)
- ~ placebo (twee placebotabletten, gevolgd door één placebo-tablet om het uur gedurende zes uur (n=58)
- studiemedicatie door de patiënten zelf ingenomen binnen twaalf uur na het begin van de jichtaanval
- noodmedicatie (NSAID's, vooral indomethacine) was toegestaan bij aanhoudende pijn na inname van minstens één dosis van de studiemedicatie (gebruik werd beschouwd als therapiefalen)
- opvolging gebeurde via het call center en via een door de patiënten in te vullen dagboek (evaluatie van pijn, symptomen, ongewenste effecten en noodmedicatie).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal responders ( $\geq 50\%$  pijnreductie van de pijnscore vóór behandeling, binnen 24 uur na de eerste dosis studiemedicatie, zonder gebruik van noodmedicatie)
- secundaire uitkomstmaten: pijnscore binnen 32 uur na de eerste dosis, daling van de pijn met minstens twee eenheden binnen 24 uur na de eerste dosis, daling van de pijn met minstens twee eenheden binnen 32 uur na de eerste dosis
- pijn werd gescoord met een 11-punten Likert schaal (0=geen pijn; 10=ergst mogelijke pijn)
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- 94,6% van de patiënten was therapietrouw voor de studiemedicatie, geen enkele patiënt startte of stopte het gebruik van allopurinol tijdens de studieperiode
- primaire uitkomstmaat: significant meer patiënten hadden  $\geq 50\%$  pijnreductie binnen 24 uur, zowel met een hoge als met een lage dosis colchicine versus placebo (Odds ratio resp. 2,64 (95% BI 1,06 - 6,62) en 3,31 (95% BI 1,41 - 7,77))
- versus placebo was het aantal gastro-intestinale ongewenste effecten lichtjes toegenomen met een lage dosis colchicine (Odds ratio 1,5; 95% BI 0,7 - 3,2) en fors toegenomen met een hoge dosis colchicine (Odds ratio 9,6; 95% BI 4,2 - 22,1).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een lage dosis colchicine een vergelijkbare maximale plasmaconcentratie en vroegtijdig effect opleverde als een hoge dosis, met een veiligheidsprofiel dat niet te onderscheiden was van dat van placebo.

**Financiering van de studie:** URL Pharma

**Belangenconflicten van de auteurs:** één van de auteurs is werknemer van en heeft andere financiële belangen bij URL Pharma; drie andere auteurs hebben contractuele banden met URL Pharma en twee auteurs kregen vergoedingen voor diverse redenen van verschillende firma's.

Tabel. Aantal patiënten met  $\geq 50\%$  pijnreductie binnen 24 uur, aantal gebruikers van noodmedicatie binnen 24 uur en aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten na inname van een hoge dosis colchicine, een lage dosis colchicine en placebo.

	hoge dosis (n=52)	lage dosis (n=74)	placebo (n=58)
aantal patiënten met $\geq 50\%$ pijnreductie binnen 24 uur	17 (32,7%)	28 (37,8%)	9 (15,5%)
aantal gebruikers van noodmedicatie binnen 24 uur	17 (32,7%)	28 (37,8%)	29 (50%)
aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten	40 (76,9%)	19 (25,7%)	12 (20,3%)
aantal patiënten met diarree	40 (76,9%)	17 (23,0%)	8 (13,6%)

### Methodologische beschouwingen

Na (pre-)randomisatie van de studiepopulatie bleek dat een aantal kenmerken (zoals aantal jichttophi en gebruik van allopurinol) verschillend was tussen de onderzoeksgroepen. Het is niet duidelijk of de auteurs hun resultaten hiervoor hebben gecorrigeerd. Alle gerandomiseerde patiënten kregen een gelijkaardige geneesmiddelenblistert. Of deze blinding efficiënt was, werd achteraf niet gecontroleerd.

Het is niet duidelijk of alle patiënten met een acute jichtaanval het call center opbelden. Het is namelijk mogelijk dat sommige patiënten met een (eventueel lichtere) jichtaanval niet de moeite namen om te bellen en uiteindelijk dus niet opgenomen zijn in de studie. Selectiebias is dus niet uitgesloten.

Het call center werd bemand door medisch getraind personeel (o.a. verpleegkundigen) dat besliste of het ging om een acute jichtaanval op basis van de aanwezigheid van de vier basistekens van ontsteking, gewrichtspijn  $\geq 4$  op een schaal van 0 tot 10 en acuut ontstaan ( $< 12$  uur). Zijn deze criteria objectief genoeg om alle gemelde jichtaanvallen als échte jichtaanvallen te beschouwen? Ook de evaluatie van het effect en de tolerantie van de behandeling gebeurde door de patiënten zelf zonder objectieve evaluatie van de onderzoekers.

### Resultaten in perspectief

De effectgroottes van een lage en een hoge dosis colchicine om de pijn van een acute jichtaanval binnen 24 uur met  $\geq 50\%$  te verlichten waren vergelijkbaar (resp. 38% en 33%). Deze vaststelling weerspiegelt de bevindingen van een vooraf uitgevoerde farmacokinetische studie (in dezelfde publicatie opgenomen), waarbij men met beide doseringen dezelfde piekconcentratie ( $C_{max}$ ) van colchicine vaststelde. De effectgrootte ligt echter wel onder de marge van 50% die door de auteurs als klinisch relevant is vooropgesteld. Bovendien stellen ook de ruime betrouwbaarheidsintervallen van de Odds ratio's versus placebo de klinische relevantie van het effect in vraag. Het is verder merkwaardig dat de onderzoekers van de primaire uitkomstmaat geen rechtstreekse vergelijking vermelden van een hoge dosis colchicine met een lage dosis, niettegenstaande dit toch deel uitmaakte van hun studie-opzet.

De enige placebogecontroleerde RCT met colchicine dateert van 1987 en kwam tot een vergelijkbare effectgrootte na 24 uur behandeling<sup>1</sup>. Drieënveertig patiënten met een acute jichtaanval kregen in het ziekenhuis 1 mg colchicine bij de start gevolgd door 0,5 mg om de twee uur tot volledig herstel of intolerantie optrad (gemiddelde ingenomen dosis = 6,7 mg). Na 24 uur merkte 33% van de patiënten die colchicine kregen, verbetering en na 48 uur liep dit percentage op tot 66%. Omdat in de hier besproken studie van Terkeltaub et al. de patiënten na 24 uur werden overgelaten aan de gewone zorgen van hun behandelende arts weten we niet hoe de pijn en de ontstekingsparameters, naast het ontstaan van ongewenste effecten, evolueerden voorbij deze tijdspanne. Volgens de auteurs was het ethisch niet verantwoord om patiënten langer dan één dag met een placebo te behandelen. In plaats van te vergelijken met placebo hadden de auteurs misschien beter vergeleken met een actieve comparator, zoals NSAID of cortison, waarvan de effectiviteit bij de behandeling van een acute jichtaanval is aangetoond<sup>4</sup>. Het wetenschappelijke belang van deze studie moet daarom sterk gerelativeerd worden. De studie was in de eerste plaats opgezet om de registratie van een bepaalde dosis colchicine in de V.S. te ondersteunen. Na deze studie leverde het FDA aan de firma URL Pharma de exclusiviteit om de dosis van 0,6 mg colchicine (Colcrys®) gedurende

drie jaar op de markt te brengen voor de behandeling van acute jichtartritis. Daarop volgend verhoogde URL Pharma de prijs met een factor 50 en spande het processen aan om andere versies van colchicine uit de markt te weren<sup>5</sup>. Deze kritiek werd door het FDA niet weerlegd<sup>6</sup>.

Ten slotte moeten we benadrukken dat het in deze studie uitsluitend ging om gekende jichtpatiënten met  $\geq 2$  jichtaanvallen in de voorbije twaalf maanden, waarmee we zeker moeten rekening houden als we de resultaten extrapoleren naar de praktijk. Anderzijds opent deze studie een interessante denkspoor voor verder onderzoek: wat is het nut van zelfbehandeling bij gekende jichtpatiënten die een aanval te verwerken krijgen?

### Ongewenste effecten

Met een hoge dosis colchicine werden meer ongewenste gastro-intestinale effecten versus placebo vastgesteld dan met een lage dosis colchicine. Ook dit resultaat correleert met de bevindingen uit de farmacokinetische studie waaruit bleek dat patiënten die een hoge dosis kregen dubbel zo lang waren blootgesteld ( $AUC_{0-\infty}$ ) aan colchicine.

Uit deze studie kunnen we echter geen besluiten trekken over het optreden van ongewenste effecten op langere termijn. In dit verband mogen we evenmin de vele interacties met andere geneesmiddelen niet over het hoofd zien zoals: versterking van het effect van vitamine K-antagonisten, met verhoogd risico van bloedingen; interacties met CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne (zoals macroliden, antimycotica, calciumantagonisten) met colchicine-intoxicatie als gevolg (o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting)<sup>7,8</sup>.

### Besluit Minerva

Deze placebogecontroleerde studie toont aan dat een lage dosis colchicine even effectief is als een hoge dosis om de pijn van een acute jichtaanval binnen 24 uur met meer dan 50% te doen dalen bij personen met gekende jichtartritis. Een lage dosis colchicine gaat hierbij gepaard met minder ongewenste effecten. Over de plaats van colchicine binnen het therapeutische arsenaal van acute jichtartritis kunnen we uit deze studie echter niets besluiten.

### Voor de praktijk

Zowel de NHC-Standaard<sup>9</sup>, de EULAR-<sup>2</sup> als de CKS-richtlijnen<sup>10</sup> stellen colchicine voor als tweedekeuzebehandeling voor de behandeling van een acute jichtaanval, na NSAID's of corticosteroiden. De voorgestelde startdosis varieert van 0,5 mg tot 1 mg en de voorgestelde vervolgdosissen variëren van 0,5 mg twee- tot viermaal per dag, afhankelijk van het optreden van maagdarmlachten. Deze richtlijnen zijn enerzijds gebaseerd op de RCT van Ahern et al.<sup>1</sup> en anderzijds op consensus. De studie van Terkeltaub et al. ondersteunt in zekere mate het effect van lage dosissen (consensus!) colchicine versus placebo maar zegt niets over de plaats van colchicine ten opzichte van andere behandelingen.

#### Merknaam

colchicine: Colchicine Opocalcium®

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)