

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/81897>

Please be advised that this information was generated on 2021-06-13 and may be subject to change.

ONDERZOEK

Prednisolon, een geschikte eerste keus voor pijnbehandeling bij jicht: een gerandomiseerde dubbelblinde equivalentietrial met naproxen als referentie*

Hein J.E.M. Janssens, Matthijs Janssen, Eloy H. van de Lisdonk, Piet L.C.M. van Riel en Chris van Weel

Gerelateerde artikelen: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A566 en A615

- DOEL** Onderzoeken of prednisolon gelijkwaardig is aan naproxen als pijnbehandeling bij jichtartritis.
- OPZET** Gerandomiseerde, dubbelblinde equivalentietrial.
- METHODE** 120 eerstelijnsapatiënten met jichtartritis, bewezen door identificatie van uraatkristallen, werden geïncludeerd. Volgens een per computer gegenereerde randomisatieprocedure kregen deze patiënten een 5-daagse kuur van prednisolon 35 mg 1 dd (n = 60) of naproxen 500 mg 2 dd (n = 60). Patiënten en onderzoekers waren gedurende het hele onderzoek geblindeerd voor de geneesmiddeltoewijzing, evenals voor de analyses. De primaire uitkomstmaat was pijn gemeten op een visueel analoge schaal van 100 mm. Vooraf was de equivalentiemarge arbitrair bepaald op 10%. Analyses vonden plaats per protocol en per 'intention-to-treat'. De studie was internationaal geregistreerd (www.controlled-trials.com/ISRCTN14648181).
- RESULTATEN** Voor één patiënt per behandelgroep bleken de data incompleet, zodat de analyses per protocol 2 × 59 patiënten betroffen. Na 90 h bedroeg de pijnreductie 44,7 mm en 46,0 mm voor respectievelijk prednisolon en naproxen, een verschil van 1,3 mm (95%-BI: -9,8-7,1), hetgeen equivalentie suggereerde. Het verschil in de mate van pijnverandering gedurende 90 h was 1,57 mm (95%-BI: -8,7-11,8). Bijwerkingen kwamen in beide groepen in gelijke mate voor. Ze waren minimaal en verdwenen na 3 weken.
- CONCLUSIE** Prednisolon en naproxen waren in deze studie even effectief voor de initiële behandeling van jichtartritis. Om patiëntveiligheidsredenen komt prednisolon in aanmerking als eerstekeusmiddel bij jicht, in plaats van de tot nu toe gangbare NSAID's en colchicine.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *The Lancet* (2008;371:1854-60) met als titel 'Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial'.

Universitair Medisch Centrum St Radboud,
afd. Huisartsgeneeskunde, Nijmegen.
Drs. H.J.E.M. Janssens, dr. E.H. van de Lisdonk en
prof.dr. C. van Weel, huisartsen.
Afd. Reumatologie:
prof.dr. P.L.C.M. van Riel, reumatoloog.
Ziekenhuis Rijnstate, afd. Reumatologie, Arnhem.
Dr. M. Janssen, reumatoloog.
Contactpersoon: drs. H.J.E.M. Janssens
(h.janssens@elg.umcn.nl).

Jicht is een pijnlijke artritis met een acuut begin. De aan-
doening treft vaak het eerste metatarsofalangeale ge-
wricht (MTP I-gewricht), en neigt tot recidiveren.¹ De
gouden standaard voor de diagnose is de microscopische
identificatie van uraatkristallen in het synoviale vocht
van het aangedane gewricht of in tofi.

Van de volwassenen in de westerse wereld lijdt 1-2% aan
jicht.^{2,3} Dit leidt tot hoge kosten, zowel medische als met
arbeidsverzuim samenhangende.⁴

Colchicine en NSAID's zijn de gangbaarste ontstekings-
remmende pijnstillers bij jichtartritis. Colchicine heeft de
langste staat van dienst, maar heeft een geringe therapeu-
tische breedte.^{5,6} Ook treden bij het gebruik ervan frequent
gastro-intestinale bijwerkingen op en bestaat het risico van
overdosering bij een verminderde nierfunctie.⁷ De NSAID's
zijn mede hierdoor eerstekeusmiddelen geworden,^{8,9} hoe-
wel ook deze een verhoogd risico geven op renale,⁷ gastro-
intestinale^{10,11} en cardiovasculaire¹² bijwerkingen.

Voor patiënten met jicht zijn de risico's van behandeling
met colchicine en NSAID's extra van belang.⁸ Op grond
van hun hogere leeftijd hebben zij namelijk meer kans op
gastro-intestinale complicaties¹³ en is er vaker dan nor-
maal renale of cardiovasculaire comorbiditeit.^{7,14-16}

Daarom zijn behandelalternatieven gewenst waarbij er een betere verhouding is tussen de risico's en de baten.⁹ Systemische corticosteroïden, mits kortdurend gebruikt, worden als alternatief genoemd.^{8,9} Hoewel deze middelen bij langdurig gebruik samengaan met osteoporose, vochtretentie en hyperglykemie, hebben ze bij kortdurend gebruik geen belangrijke nadelen, met name niet de bovengenoemde nadelen van colchicine en NSAID's.^{17,18} Het bewijs voor de effectiviteit van corticosteroïden bij de behandeling van jicht is echter mager, zoals blijkt uit een recente systematische cochrane review.¹⁹

Wij onderzochten de therapeutische equivalentie van prednisolon en het NSAID naproxen onder patiënten met jicht vastgesteld op grond van de identificatie van uraatkristallen.

PATIËNTEN EN METHODE

STUDIEOPZET

In de periode april 2004-mei 2006 werd een gerandomiseerde dubbelblinde equivalentietrial uitgevoerd in Oost-Nederland, te weten in Arnhem en Liemers en omgeving, onder een populatie van naar schatting 330.000 inwoners. Huisartsen in deze regio selecteerden zoveel mogelijk patiënten met monoartritis, ook als jicht niet de eerste diagnose was. Binnen één dag na het bezoek aan de huisarts werden deze patiënten in ons onderzoekscentrum, de polikliniek Reumatologie in Ziekenhuis Rijnstate in Arnhem, beoordeeld of zij voldeden aan het inclusiecriteria: jichtkristallen in het synoviale vocht van het aangedane gewricht.

Naast het ontbreken van jichtkristallen waren exclusiecriteria: een slechte lichamelijke conditie (door prevalente angina pectoris, myocardinfarct, manifest hartfalen, ernstige nierinsufficiëntie, niertransplantatie of kanker), het hebben van een chronische reumatische ziekte, het gebruik van anticoagulantia, een voorgeschiedenis met slokdarm- of maaglijden, en het gebruik van analgetica (NSAID's, colchicine of andere medicijnen) in de 24 h voorafgaand aan de inclusie. Analgetica anders dan de studiegeneesmiddelen waren niet toegestaan tijdens de trial.

Alle deelnemers aan het onderzoek gaven hun schriftelijke toestemming. De trial werd geregistreerd als een internationale gestandaardiseerde, gerandomiseerde, gecontroleerde trial (www.controlled-trials.com/ISRCTN14648181) en werd getoetst door de Commissie Medisch Onderzoek Arnhem-Nijmegen. Om ethische redenen was in het onderzoek geen placebogecontroleerde patiëntengroep geïncludeerd.

PROCEDURES

Door middel van een computergegenereerde blokrandomisatie van 2 × 2 behandelingen, werden de patiënten toegewezen aan een 5-daagse kuur met een van de twee trialbehandelingen: die met prednisolon 35 mg 1 dd én een op naproxen lijkende placebo 2 dd of die met naproxen 500 mg 2 dd én een op prednisolon lijkende placebo 1 dd. Patiënten en onderzoekers wisten tot en met de analyseperiode niet welk middel was toegewezen.

Van alle patiënten werden volgens protocol gegevens verzameld over onder andere gewrichtspijn en gewrichtsfunctie, de medische voorgeschiedenis, geneesmiddelgebruik, gewrichtsstatus, lengte, gewicht en bloeddruk; ook werden de resultaten van laboratoriumonderzoek bekeken. Bij elke patiënt werd het aangedane gewricht gepuncteerd, waarna met behulp van een polarisatiemicroscoop systematisch gezocht werd naar uraatkristallen in het punctaat.

De primaire uitkomstmaat was de pijn in het aangedane gewricht. Secundaire uitkomstmaten waren het algemene disfunctioneren als gevolg van de artritis en de loopbeperking als de artritis zich in de onderste ledematen bevond. De patiënten gaven de pijn aan op een visueel analoge schaal (VAS) die liep van 0 mm (geen pijn) tot 100 mm (de ergste pijn ooit ervaren); dit is een gevalideerde manier om pijnintensiteit te beoordelen.²⁰ Ook beide secundaire uitkomstmaten werden door de patiënten gescoord op een VAS lopend van 0 tot 100 mm (disfunctie in samenhang met het aangedane gewricht: 0 mm = afwezigheid van enige disfunctie; 100 mm = absoluut niet in staat zijn om iets te doen; loopbeperking: 0 mm = geen enkele loopbeperking; 100 mm = lopen is volledig onmogelijk).

Na de nulmeting in het onderzoekscentrum registreerden patiënten de VAS-scores voor de uitkomstmaten in een dagboek op 8 momenten, beginnend op de avond van de inclusie in de studie, vervolgens met intervallen van 12 h, eindigend op dag 4. Elke patiënt werd na 3 weken telefonisch benaderd om eventueel nog aanwezige klachten te beoordelen.

De patiënten noteerden bijwerkingen in hun dagboek. De therapietrouw evalueerden we door de teruggestuurde dagboeken en medicijn doosjes te controleren op ongebruikte medicatie, op het niet afmaken van de behandeling, op incompleetheid van data en op patiëntenuitval. Op het telefonische follow-upmoment na 3 weken werd ook geïnformeerd naar het optreden van nieuwe klachten of van een jichtrecidief. Voor meer details over de studieopzet en de procedures verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel.

STATISTISCHE ANALYSE

Arbitrair definieerden we vooraf een equivalentiemarge van 10%, dat wil zeggen dat een verschil in behandelresultaat van 10% nog als een gelijk resultaat werd beschouwd. Met een $1-\beta$ van 0,8 en een α van 0,5 waren per behandelgroep 59 patiënten nodig, ervan uitgaande dat door de behandeling een relevante pijnreductie zou optreden bij 95% van de patiënten. We beschouwden een gemiddelde pijnreductie van 55% en/of een absolute pijnreductie van 30 mm op de VAS als klinisch relevant.^{21,22}

Uitgangskennmerken werden descriptief geanalyseerd, dat wil zeggen met gemiddelde, SD, mediaan, interkwartielafstand en met frequentie. Uitgangskennmerken en bijwerkingscategorieën toetsten we tweezijdig op statistische verschillen met de exacte toets van Fisher, met als onbetrouwbaarheidsdrempel: $p < 0,05$.

Van de reductie van de gemiddelde VAS-scores werd het verschil tussen beide behandelingen berekend met 95%-BI. We gebruikten vervolgens een model met herhaalde metingen ('repeated measures'-model; PROC MIXED, SAS 8.2 voor Windows). Als afhankelijke variabele definieerden we de verandering in VAS-millimeters tussen 2 opeenvolgende meetpunten (T₂-T₁, T₃-2, tot en met T₉-8). We veronderstelden hierbij een autoregressieve correlatiestructuur. De geschatte effectmaat in dit model was het verschil in mate van verandering van de score per tijdsinterval. Om de effectmaat te schatten voor de hele periode van 8 intervallen vermenigvuldigden we de 'effectmaat per interval' met 8.

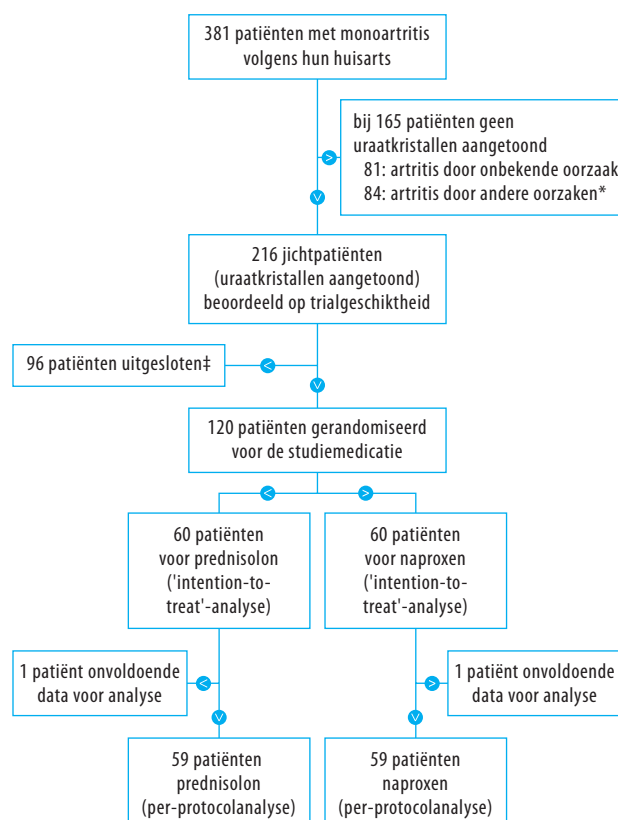
Ter wille van de sensitiviteit analyseerden we als eerste de per-protocolpatiënten en daarna de 'intention-to-treat'-patiënten.

Behalve bij het repeated-measuresmodel werden alle analyses verricht met SPSS 14.2 voor Windows.

RESULTATEN

In totaal selecteerden 93 huisartsen 381 patiënten met monoartritis. Bij 216 van deze patiënten (57%) werden uraatkristallen aangetoond (inclusiecriteria); 96 van deze 216 (32%) voldeden aan een of meer exclusiecriteria (figuur 1). De geëxcludeerde jichtpatiënten waren gemiddeld ouder (gemiddelde leeftijd: 60,5 jaar; SD: 12,8) dan 120 patiënten die later gerandomiseerd werden voor de studie (gemiddelde leeftijd: 57,5 jaar; SD: 12,7). Twee trialdeelnemers (één in elke behandelgroep) gebruikten hun dagboek verkeerd, zodat hun gegevens ongeschikt waren voor de analyses. We classificeerden hen als uitvallers, zodat ze niet werden meegenomen in de per-protocolanalyses.

Er waren geen belangrijke verschillen tussen de behandelgroepen bij aanvang van de studie (tabel 1). De meeste patiënten waren man (n = 107; 89%). Meestal was de grote



FIGUUR 1 Stroomdiagram van 381 patiënten met monoartritis in een gerandomiseerd onderzoek naar behandeling met prednisolon versus naproxen.

(*) Diagnoses: anti-CCP- en/of reumafactor-positieve artritis en/of evolutie in de richting van reumatoïde artritis (n = 12); arthritis psoriatica (n = 6); pseudojicht (n = 14); reactieve artritis (n = 1); post-streptokokken-reactieve artritis (n = 5); artritis in verband met inflammatoire darmziekte (n = 4); lymeartritis (n = 3); bacteriële artritis (n = 3); palindroom-reuma (n = 5); artrose-artritis (n = 19); geen artritis (n = 12). (‡) Excluseredenen: gebruik van NSAID of colchicine (n = 49); gastro-intestinale zweer of bloeding in de voorgeschiedenis (n = 6); gebruik van acenocoumarol (n = 24); ernstig nierprobleem (n = 8); overige serieuze comorbiditeit (n = 3); weigering door patiënt (n = 6).

tegen aangedaan in het MTP I-gewricht (n = 76; 63%). 11 patiënten (9%) hadden tofi, 64 (53%) hadden hypertensie en 23 (19%) hadden een of meer cardiovasculaire ziekten. De gemiddelde glomerulaire filtratiesnelheid was 77 ml/min/1,73 m².

De resultaten van de intention-to-treat-analyse stemden overeen met die van de per-protocolanalyse. Daarom doen we hier alleen verslag van de laatste.

Bij 47 (80%) van de patiënten in de prednisolongroep en bij 52 (88%) van de patiënten in de naproxengroep was er een klinisch significante verbetering na 4 dagen. De reductie van de gemiddelde VAS-scores op dag 4 (na 90

TABEL 1 Uitgangskkenmerken van 120 patiënten met jicht in een gerandomiseerd onderzoek naar behandeling met prednisolon versus naproxen

kenmerk	prednisolon (n = 60)	naproxen (n = 60)	kenmerk	prednisolon (n = 60)	naproxen (n = 60)
algemeen			ontstekingsparameters		
♂; n (%)	54 (90,0)	53 (88,3)	roodheid van het gewricht	54 (90,0)	54 (90,0)
leeftijd in jaren			C-reactieve proteïne in mg/100 ml		
gemiddelde (SD)	57,3 (12,2)	57,7 (13,4)	gemiddelde (SD)	31 (38)	24 (34)
mediaan (IQR)	58,0 (51,0-64,0)	57,5 (48,5-67,0)	mediaan (IQR)	16 (9,0-37)	14 (6,0-22,0)
			> 10 mg/l; n (%)	42 (70,0)	34 (56,7)
jichtkenmerken			BSE in mm/1e uur		
gewricht; n (%)			gemiddelde (SD)	24 (22)	22 (20)
metatarsofalangeaal gewricht I	38 (63,3)	38 (63,3)	mediaan (IQR)	18 (7,0-27,0)	14 (9,0-31,0)
overige voetgewrichten/enkel/knie	17 (28,3)	18 (30,0)	♂ > 20 mm/1e uur;		
elleboog/pols/hand	5 (8,3)	4 (6,7)	♀ > 30 mm/1e uur; n (%)	23 (38,3)	22 (36,7)
tofus; n (%)	7 (11,7)	4 (6,7)	andere klinische bevindingen		
patiënten met eerdere aanval gedurende			BMI in kg/m ²		
het leven; n (%)	41 (68,3)	44 (73,3)	gemiddelde (SD)	29 (4)	30 (5)
tijd gepasseerd na laatste aanval			mediaan (IQR)	28 (27-31)	29 (27-32)
(in maanden)			systolische bloeddruk in mmHg		
gemiddelde (SD)	7,7 (11,1)	9,5 (12,4)	gemiddelde (SD)	143 (22)	145 (23)
mediaan (IQR)	3,2 (1,1-10,2)	4,2 (0,9-12,5)	mediaan (IQR)	140 (130-158)	140 (130-157)
patiënten met aanval(len) in het			> 140 mmHg; n (%)	24 (40,0)	25 (41,7)
voorafgaande jaar	33 (55,0)	33 (55,0)	diastolische bloeddruk in mmHg		
tijd gepasseerd na laatste aanval			gemiddelde (SD)	85 (13)	84 (11)
(in maanden)			mediaan (IQR)	80 (80-95)	80 (80-92)
gemiddelde (SD)	3,1 (3,0)	3,1 (3,0)	> 90 mmHg; n (%)	18 (30,0)	15 (25,0)
mediaan (IQR)	1,8 (0,9-4,0)	2,0 (0,7-4,5)			
aantal aanvallen in het voorafgaande jaar					
gemiddelde (SD)	3,5 (3,1)	3,3 (2,2)			
mediaan (IQR)	3,0 (1,0-5,0)	3 (1,5-4,0)			
familiair voorkomen van jicht; n (%)	17 (28,3)	18 (30,0)			

IQR = interkwartielafstand.

*Referentiewaarden: urinezuur: 0,12-0,35 mmol/l; calcium: 2,10-2,55 mmol/l; glucose: 5,0-12,2 mmol/l; cholesterol: 3,0-6,5 mmol/l; creatinine: 70-105 µmol/l.

†Bepaald met de 'Modification of diet in renal diseases'(MDRD)-formule, gebaseerd op 4 variabelen: leeftijd, etniciteit, geslacht en creatinewaarde.

h) worden gepresenteerd in tabel 2. De pijnafname was 44,7 mm bij gebruik van prednisolon en 46,0 mm bij gebruik van naproxen, een verschil van 1,3 mm (95%-BI: -9,8-7,1). Voor het disfunctioneren en de ervaren loopbeperking waren deze verschillen respectievelijk 0,3 mm (95%-BI: -10,5-9,9) en 0,8 mm (95%-BI: -10,5-8,8). De gemiddelde scoreverandering op de VAS per observatie-interval wordt getoond in figuur 2. Het verschil tussen de 2 groepen wat betreft de mate van scoreverandering voor de pijn over de hele observatieperiode was 1,57 mm (95%-BI: -8,7-11,8). Voor het disfunctioneren en de loopbeperking waren deze verschillen 0,93 mm (95%-BI:

-9,5-11,4) en 0,72 mm (95%-BI: -11,3-12,7). In alle situaties waren de verschillen niet-significant en in het voordeel van naproxen.

39 (66%) van de patiënten in de prednisolongroep en 37 (63%) van de patiënten in de naproxengroep meldden geen bijwerkingen ($p = 0,42$). Per categorie waren er geen significante verschillen tussen de gerapporteerde bijwerkingen (tabel 3).

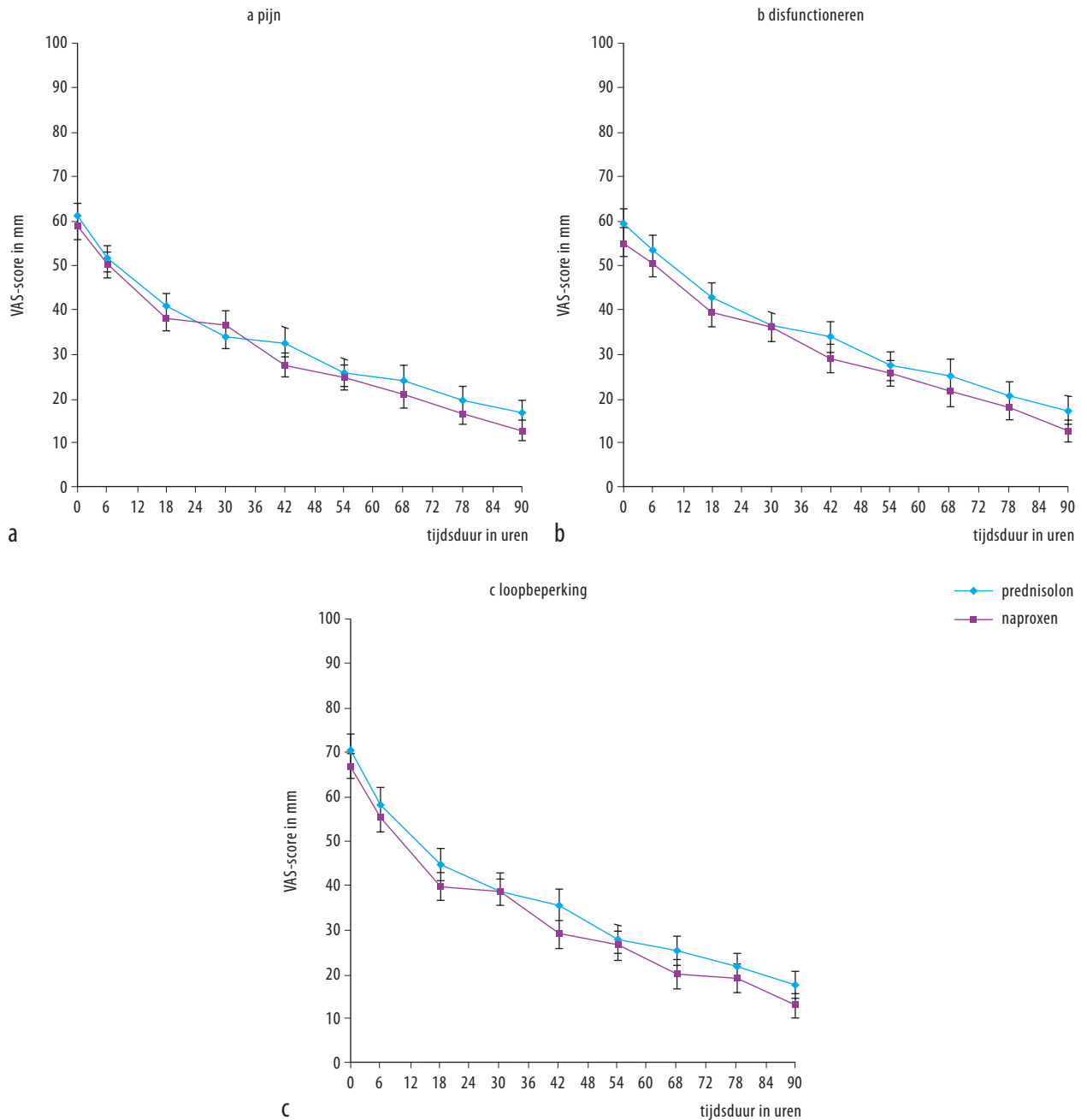
Na 3 weken waren alle patiënten vrij van klachten en symptomen. Niemand meldde binnen deze periode een recidief.

kenmerk	prednisolon (n = 60)	naproxen (n = 60)	kenmerk	prednisolon (n = 60)	naproxen (n = 60)
serumconcentratie			comorbiditeit		
urinezuur in mmol/l*			hypertensie	30 (50,0)	34 (56,7)
gemiddelde (SD)	0,46 (0,10)	0,48 (0,08)	een of meer cardiovasculaire ziekten	11 (18,3)	12 (20,0)
mediaan (IQR)	0,45 (0,42-0,52)	0,46 (0,43-0,52)	diabetes mellitus	2 (3,3)	9 (15,0)
> 0,35 mmol/l; n (%)	56 (93,3)	58 (96,7)	nierstenen in de voorgeschiedenis	5 (8,3)	4 (6,7)
calcium in mmol/l			medicatie		
gemiddelde (SD)	2,47 (0,10)	2,45 (0,09)	diuretica (alle types)	14 (23,3)	20 (33,3)
mediaan (IQR)	2,45 (2,42-2,52)	2,45 (2,41-2,52)	antihypertensiva anders dan diuretica	26 (43,3)	32 (53,3)
> 2,55 mmol/l; n (%)	10 (16,6)	5 (8,3)	cardiovasculaire geneesmiddelen anders dan diuretica	13 (21,7)	11 (18,3)
glucose in mmol/l*			leefstijl		
gemiddelde (SD)	5,9 (1,3)	6,0 (1,3)	alcoholconsumptie		
mediaan (IQR)	5,7 (5,1-6,2)	5,7 (5,3-6,5)	geen	16 (26,7)	25 (41,7)
> 12,2 mmol/l; n (%)	0 (0)	0 (0)	< 7 eenheden/week	12 (20,0)	8 (13,3)
cholesterol in mmol/l*			7-21 eenheden/week	19 (31,7)	19 (31,7)
gemiddelde (SD)	5,3 (1,0)	5,1 (1,2)	> 21 eenheden/week	13 (21,7)	8 (13,3)
mediaan (IQR)	5,3 (4,6-6,1)	4,9 (4,3-6,0)	roken	10 (16,7)	11 (18,3)
> 6,5 mmol/l	6 (10,0)	7 (11,7)	arbeidsongeschiktheid		
creatinine in µmol/l*			niet van toepassing	34 (56,7)	30 (50,0)
gemiddelde (SD)	91,2 (26,9)	94,3 (30,9)	arbeidsongeschikt	17 (28,3)	18 (30,0)
mediaan (IQR)	84,0 (75,0-98,0)	86,5 (76,0-103,8)			
> 105 µmol/l; n (%)	12 (20,0)	14 (23,3)			
glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73m ² †					
gemiddelde (SD)	79 (22)	76 (23)			
mediaan (IQR)	80 (67-91)	76 (59-94)			

TABEL 2 Verschil in resultaat na 90 h behandeling van jichtartritis met prednisolon of met naproxen, gemeten als score (SD) op een visueel analoge schaal van 100 mm voor de klachten pijn, disfunctioneren en loopbeperking

	pijn		disfunctioneren		loopbeperking*	
	prednisolon (n = 59)	naproxen (n = 59)	prednisolon (n = 59)	naproxen (n = 59)	prednisolon (n = 54)	naproxen (n = 55)
uitgangswaarde	61,5 (22,4)	58,9 (20,8)	59,2 (26,9)	55,1 (25,7)	70,9 (22,2)	67,4 (19,8)
na 90 h	16,8 (24,0)	12,9 (18,1)	17,2 (25,0)	12,7 (18,1)	17,4 (25,4)	13,0 (18,3)
verbetering	44,7 (25,0)	46,0 (21,2)	42,1 (29,6)	42,4 (26,4)	53,5 (28,1)	54,4 (22,3)

*Bij artritis gelokaliseerd in been of voet.



FIGUUR 2 Gemiddelde score op een visueel analoge schaal (VAS) van 100 mm, aangegeven door jichtpatiënten die werden behandeld met prednisolon dan wel naproxen, voor (a) pijn, (b) disfunctioneren en (c) loopbeperking, gedurende in totaal 90 h na het begin van de behandeling.

BESCHOUWING

Zowel prednisolon 35 mg 1 dd als naproxen 500 mg 2 dd waren effectief bij de behandeling van jichtartritis. Het 95%-BI van het kleine, niet-significante verschil tussen beide behandelingen in pijnreductie na 90 h (-9,8-7,1) lag binnen de vooraf bepaalde equivalentiemarge van 10%.

Het 95%-BI van het verschil in mate van pijnscoreverandering gedurende 90 h (-8,7-11,8) lag net buiten deze arbitraire marge, maar lag wel binnen de 13%-marge, die als het niet-verwaarloosbare verschil gehanteerd werd in een recente andere jichttrial.²³ Er was ook equivalentie binnen deze 13%-marge voor de twee secundaire uitkomstmaten.

Wij concluderen dan ook, dat in deze trial prednisolon klinisch gelijkwaardig was aan naproxen, waarbij geen van de deelnemers belangrijke bijwerkingen ondervond.

ANDERE STUDIES

Corticosteroiden remmen het inflammatieproces bij patiënten met reumatoïde artritis, hetgeen resulteert in effectieve pijnreductie.¹⁸ Gelijksortige effecten zijn gerapporteerd in enkele onderzoeken naar jicht.²³⁻²⁷ In 2 daarvan werden systemische corticosteroiden vergeleken met een NSAID, zoals wij dat deden. De ene studie, een niet-gerandomiseerde, ongeblindeerde trial met 27 patiënten, toonde aan dat behandeling met intramusculaire triamcinolonacetonide resulteerde in het compleet verdwijnen van de symptomen van jichtartritis na gemiddeld 7,5 dagen.²⁵ De andere studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde trial onder 90 patiënten met op jicht lijkende artritis, maar zonder het uraatkristalbewijs, liet een afname van pijn bij bewegen zien van gemiddeld 2,9 mm per dag gedurende 2 weken op een visueel analoge schaal.²³ Onze bevindingen zijn hiermee in overeenstemming.

PATIËNTENSELECTIE

Ons inclusiecriteria waarvoor alleen patiënten in aanmerking kwamen voor de studie wanneer bij hen uraatkristallen waren aangetoond, wordt zeer nadrukkelijk aangeraden bij prospectieve jichttrials.²⁸ Hiermee wordt de inclusie van foutpositieve casussen en de exclusie van foutnegatieve casussen zoveel mogelijk voorkomen. Er zijn echter maar weinig jichtstudies waarin dit harde inclusiecriteria daadwerkelijk werd toegepast.^{5,25,26,29} Dit bleek ook uit een recente systematische review.⁹ Trials waarin de jichtpatiënten werden geselecteerd in de eerste lijn, zoals bij ons het geval was, konden wij niet vinden, ondanks het feit dat de meeste jichtpatiënten juist in de eerste lijn worden gezien en behandeld.⁴ Voor zover ons bekend werden in alle jichttrials patiënten gerekruteerd uit tweedelijns populaties, waarbij de kans op afwijkende patiëntkenmerken voor bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, gewrichtslocatie en comorbiditeit groter is dan bij onze patiënten. Onze patiënten zijn waarschijnlijk representatiever voor de jichtpatiënten in de totale bevolking.

VERBETERING VAN KLACHTEN OF KLACHTENVRIJ?

De periode waarover de uitkomstmaten werden geëvalueerd en geanalyseerd was beperkt tot 90 h, omdat we primair geïnteresseerd waren in het verloop van de verbetering van de klachten gedurende de eerste paar dagen. Daarbij wilden we vertekening voorkomen die kan voortkomen uit de verwachting van de patiënt over een volledig herstel aan het eind van de behandeling. Na 90 h, op het moment dat patiënten nog 1 dag medicijnen moesten innemen, meldde 47 (80%) in de prednisolongroep en 52

TABEL 3 Bijwerkingen gerapporteerd door 118 patiënten met jicht in een gerandomiseerd onderzoek naar behandeling met prednisolon versus naproxen

bijwerking	aantal patiënten (%)	
	prednisolon (n = 59)	naproxen (n = 59)
maag- of buikpijn	9 (15)	9 (15)
jeuk of duizeligheid	4 (7)	4 (7)
benauwdheid of hartkloppingen	3 (5)	3 (5)
overige bijwerkingen	13 (22)*	12 (20)†

*'1 dag kuitkramp', 'niet goed in orde', 'zweeten en meer vermoeid', '1 dag vermoeide benen en rug', 'gewichtstoename van 2,5 kg', 'trillend ooglid', 'slechter slapen', 'hele lijf warm en tintelingen in één voet', 's morgens rood hoofd', 'gevoel van gezwollen gezicht en benen', 'ochtendhik', '1 dag lichte hoofdpijn en gloeiende kaken' en 'hoofdpijn' (allemaal n = 1).
†'nachtelijke spierkramp', 'hoofdpijn', 'wat zwaar in het hoofd', 'diarree', 'een gezwollen voet', 'verminderde fietsconditie', 'vermoeidheid', 'slechter slapen', 'slokdarmpijn' en 'wat neerslachtig' (allemaal n = 1); 'lage ruggpijn' (n = 2).

(87%) in de naproxengroep een klinisch significante verbetering; 13 (22%) respectievelijk 10 (17%) hadden geen enkele klacht meer (resultaten niet getoond). Alle patiënten waren klachtenvrij na 3 weken.

BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

Zwakke punten in deze studie waren het niet-gevalideerd zijn van de meetmethode van de secundaire uitkomstmaten en het feit dat de studiepopulatie beperkt was tot Oost-Nederland. Voor de powerberekening werd vooropgesteld dat bij 95% van de patiënten klinische verbetering zou worden gezien. Dat percentage werd niet gehaald. Dit tekort werd gecompenseerd door de statistisch robuuste resultaten van het repeated-measuresmodel.

NSAID'S EN JICHT

Onze studie bevestigt het risicoprofiel van jichtpatiënten ten aanzien van NSAID's: een gemiddeld hogere leeftijd,

LEERPUNTEN

- Bij patiënten met jichtartritis worden NSAID's en colchicine het meest gebruikt als eerste pijnbehandeling.
- Deze middelen hebben gastro-intestinale en renale risico's bij deze, meestal al wat oudere, patiënten.
- Uit een gerandomiseerde studie blijkt nu dat prednisolon gelijkwaardig is aan naproxen bij de behandeling van pijn bij jichtartritis.
- Daarom is prednisolon een geschikte eerste keus voor de behandeling van pijn bij patiënten met jichtartritis.

vaker cardiovasculaire belasting en een afgenomen nierfunctie. We moesten een kwart van de potentieel geschikte jichtpatiënten uitsluiten vanwege directe veiligheidsrisico's als zij zouden zijn toegewezen aan de naproxenbehandeling, namelijk degenen die bekend waren wegens ernstig nierlijden, een gastro-intestinale bloeding of ulcus in de voorgeschiedenis; ook de patiënten die gelijktijdig acenocoumarol gebruikten werden uitgesloten. Voor deze patiënten zou een 5-daagse kuur met prednisolon in principe een goede therapeutische optie zijn geweest. Veel jichtpatiënten zullen bij een behandeling met NSAID's volgens de geldende richtlijnen overigens ook in aanmerking komen voor additionele maagbescherming, iets wat bij de behandeling met prednisolon zelden of nooit het geval is.³⁰

CONCLUSIE

Al bij al levert deze studie voldoende argumenten om te opteren voor prednisolon als middel van eerste keuze bij jichtarthritis.

LITERATUUR

- 1 Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med.* 2003;349:1647-55.
- 2 Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301-11.
- 3 Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2400-14.
- 4 Brook RA, Kleinman NL, Patel PA, Melkonian AK, Brizee TJ, Smeeding JE, et al. The economic burden of gout on an employed population. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1381-9.
- 5 Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med.* 1987;17:301-4.
- 6 Schlesinger N, Schumacher HR, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout [Cochrane review]. *Cochr Datab Syst Rev.* 2006;(4):CD006190.
- 7 Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol.* 2007;34:1566-8.
- 8 Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ.* 2006;332:1315-9.
- 9 Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout – a systematic review. *Rheumatology.* 2006;45:1422-31.
- 10 Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818-28.
- 11 Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:320-6.
- 12 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
- 13 Lawrence RC, Felson DT, Helminck CG. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States, part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35.
- 14 Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Janssen M, van den Hoogen HJM, Verbeek ALM. Jicht niet uitgelokt door diuretica in een patiënt-controleonderzoek in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:472-7.
- 15 Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Bor H, van den Hoogen HJ, Janssen M. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Fam Pract.* 2003;20:413-6.
- 16 Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2688-96.
- 17 Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids [Cochrane review]. *Cochr Datab Syst Rev.* 2001;(1):CD002178.
- 18 Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis [Cochrane review]. *Cochr Datab Syst Rev.* 2005;(1):CD000189.

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder de medewerkers van Apotheek Riet (Rotterdam) en van de Apotheekhoudende Huisartspraktijk Lobede (Lobith-Tolkamer) die de studiemedicatie bereidden en verpakten, de 93 huisartsen in Arnhem, Liemers en omgeving die de 381 deelnemende patiënten selecteerden, de patiënten die bereid waren aan het onderzoek mee te doen, T. Berends, C. de Gendt, A. de Jong en H. Visser (Ziekenhuis Rijnstate, afd. Reumatologie, Arnhem) die de patiëntgegevens verzamelden, en T. Jeijnsman-Rouwhorst, J. van Doremalen, H. Bor en H. van den Hoogen (Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Huisartsgeneeskunde, Nijmegen) die hielpen bij de dataverwerking en de analyses.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 september 2008

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:B393

[Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

- 19 Janssens HJ, Lucassen PL, van de Laar FA, Janssen M, van de Lisdonk EH. Systemic steroids for acute gout [Cochrane review]. *Cochr Datab Syst Rev.* 2008;(2):CD005521.
- 20 Todd KH, Funk KG, Funk JB, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med.* 1996;27:485-9.
- 21 Stahmer SA, Shofer FS, Marino A, Shepherd S, Abbuhl S. Do quantitative changes in pain intensity correlate with pain relief and satisfaction? *Acad Emerg Med.* 1998;5:5851-7.
- 22 Ten Klooster PM, Drossaers-Bakker KW, Taal E, van de Laar MA. Patient-perceived satisfactory improvement (PPSI): interpreting meaningful change in pain from the patient's perspective. *Pain.* 2006;121:151-7.
- 23 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.
- 24 Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;9:329-36.
- 25 Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:111-3.
- 26 Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:1325-7.
- 27 Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63:248-54.
- 28 Schumacher HR Jr, Edwards LN, Perez-Ruiz F, Becker M, Chen LX, Furst DE, et al. Outcome measures for acute and chronic gout. *J Rheumatol.* 2005;32:2452-5.
- 29 Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:331-4.
- 30 Bernelot Moens HJ, van Croonenborg JJ, Al MJ, van den Bemt PMLA, Lourens J, Numans ME. Richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:604-8.