

De start van een chronische behandeling met allopurinol bij een jichtaanval vereenvoudigen?

Klinische vraag

Is er een verschil tussen het onmiddellijke opstarten van allopurinol voor een acute jichtaanval bij volwassenen die in aanmerking komen voor een chronische behandeling, en het opstarten na 10 dagen op het vlak van pijnintensiteit en van risico van een recidiverende aanval?

Referentie Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012;125:1126-34.

Duiding Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 57 mannen (51 met evalueerbare resultaten), gemiddelde leeftijd 54 jaar, rekrutering in een Veteran's Affairs Medical Center (VSA) tussen 1998 en 2009; inclusie van alle patiënten die voldeden aan de in- en exclusiecriteria
- inclusiecriteria: zich aanbieden binnen de 7 dagen van een acute jichtaanval; voldoen aan de criteria van de American College of Rheumatology incl. aanwezigheid van kristallen bij gewrichtspunctie; patiënten met eerdere aanvallen toegelaten
- exclusiecriteria: secundaire jichtartritis of aanwezigheid van top-hi (wegens een moeilijk te interpreteren evaluatie); nierinsufficiëntie (creatininemie >1,3 mg/dl, met bijgevolg contra-indicatie voor indometacine); voorgeschiedenis van congestief hartfalen; inname van een anticoagulans, colchicine, een uricosuricum of een steroïd; chemotherapie of immunosuppressieve therapie in de voorbije 6 maanden.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, monocenter, klinische **non-inferioriteitsstudie**
- interventie:
 - ~ alle patiënten krijgen van dag 1 tot dag 10 als behandeling van de aanval indometacine (50 mg 3 maal per dag), van dag 1 tot dag 90 een profylactische dosis colchicine (0,6 mg 2 maal per dag) en van dag 11 tot dag 90 open-label allopurinol (300 mg 1 maal per dag)
 - ~ vroegtijdige start allopurinol (n=26): allopurinol (300 mg 1 maal per dag) versus placebo (n=25) van dag 1 tot dag 10.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn in het getroffen gewricht van dag 1 tot dag 10, uitgedrukt in verschil in de gemiddelde scores op een **visueel analoge schaal** (VAS) tussen de randomisatie en dag 10 en verschil in gemiddelde scores op een VAS-schaal op eender welk tijdstip van dag 1 tot dag 10; nieuwe jichtaanvallen ter hoogte van eender welk gewricht vanaf dag 1 tot dag 10
- secundaire uitkomstmaten: urinezuurgehalte, levertesten, nierfunctie en bloedcellen; vanaf 2005 ook bezinkingssnelheid van het bloed en C-reactief proteïne
- gegevensverzameling bij controlebezoeken op de dagen 3, 10 en 30
- **per protocolanalyse** en **intention to treat analyse**
- post-hoc subgroep analyse naargelang het om een eerste jichtaanval ging of om een recidief.

Achtergrond

Ondanks de beperking in de (weinige) klinische studies, bestaan er toch duidelijke richtlijnen voor de behandeling van een acute jichtaanval¹: een NSAID of een corticosteroid² en colchicine indien er geen verbetering optreedt³. Bij recidiverende jichtaanvallen (meer dan 3 per jaar) beveelt men een xanthine-oxidase-inhibitor aan, in de eerste plaats allopurinol. Klassiek wordt aangeraden om allopurinol niet te starten tijdens de acute jichtaanval⁴. Deze waarschuwing leidt wel tot een supplementaire raadpleging na de aanval. Patiënten raadplegen hun arts meestal op het ogenblik van een aanval en zijn op dat moment bijzonder gemotiveerd om trouw een chronische behandeling te volgen⁵. Het is mogelijk dat uitstel van het voorschrift een ongunstig effect heeft op de werkzaamheid en op de globale doelmatigheid van de opvolging. Is de waarschuwing om allopurinol niet voor te schrijven tijdens de aanval, gegrond?

Resultaten

- studie-uitval: 5 patiënten in de allopurinolgroep en 1 patiënt in de placebogroep
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ gemiddelde pijnscore op een VAS-schaal: vermindering van de aanvangswaarden (allopurinol 6,72; placebo 6,28; p=0,37 voor het verschil) naar 0,18 en 0,27 op dag 10 (p=0,54 voor het verschil); gemiddelde verschillen in VAS-scores tussen beide groepen over de dagen 2 tot 10 van -0,16 cm (95% BI van -0,50 tot 0,83; p=0,62) waarmee de non-inferioriteit van een vroegtijdige toediening van allopurinol versus placebo is aangetoond
 - ~ recidiverende jichtaanvallen op dag 30: geen significante verschillen: 2 recidieven in de allopurinolgroep en 3 in de placebogroep (gevolgd door allopurinol) (p=0,61), alle in een ander gewricht
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ urinezuurgehalte: snelle afname in de allopurinolgroep (van gemiddeld 7,8 mg/dl bij de aanvang tot gemiddeld 5,9 mg/dl op dag 3)
 - ~ bezinkingssnelheid van het bloed en CRP: geen verschil tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met allopurinol starten tijdens een acute jichtaanval niet leidt tot een significant verschil in dagelijkse pijn, recidieven of inflammatoire markers.

Financiering van de studie geen externe financiering; expliciete vermelding in de publicatie dat er geen ondersteuning of deelname vanwege de farmaceutische industrie plaatsvond.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs vermelden geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze studie lijkt methodologisch goed opgezet. De auteurs beschrijven duidelijk de aanvangskenmerken van de geïncludeerde populatie en ook de correct uitgevoerde **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**. Ze argumenteren waarom ze kozen voor een per protocolanalyse, wat a priori correct is bij een non-inferioriteitsstudie. Hun uitleg is evenwel moeilijk te begrijpen. De drempel voor non-inferioriteit kan alleen maar vastgelegd worden op basis van andere studies. Vermits er geen studies beschikbaar zijn die de VAS-schaal gebruiken bij acute jichtaanvallen, kozen de auteurs arbitrair voor 2 cm als klinisch relevant gemiddeld verschil over 10 dagen op een VAS-schaal van 10 cm. Deze drempel van 2 cm stemt volgens de auteurs overeen met de reproduceerbaarheid van de VAS-schaal die bij patiënten met reumatoïde artritis vastgelegd werd op 1,5 cm. Indien het om een superioriteitsstudie ging, zouden volgens de auteurs 57 patiënten nodig geweest zijn om met een **power** van 90% een verschil van 1,5 cm te kunnen aantonen ... maar het gaat hier om een non-inferioriteitsstudie en het aantal te includeren patiënten (in theorie meer dan bij een superioriteitsstudie) is niet aangegeven. Slechts bij 51 patiënten zijn de resultaten evalueerbaar.

Voor een studieduur van 11 jaar is het aantal patiënten in ieder geval laag, maar dat is een beperking waar de meeste studies over jicht mee kampen. De populatie bij aanvang is vrij specifiek (mannen, veteranen, strenge exclusiecriteria) wat de externe validiteit van de studie kan beperken. De studie is overigens uitgevoerd in 1 centrum. Niettegenstaande het kleine aantal patiënten, zijn er tussen beide groepen geen statistisch significante verschillen in basiskkenmerken, vooral op het vlak van pijnscores. Bij de subgroepanalyse in functie van een eerste jichtaanval of een recidief was er geen statistisch significant verschil, maar de studie had onvoldoende power voor deze analyse die overigens niet betrouwbaar is omdat de auteurs bij de aanvang van de studie niet stratificeerden voor deze uitkomstmaat.

Resultaten in perspectief

Het voornaamste belang van deze studie ligt in de doelstelling, namelijk een procedure optimaliseren eerder dan de intrinsieke waarde van een molecule of een diagnostische test te onderzoeken. De auteurs voeren met deze studie een operationeel onderzoek uit met als vraag "kan het beter met hetzelfde?" en dergelijk onderzoek komt niet dikwijls voor.

Het is evenwel niet de bedoeling van deze studie om alleen maar de deur open te zetten voor een vroegtijdige toediening van allopurinol op grote schaal. De therapietrouw, de kosten op het vlak van gezondheid en de morbiditeit zijn bij deze vorm van behandeling nog niet onderzocht.

Alle patiënten kregen onmiddellijk de therapeutische dosis allopurinol toegediend (niet progressief opgedreven, zoals klassiek aanbevolen), terwijl de eindpunten niet fundamenteel verschillen van wat algemeen geldt bij de aanpak van een jichtaanval. De tweede reden om terughoudend te zijn bij deze vorm van behandeling is dus de vraag of we altijd onmiddellijk met deze dosis kunnen starten.

Naast allopurinol werd aan alle patiënten in deze studie ook gedurende 10 dagen een NSAID (indometacine in orale vorm die in België niet meer beschikbaar is) en gedurende 90 dagen colchicine toegediend.

Het gemiddelde aantal acute jichtaanvallen bij de aanvang van de studie bedroeg 3,6 (globaal cijfer, zonder aantal per jaar). Toch kregen 13 patiënten allopurinol (of placebo) voor een eerste acute jichtaanval. Deze werkwijze kunnen we in vraag stellen

aangezien er in onze algemene medische praktijk een consensus bestaat om allopurinol alleen te starten bij een frequentie van meer dan 3 acute aanvallen per jaar. De subgroepanalyse in functie van een eerste jichtaanval of een recidief gaf geen statistisch significant verschil in de vooropgestelde uitkomstmaten, maar deze analyse is niet betrouwbaar zoals vermeld in de vorige paragraaf.

Ongewenste effecten

De hier toegepaste behandeling van een acute jichtaanval is relatief zwaar: indometacine 3 x 50 mg per dag en colchicine 2 x 0,6 mg per dag gedurende 10 dagen, en is zeker niet zonder risico's bij ouderen, vooral bij een verminderde nierfunctie. Bij een creatinineklaring <50 ml/min (wat kan dalen door de inname van een NSAID), mag de dosis colchicine niet hoger zijn dan 0,5 mg per dag (1/2 compr. van 1 mg in België)¹ en moet de dosis allopurinol aangepast worden (zie *samenvatting van de productkenmerken*).

De auteurs vermelden de ongewenste effecten niet als te onderzoeken uitkomstmaat, maar rapporteren toch de ongewenste effecten die ze vaststelden ondanks het geringe aantal patiënten. Het gaat hoofdzakelijk om ongewenste effecten die reeds bekend zijn voor colchicine en een overgevoeligheidsreactie bij 1 patiënt in de placebogroep op dag 30 waardoor men de behandeling met allopurinol stopzette. Zowel colchicine als allopurinol kunnen aanleiding geven tot agranulocytose⁶ en allopurinol kan gingivostomatitis met aftose veroorzaken⁷. Aantasting van de mucosa kan in sommige gevallen één van de tekenen zijn van Lyell-syndroom en Stevens-Johnson syndroom, waarvan bekend is dat allopurinol deze syndromen kan veroorzaken⁷. Onderzoek in de VSA heeft aangetoond dat de mortaliteit door ernstige cutane reacties hoger is bij gebruik van allopurinol (27%) dan bij gebruik van een ander geneesmiddel (10%)⁸.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze studie bij een zorgvuldig geselecteerde populatie met een acute jichtaanval suggereren dat onmiddellijk starten met allopurinol (samen met een profylactische dosis colchicine en een oraal NSAID als behandeling) bij de eerste consultatie niet méér risico's inhoudt op het vlak van pijnintensiteit en recidieven in de daaropvolgende maand, dan allopurinol starten 10 dagen na de aanval.

Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen raden aan om bij hyperuricemie een chronische behandeling met allopurinol alleen in overweging te nemen bij meer dan 3 acute jichtaanvallen per jaar¹ en om de behandeling best niet te starten tijdens de jichtaanval⁴. Deze studie lijkt erop te wijzen dat de initiatie van allopurinol ook mogelijk is tijdens de jichtaanval. Of men nu al dan niet vroegtijdig start, het voorschrijven van allopurinol op grotere schaal bij een minder streng geselecteerde populatie brengt wel grote risico's met zich mee.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be