

Aanpak van jicht

Juni 2010

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van januari 2004 plus alle informatie uit de updates van januari 2005 t.e.m. juni 2010.

Inhoud

Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie.....	3
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling.....	3
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling.....	4
4. Behandeling van de acute jichtaanval.....	5
5. Profylaxe van de jichtaanval.....	8
6. Pseudojicht.....	12
7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij jicht.....	13
8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties.....	17
Referenties.....	18

Kernboodschappen

- Asymptomatische hyperuricemie moet niet behandeld worden.
- Er is weinig klinisch onderzoek rond jicht; er zijn nauwelijks vergelijkende studies tussen verschillende geneesmiddelen.
- Behandeling van jicht is in de eerste plaats efficiënte pijnbestrijding bij aanvallen; vermijden van complicaties op lange termijn is alleen belangrijk bij chronisch recidiverende vormen.
- NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste verhouding pijnverlichting/ongewenste effecten; colchicine en glucocorticoiden blijven alternatieven bij contra-indicatie of intolerantie t.o.v. NSAID's.
- Bij recidiveren van de aanvallen of complicaties kan allopurinol nuttig zijn (bij intolerantie probenecid magistraal). Hieraan kan in de startfase een NSAID, colchicine of een glucocorticoid toegevoegd worden. Bij wie dit moet gebeuren en hoe lang, staat ter discussie.

De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

Jicht is een vaak voorkomend probleem, vooral bij mannen van middelbare leeftijd.

Niettegenstaande de hoge prevalentie zijn er nauwelijks gecontroleerde klinische studies over dit ziektebeeld; de aanpak is meestal gebaseerd op consensus en lokale gewoontes.

De aanpak bij jicht is in de eerste plaats het behandelen en voorkómen van de zeer pijnlijke jichtaanvallen. Preventie van nierstenen, gewrichtsaantasting of nierprotectie op lange termijn zijn belangrijk bij chronisch recidiverende vormen.

Behandeling van asymptomatische hyperuricemie is niet nuttig, gezien bij de meeste patiënten nooit jichtaanvallen zullen optreden en asymptomatische hyperuricemie niet beschouwd wordt als een cardiovasculaire risicofactor.

Acute jichtaanval

Er moet altijd gedacht worden aan de mogelijkheid van een medicamenteuze oorzaak; thiazidediuretica, lisdiuretica en laaggedoseerd acetylsalicylzuur zijn vaak gebruikte geneesmiddelen die jicht kunnen veroorzaken.

Er zijn nauwelijks klinische studies beschikbaar over de behandeling van acute jicht. Bij elke patiënt moet men dus de mogelijke winst afwegen tegen de mogelijke ongewenste effecten.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca in hoge doses hebben snel effect en krijgen de voorkeur, tenzij het risico van ernstige ongewenste effecten te hoog is. Er is geen bewijs voor een verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende anti-inflammatoire middelen.

Colchicine wordt minder gebruikt omdat het effect traag intreedt en er diarree optreedt bij gebruik van hoge doses.

Glucocorticoiden zijn een mogelijk alternatief, vooral bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.

Zuivere analgetica kunnen de pijn verlichten, maar hebben geen invloed op het verloop van de aanval.

Er is een gebrek aan vergelijkend onderzoek tussen de verschillende behandelingsopties. Dit maakt het moeilijk om de precieze plaats van een middel en de optimale toedieningsweg, dosis en duur ervan te bepalen.

Profylactische aanpak

Het effect van voedingsadviezen zoals het vermijden van purinerijk voedsel of het verhogen van de vochtinname (twee tot drie liter per dag) is onvoldoende onderzocht, maar gewoonlijk raadt men deze maatregelen aan. Er wordt ook geadviseerd het alcoholgebruik te beperken en het gewicht te doen dalen.

Als ondanks niet-medicamenteuze maatregelen nog aanvallen voorkomen of bij gecompliceerde jicht is medicamenteuze preventie aangeraden.

De onderbouwing van medicamenteuze profylaxe d.m.v. klinische studies is onbevredigend. In België beschikt men alleen nog over allopurinol (een remmer van de synthese van urinezuur), meestal gebruikt in een dosis van 300 mg per dag.

Als een uricosuricum nodig is (of bij intolerantie voor allopurinol) kan men probenecid in magistrale vorm toedienen, langzaam opbouwend tot 2 x 1 gram per dag. Het is niet bekend hoe lang de profylaxe best verder gezet wordt: levenslang of niet. Bij het starten van profylactische therapie bestaat een verhoogde kans op een acute jichtaanval. Er wordt aangenomen dat dit kan vermeden worden door na de acute aanval lang genoeg te wachten vooraleer profylaxe op te starten. Men kan eveneens anti-inflammatoire medicatie toevoegen in lage dosis: colchicine, een NSAID of een glucocorticoid. Bij gebrek aan studies weten we niet bij welke patiënten dit nodig is en welk product de voorkeur heeft.

1. Definitie en epidemiologie

Jicht

Jicht is een verzamelnaam voor aandoeningen die het gevolg zijn van de vorming en neerslag van urinezuurkristallen. Meestal manifesteert jicht zich als een acute monoarthritis. Minder frequent uit de ziekte zich door de vorming van kristaldepots in de onderhuid (tophi), in de urinewegen (stenen), of in de nieren (urinezuurnefropathie). Bij acute jicht is er sprake van een acuut optredende en zeer pijnlijke gewrichtsontsteking. De meest typische lokalisatie is het basisgewricht van de grote teen. In de andere gevallen uit jicht zich als een mono- of oligoarthritis op niet-typische lokalisaties, zoals middenvoet, enkel, knie, pols en hand⁶.

De prevalentie van jicht bedraagt 5 tot 28 per 1.000 bij mannen en 1 tot 6 per 1.000 bij vrouwen. De incidentie bij mannen bedraagt tussen 1 en 3 per 1.000 per jaar en bij vrouwen 0,2 per 1.000 per jaar⁸. De incidentie neemt toe met de leeftijd. Bij mannen treden de eerste jichtaanvallen meestal op tussen het veertigste en vijftigste levensjaar, bij vrouwen meestal pas na de menopauze^{2a,7}.

Bij 80 tot 90% van de patiënten is ondersecretie van urinezuur de oorzaak van jicht; bij de overigen is de oorzaak overproductie^{6,12}. Van verlaagde uitscheiding is sprake bij minder dan 1 g urinezuuruitscheiding per 24 uur, en van overproductie bij meer dan 1 g⁶.

Klassiek vermelde risicofactoren voor het ontwikkelen van jicht zijn een positieve familie-anamnese, chronisch alcoholgebruik, obesitas, hypertensie, gebruik van diuretica en verminderde nierfunctie^{6,13,23}. Prospectieve studies geven onderbouwing aan de traditionele adviezen **alcohol en purinerijk voedsel** te vermijden om jicht te voorkómen^{21,22}. Ook hoog fructosegebruik (frisdrank, vruchtensap, fruit) zou een risicofactor zijn³³. Er worden wel methodologische kanttekeningen gemaakt bij de epidemiologische studies over de bijdrage van bepaalde eet- en drinkgewoonten aan het ontstaan van jicht. Die zijn immers gebaseerd op één cohort van mannelijke gezondheidswerkers dat niet overeenkomt met de algemene populatie noch met de huisartspopulatie⁴³.

De incidentie van jicht bij patiënten met hyperuricemie die behandeld worden met diuretica, bedraagt volgens de studies 1 tot 5%^{4b}. Vooral patiënten die ook andere risicofactoren hebben zoals nierinsufficiëntie, een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van jicht, overgewicht en alcoholgebruik, lopen risico bij gebruik van diuretica^{4b}. Alle geneesmiddelen die de uricemie substantieel verhogen, kunnen een aanval van jicht uitlokken, ook bij een patiënt die nog geen jicht gehad heeft: lage doses acetylsalicylzuur, thiazidediuretica, lisdiuretica, cyclosporine, ethambutol, pyrazinamide, nicotinezuur, tacrolimus en cytotoxische middelen^{4b,8}. Men spreekt in dit geval soms van 'secundaire jicht'.

Asymptomatische hyperuricemie

Bij een verhoogde uricemie in afwezigheid van jicht spreekt men van asymptomatische hyperuricemie⁷. Een uricemie boven de 7 mg/dl wordt als verhoogd beschouwd^{6,8}.

Asymptomatische hyperuricemie komt voor bij 20% van de mannen en 3% van de vrouwen⁶.

2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling

Jicht

Een acute jichtaanval treedt vrij plots op, met min of meer heftige pijn, warmte, roodheid, zwelling en bewegingsbeperking ter hoogte van één of meerdere gewrichten⁶. Ongeveer 90% van de eerste aanvallen is mono-articulair⁷. De aandoening geneest meestal spontaan binnen één tot drie weken⁶. De asymptomatische fase die hierop volgt, wordt de intercritische fase genoemd⁷. De duur van de symptoomvrije intervallen varieert sterk. De meeste patiënten hervallen vroeg of laat: 66% binnen het jaar, 75% binnen de twee jaar en 93% binnen de 10 jaar^{6,7}.

De frequentie van de aanvallen neemt gewoonlijk toe over de tijd⁷.

Na ongeveer 10 jaar ontstaan bij sommige patiënten tophi in pezen en bursae¹⁸. Tophi treden zelden vroeger dan 10 jaar na een eerste jichtaanval op⁸. De mate waarin tophi gevormd worden, correleert met de duur en de ernst van de hyperuricemie⁷. De incidentie van nierstenen bij patiënten met jicht is 1% per jaar⁸. De beschadiging van het renale parenchym door neerslag van urinezuur is een klassieke complicatie van chronische, verwaarloosde jicht^{4a}.

De doelstelling van behandeling bij de *acute jichtaanval* is het beïnvloeden van de symptomen: het verminderen van de pijn (intensiteit en duur) en van de inflammatie.

De doelstelling van *profylactische behandeling* na een acute jichtaanval is:

- het risico van nieuwe aanvallen reduceren
- het risico van langetermijncomplicaties reduceren, m.n. het ontstaan van nierstenen, nefropathie, gewrichtsbeschadiging (secundaire osteoarthrose) en tophi⁸.

Asymptomatische hyperuricemie

Asymptomatische hyperuricemie (uricemie > 7 mg/dl) kan onder uiteenlopende condities optreden (genetisch of verworven, metabolisch of renaal) en heeft geen nadelig effect zolang er geen jicht optreedt. Hoewel de kans op een jichtaanval recht evenredig toeneemt met de ernst en de duur van de hyperuricemie, blijft een meerderheid van de patiënten met asymptomatische hyperuricemie levenslang klachtenvrij^{4a,6,12}. In een cohortstudie bij 2.046 gezonde mannen bedroeg de jaarlijkse incidentie van jicht 0,01% bij een uricemie beneden de 7mg/dl, 0,5% bij een waarde tussen 7 en 8,9 mg/dl, en 5% bij een waarde van minstens 9 mg/dl^{4a}.

Er bestaat een zwak verband tussen asymptomatische hyperuricemie en het optreden van nierstenen: 1 geval per 295 patiëntjaren. Dit is driemaal zo hoog als bij patiënten met een normale uricemie^{4a}.

Er is geen bewijs dat chronische hyperuricemie aanleiding kan geven tot parenchymateuze nefropathie zonder voorafgaande jichtaanval^{4a}.

In een cohortstudie bij ongeveer 2.000 mannen werd geen verband gevonden tussen asymptomatische hyperuricemie (zelfs boven de 9 mg/dl) en het optreden van nierinsufficiëntie^{4a}.

Of er een oorzakelijk verband is tussen hyperuricemie en het optreden van hart- en vaatziekten is een onderwerp van controverse^{4a,6}. In de Framinghamstudie bleek hyperuricemie geen risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen wanneer men andere risicofactoren (leeftijd, systolische bloeddruk, gewicht, roken en cholesterolwaarden) in rekening nam^{4a}. Een Finse studie vindt wel meer cardiovasculaire sterfte bij mensen met uricemie²⁴. Tijdens de langetermijnfollow-up van deelnemers aan de MRFIT-trial werd het verband tussen jicht, hyperuricemie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit onderzocht. Hyperuricemie alleen bleek niet gepaard te gaan met een hoger cardiovasculair risico; hyperuricemie in combinatie met de diagnose van jicht in beperkte mate wel³⁴. Er is in elk geval geen bewijs dat behandeling van hyperuricemie cardiovasculaire winst geeft.

Jicht is geen bewezen onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor. De aandoening kan wel een signaal zijn om het cardiovasculaire risico van een patiënt te herevalueren, omdat jicht vaker optreedt bij mensen met een ongunstig cardiovasculair profiel. Over de betekenis van hyperuricemie als risicofactor voor hypertensie zijn de resultaten van studies tegenstrijdig¹². Asymptomatische hyperuricemie vereist geen behandeling^{7,14,40}. Bij ongeveer een derde van de patiënten met een acute jichtaanval ligt het serumurinezuurgehalte beneden de 8 mg/dL⁴¹.

3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling?

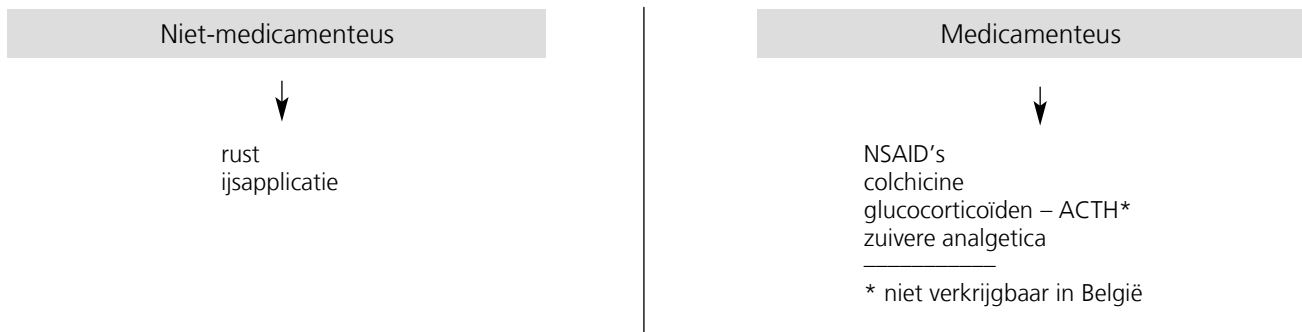
Relevante eindpunten van *behandeling van de acute jichtaanval* zijn:

- snelheid van intreden van de pijnvermindering
- het effect op de intensiteit van de pijn
- het effect op de totale duur van de pijn en de andere symptomen (warmte, roodheid en zwelling van de getroffen gewrichten)

Relevante eindpunten van *profylactische behandeling* na een acute jichtaanval zijn:

- de frequentie van nieuwe aanvallen
- de frequentie van complicaties op lange termijn, m.n. urinezuurstenen, gewrichtsbeschadiging en tophi

4. Behandeling van de acute jichtaanval



4.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Bij erge pijn wordt rust geadviseerd. Appliceren van ijs in aanvulling op medicatie kan de pijn verder verzachten (1 gerandomiseerde studie bij 19 patiënten, 3 tot 4 maal daags ijsapplicatie)^{2a,20}.

4.2. Medicamenteuze behandeling

Globaal is de wetenschappelijke onderbouwing van de behandelingen van acute jicht onbevredigend. Bij de keuze van een middel wordt bij elke aanval en elke patiënt het effect afgewogen tegen de ongewenste effecten. Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca in hoge doses hebben snel effect en krijgen de voorkeur, tenzij bij patiënten met een hoog risico van ernstige ongewenste effecten. Er is geen duidelijk voordeel aangetoond van één NSAID tegenover een ander. Colchicine wordt nu minder gebruikt omdat het effect traag intreedt en er steeds diarree optreedt. Glucocorticoïden zijn een mogelijk alternatief, vooral bij contra-indicaties voor NSAID's. Zuivere analgetica kunnen de pijn verlichten, maar hebben geen invloed op het verloop van de aanval.

◆ MEDICATIE VERSUS PLACEBO OF HISTORISCHE CONTROLEGROEP

NSAID's

NSAID's zijn eerste keuze bij een acute jichtaanval, tenzij er contra-indicaties zijn^{2a,6,7,8,14,15}.

In de literatuur wordt het pijnreducerend effect algemeen aangenomen⁶.

Er is slechts 1 gerandomiseerde studie beschikbaar bij een klein aantal patiënten. Na 1 dag inname van NSAID's heeft 67% van de patiënten minstens 50% pijnreductie ten opzichte van slechts 26% met placebo ($p < 0,05$) (30 patiënten, 40 mg tenoxicam versus placebo). In de NSAID-groep is na 4 dagen 47% van de patiënten goed tot zeer goed versus 26% in de placebogroep (p -waarde niet vermeld)¹.

Ook niet-gerandomiseerd onderzoek geeft een idee van de impact van behandeling. Zonder medicatie is er na 5 dagen nog nauwelijks verbetering opgetreden⁶. Bij behandeling met een NSAID is de pijn na 24 uur aanzienlijk verbeterd (2 studies: ibuprofen 2400 mg/d of diclofenac 150 mg/d)⁶. Over de optimale dosering bestaat geen eensgezindheid. De meeste bronnen raden aan in het begin van de aanval de maximaal in de bijsluiter vermelde dosis te geven^{6,7,16}. Daarna wordt de dosis verminderd op geleide van de pijn⁶ of wordt de dosis aangehouden tot tenminste 24 u na complete resolutie van de aanval, waarna over 2 tot 3 dagen afgebouwd wordt⁷. Anderen stellen lagere doses voor, omdat de voordelen van de maximale dosis niet zouden opwegen tegen het groter risico van ongewenste effecten⁸. Acetylsalicylzuur gaat de urinezuuruitscheiding tegen en is daarom niet aangewezen bij jicht⁶. Het lijkt zinvol een chronische behandeling met acetylsalicylzuur te onderbreken bij een acute jichtaanval, hoewel dit niet onderzocht is.

Colchicine

Colchicine kan nuttig zijn als behandeling van de acute jichtaanval, vooral bij contra-indicaties voor NSAID's, zoals bij patiënten met hartfalen, en mogelijk bij patiënten die warfarine nemen⁶. Colchicine werkt ontstekingsremmend en heeft geen onmiddellijk analgetisch effect^{2a}. Het onderzoek over colchicine bij jicht is beperkt³.

Meestal wordt een aanvangsdosis van 1 mg aanbevolen, gevolgd door 0,5 mg iedere 2 tot 3 uur^{6,8}. De behandeling dient gestopt als de klachten na 2 tot 3 dagen niet verminderd zijn⁶, of tot de totale dosis van 6 mg bereikt is⁸. In een placebo-gecontroleerde studie bij 43 patiënten^{2a} ondervonden twee op drie patiënten na 48 uur een pijnvermindering van minimum 50% bij toediening van colchicine (1 mg bij de start en daarna 0,5 mg

om de 2 uur tot volledig herstel of tot het optreden van ongewenste effecten)^{2a,6}. Bij de patiënten die placebo kregen, was dit 1 op 3 patiënten⁶. Pas na 18 u was het verschil tussen colchicine en placebo significant. Bij de meeste patiënten die colchicine namen, trad diarree op vóór de pijnverlichting¹⁹.

Hoewel colchicine reeds geruime tijd gebruikt wordt, blijven nog veel vragen onbeantwoord, o.m. over de toxische effecten¹⁴. Een dosisaanpassing is nodig bij bejaarden en bij patiënten met lever- of nierlijden (klaring <50 ml/min)^{2a,14,15}. Bij deze risicopatiënten wordt aangeraden niet meer dan 3 mg per aanval te geven^{4c}.

Verschillende clinici melden goede resultaten met lagere dosissen (0,5 mg maximaal drie maal daags) dan wat klassiek geadviseerd wordt²⁵. Dit is onderzocht in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van jicht die in het voorbije jaar minstens twee acute jichtaanvallen hadden. Colchicine werd in een lage dosis (startdosis 1,2 mg, verhoogd met 0,6 mg na een uur tot 1,8 mg) en in een hoge dosis (startdosis 1,2 mg verhoogd met 0,6 mg per uur tot 4,8 mg) vergeleken met placebo. Beide behandelingsregimes waren werkzamer dan placebo in het verlichten van de pijn na 24 uur (resp. 38, 33 en 16% van de patiënten), maar met de hoge dosis werden meer ongewenste effecten vastgesteld, voornamelijk diarree. Er was geen vergelijkende arm met een NSAID^{a,44-46}.

- a. Van de 575 volwassenen die geïncludeerd werden, trad in totaal bij 185 patiënten een acute opstoot van jicht op in de periode van de studie. De opstoot werd behandeld met een lage dosis colchicine, een hoge dosis colchicine of met placebo, dit gedurende 72 uur of tot het verdwijnen van de symptomen. Het aantal patiënten bij wie er tenminste 50% pijnvermindering optrad na 24u (zonder gebruik van noodmedicatie) bedroeg 37,8% bij de lage dosis (p=0,0005 vs. placebo), 32,7% bij de hoge dosis (p=0,034 vs. placebo) en 15,5% bij placebo. Noodmedicatie werd binnen de 24 uur genomen door respectievelijk 31,1% (p=0,027), 34,6% (niet significant) en 50% van de patiënten. De hoge dosis ging gepaard met meer ongewenste effecten, voornamelijk diarree (76,9% vs. 23% met lage dosis en 13,6% met placebo) en braken (17,3% vs. 0% bij lage dosis en placebo).

Glucocorticoïden

Hoewel de wetenschappelijke onderbouwing van glucocorticoïden bij acute jicht beperkt is, bestaat consensus over hun werkzaamheid in deze situatie⁶. Er zijn geen studies waarin een glucocorticoïd vergeleken werd met een placebo of geen behandeling.

In enkele kleine, niet-gerandomiseerde studies werd een positief effect aangetoond van glucocorticoïden intramusculair (eenmalig betamethason 7 mg of triamcinolonacetonide 60 mg) en glucocorticoïden peroraal (startdosis van 30 tot 50 mg prednisolon, over 7 tot 10 dagen afgebouwd)^{6,7}. Grote bezwaren bij deze studies zijn de kleine patiëntenaantallen en het ontbreken van een controlegroep⁶. In al deze studies waren glucocorticoïden voorbehouden voor de patiënten met contra-indicaties voor een NSAID.

Een verschil in werking tussen intra-artculaire, intramusculaire en orale toediening is onvoldoende onderbouwd⁶. Oraal gebruik vergt hogere doses; een intra-articulaire injectie geeft direct contact in het ontstoken gewricht, zodat in sommige richtlijnen deze toediening verkozen wordt⁶. Vanwege het potentieel risico van een septische artritis vinden andere bronnen een intra-articulaire injectie niet verdedigbaar^{2a}. Bij patiënten met langdurige of polyarticulaire aanvallen is perorale toediening van glucocorticoïden een optie⁷. In de praktijk is een korte kuur met een lage dosis algemeen aanvaard (voor prednisolon 15 mg per dag of minder), hoewel in de hierboven vermelde studies een hogere dosis (prednisolon 30 tot 50mg per dag met afbouw over 10 dagen) onderzocht is⁸.

Zuivere analgetica

Er zijn geen studies naar de werkzaamheid van zuivere analgetica bij jicht¹³. Men neemt aan dat analgetica de pijn verlichten maar geen invloed hebben op het verloop van de jichtaanval⁸.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

NSAID's versus colchicine

Vergelijkende studies tussen NSAID en colchicine ontbreken^{2a}.

NSAID's onderling

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond van één NSAID tegenover een ander^{12,16}. In een systematische review van studies die indometacine vergelijken met andere NSAID's, vinden de auteurs op basis van de beschikbare (overwegend kleine) gerandomiseerde studies geen verschil in effect bij de behandeling van acute jicht (9 studies, 433 patiënten, indometacine tussen 50 mg en 300 mg, de andere in België geregistreerde NSAID's in deze studies waren flurbiprofen, ketoprofen, ketolorac, en nimesulide)^{5a}.

Indometacine wordt al jarenlang toegepast bij de behandeling van acute jicht^{5a}. Volgens sommige bronnen moet het echter beschouwd worden als een reservemiddel, vanwege de uitgesproken centrale ongewenste effecten zoals hoofdpijn en duizeligheid⁶.

Twee gerandomiseerde dubbel-blinde studies vergeleken het cox-2 selectief NSAID etoricoxib (120 mg/d) met indometacine (indometacine 3 maal) bij respectievelijk 150 en 189 patiënten gedurende acht dagen^{17,26}. De werkzaamheid van beide producten was vergelijkbaar. Patiënten meldden even vaak ongewenste effecten met etoricoxib als met indometacine. Ongewenste effecten die volgens de arts gerelateerd waren aan de medicatie, waren minder frequent met etoricoxib dan met indometacine. **Etoricoxib** is in België geregistreerd met onder andere jicht als indicatie. Of de behandeling van jicht met een cox-2 selectief NSAID voordelen biedt t.o.v. andere NSAID's in termen van werkzaamheid, gastro-intestinale veiligheid, en kosten-effectiviteit, moet onderzocht worden in bijkomende studies^{5d,16}. Dezelfde voorzorgsmaatregelen als bij de klassieke NSAID's blijven van toepassing¹⁶.

NSAID's versus glucocorticoiden / ACTH

Er is hernieuwde aandacht voor corticosteroiden per os als alternatief voor NSAID's voor de aanvalsbehandeling van jicht. Een Cochrane review vond begin 2008 slechts één RCT van voldoende kwaliteit die in een kleine populatie een statistisch significant maar klinisch zeer beperkt voordeel vaststelde voor prednisolon ten opzichte van indometacine voor de uitkomst pijnvermindering³⁵. De auteurs van deze RCT concludeerden dat beide behandelingen even werkzaam waren. In de prednisolon-groep stelde men wel significant minder ongewenste effecten vast⁹.

In een andere RCT, niet opgenomen in bovenstaande review, werd prednisolon (35 mg 1 x/dag) vergeleken met naproxen (500 mg 2/dag). Ook hier werd een vergelijkbaar effect gevonden in beide groepen. In deze studie werd geen verschil waargenomen qua ongewenste effecten^b.

Op basis van deze laatste studie kunnen corticosteroiden beschouwd worden als een alternatief bij een acute jichtaanval. Wel kan het toedienen van corticosteroiden bij een gemiste diagnose van septische artritis ernstige gevolgen hebben.

- a. Deze dubbelblinde RCT (n=90) vergeleek werkzaamheid en bijwerkingenprofiel van prednisolon 30 mg per os gedurende 5 dagen met diclofenac 75 mg IM bij aanmelding, gevolgd door indometacine 50 mg 3 x/d gedurende 2 dagen en indometacine 25 mg 3 x/d gedurende 3 dagen bij patiënten met vermoeden van acute jichtartritis. Primaire eindpunten waren de pijnscore op een visueel-analogue schaal (VAS) en het optreden van ongewenste effecten. Het verschil in vermindering van de pijnscore tussen beide groepen was statistisch significant, maar klinisch zeer beperkt (gemiddeld verschil 1,2 mm/dag; 95% BI: 0,4 tot 2,0 mm/dag). Er waren significant meer ongewenste effecten in de indometacine-groep (63%, waaronder 5 gastro-intestinale bloedingen) ten opzichte van de prednisolon-groep (27%, geen gastro-intestinale bloedingen). Commentatoren wijzen op het gebruik van indometacine, dat relatief meer ongewenste effecten geeft dan andere NSAIDs, en stellen dat deze bevindingen niet mogen geëxtrapoleerd worden naar de volledige groep van de NSAIDs. Verder is het ook opmerkelijk dat het totale paracetamolgebruik over 5 dagen significant hoger lag in de prednisolon-groep (gemiddeld 10,3 g paracetamol in de prednisolon-groep tegenover 6,4 g in de indometacine-groep)³⁶.
- b. In deze dubbelblinde RCT (n=118) bij patiënten met bevestigde mono-artculaire jicht (aanwezigheid van kristallen) werd de werkzaamheid en veiligheid van prednisolon 35 mg per os en naproxen 500 mg 2 maal daags per os gedurende 5 dagen vergeleken. Het verschil in vermindering van de pijnscore op een visueel-analogue schaal na 4 dagen was niet significant. Qua ongewenste effecten was er geen significant verschil tussen beide groepen en er werden geen ernstige ongewenste effecten waargenomen. Personen met enig risico van ongewenste effecten met NSAIDs waren geëxcludeerd. Deze geëxcludeerde patiënten hadden volgens de auteurs wel met corticosteroiden kunnen behandeld worden³⁷.

Glucocorticoiden onderling

Perorale toediening van glucocorticoiden werd niet vergeleken met andere toedieningsvormen. Hetzelfde geldt voor intra-artculaire toediening. Intramusculaire en intraveneuze toediening zijn onderzocht in niet-gerandomiseerd onderzoek, waarbij geen verschil in werkzaamheid tussen de onderzochte toedieningswegen kon aangetoond worden⁶.

Ook tussen ACTH en glucocorticoiden in intramusculaire toediening werd geen verschil aangetoond⁷.

5. Profylaxe van de jichtaanval

Niet-medicamenteus



vochtinname
voedingsadviezen
alcoholgebruik beperken

Medicamenteus



allopurinol
febuxostat*
benzbromaron*
probenecid*
sulfinyprazon*
NSAID's, colchicine en prednisolon als
toevoeging bij de start van de profylaxe

* niet gecommmercialiseerd in België
(juni 2008); probenecid wel
beschikbaar in magistrale vorm

5.1. Niet-medicamenteuze profylaxe

Het effect van voedingsadviezen zoals het vermijden van purinerijk voedsel, of het verhogen van de vochtinname (2 tot 3 liter per dag) is onvoldoende onderzocht. Bij meerdere acute jichtaanvallen per jaar en bij gemotiveerde patiënten kunnen deze adviezen worden uitgeprobeerd. Eveneens wordt geadviseerd het alcoholgebruik te beperken en het gewicht te doen dalen.

Hoewel algemeen aangeraden, is het effect van extra vochtinname niet onderzocht. Men streeft naar een dagelijkse inname van tenminste 2 liter vocht^{4a,6}. Van maatregelen om de oplosbaarheid van urinezuur in urine te bevorderen, zoals het gebruik van natriumbicarbonaat of het drinken van sodawater, is geen goede onderbouwing beschikbaar⁶.

Purinerijk voedsel (vis, wild, gevogelte, vleesextract, nieren, zwezerik) bij personen met aanleg voor jicht doet het serumurinezuur stijgen. Een purine-arm dieet reduceert de serumconcentratie van het urinezuur met gemiddeld 1 mg/dl^{6,14}. Over het nut van het vermijden van purinerijk voedsel zijn de meningen verdeeld^{2a,14}. In sommige gevallen zouden dieetmaatregelen voldoende zijn om verdere aanvallen te voorkomen⁶.

Omdat overmatig alcoholgebruik het risico van een jichtaanval kan verhogen, wordt geadviseerd dit te beperken⁶.

Een koolhydraatarm dieet zou eveneens de uricemie doen dalen (met 17% in één niet-gerandomiseerde studie)¹³.

Volgens een grootschalige prospectieve studie kan een hoge inname van vitamine C het risico op een eerste jichtaanval verminderen⁹. De studie laat geen uitspraken toe over het nut van vitamine C in de preventie van recidiverende jichtaanvallen.

- a. De studie volgde 46.994 mannen zonder voorgeschiedenis van jicht gedurende 20 jaar op. Om de vier jaar werd de inname van vitamine C bepaald op basis van voedselfrequentievragenlijsten en het gebruik van vitaminesupplementen. In de periode van opvolging werden 1.317 nieuwe gevallen van jicht vastgesteld. In vergelijking met mannen met een inname van vitamine C < 250 mg/d, bedroeg het relatief risico op jicht 0,83 (95% BI 0,71 tot 0,97) bij de mannen met een dagelijkse inname tussen 500 en 999 mg, en 0,55 (95% BI 0,38 tot 0,80) bij een inname van 1500 mg/d of meer⁴².

Uit cohort-onderzoek blijkt niet alleen dat obesitas een risicofactor is voor jicht, maar ook dat gewichtsverlies van 5 kg of meer een beschermend effect heeft²³.

5.2. Medicamenteuze profylaxe

Bij patiënten met herhaaldelijk recidiverende jicht ondanks niet-medicamenteuze maatregelen en bij patiënten met tophi, herhaaldelijk weerkerende nierstenen, of chronische jichtartritis, wordt medicamenteuze profylaxe voorgesteld. De wetenschappelijke onderbouwing van medicamenteuze profylaxe is onbevredigend.

De volgende indicaties voor profylaxe met geneesmiddelen die de uricemie beïnvloeden worden vermeld^{6,8}:

- herhaaldelijke aanvallen (meestal vanaf 3 aanvallen binnen het jaar) ondanks pogingen om de risicofactoren te beïnvloeden
- de aanwezigheid van tophi
- klinische of radiologische tekenen van chronische jichtartritis
- herhaaldelijk recidiveren van urinezuurstenen

Als richtwaarde voor het urinezuur wordt gewoonlijk een uricemie onder de 6 mg/dl aanbevolen⁸. Dit kan niet onderbouwd worden met gerandomiseerde studies^{2b}. In een niet-gerandomiseerde studie werd bij 57 mannen met jicht allopurinol opgestart. De 38 patiënten bij wie de uricemie boven de 6 mg/dl bleef, hadden gemiddeld 6 aanvallen in het observatiejaar. Bij 14 van hen (37%) werden tophi gevonden. De patiënten die erin slaagden hun uricemie beneden de 6 mg/dl te houden, hadden gemiddeld 1 aanval in het observatiejaar^{2b,5e}.

Het opstarten van geneesmiddelen die de productie of secretie van serumurinezuur beïnvloeden, kan een acute aanval van jicht uitlokken. Er wordt aangenomen dat dit kan vermeden worden door na de acute aanval lang genoeg te wachten vooraleer profylaxe op te starten. Men kan ook beginnen met een lage dosis en tegelijkertijd anti-inflammatoire middelen toedienen (zie p. 10)¹⁴. Als een jichtaanval optreedt tijdens een reeds langer ingestelde profylactische behandeling, wordt aangeraden deze niet te onderbreken⁶.

Uricosstatica

Over het nut van de in België beschikbare uricosstatica als medicamenteuze profylaxe bij patiënten met jicht bestaat geen placebo-gecontroleerd onderzoek. De doeltreffendheid wordt algemeen aanvaard maar het blijft onduidelijk hoe groot het effect is. Allopurinol is in België het enige uricosstaticum dat in specialiteit beschikbaar is.

Allopurinol is het enige uricosstaticum dat in België als specialiteit gecommmercialiseerd is. Het is geregistreerd voor de profylactische behandeling van jicht.

Er is geen onderzoek beschikbaar dat allopurinol vergelijkt met placebo of een historische controlegroep. Als standaarddosis wordt 300 mg per dag vooropgesteld. De dosis moet geleidelijk opgebouwd worden om het risico van een acute jichtaanval te reduceren: een startdosis van 100 mg per dag, en verhoging tot 300 mg per dag over 4 weken^{8,14}. Het starten met een lage dosis en langzaam opbouwen vermindert ook het risico van het vormen van urinezuurkristallen in de urine¹⁴. Als preventie van xantine- of urinezuurstenen raadt men patiënten die uricosurica of uricosstatica nemen, aan tenminste 2 liter vocht per dag in te nemen^{2b}.

Naargelang de nagestreefde urinezuurwaarde kan de dosis tot 600 mg of zelfs 900 mg verhoogd worden, of tot 100 mg verlaagd worden^{2b,8}. Bij ouderen moet de dosis laag gehouden worden, ten hoogste 300 mg per dag¹⁵. De halfwaardetijd van allopurinol is 1 tot 3 uur en die van de werkzame metabooliet oxypurinol gemiddeld 24 uur, zodat één dosis per dag voldoende is. De halfwaardetijd van de metabooliet is verlengd bij patiënten met nierfunctiestoornissen; de dosering moet bijgevolg aangepast worden aan de nierfunctie^{6,8}. Bij uitgesproken obesiteit en veel tophi zijn soms hogere doses nodig⁶.

Een aantal belangrijke interacties is beschreven, o.a. met immunosuppressiva (zie punt 8).

Febuxostat is een nieuw type uricosstaticum, dat in een gerandomiseerde studie vergeleken werd met allopurinol in de profylactische behandeling van jicht²⁷. De gunstige daling van de urinezuurwaarden met febuxostat in vergelijking met allopurinol werden niet vertaald naar minder jichtaanvallen of tophi. De hogere studieuitval en toxiciteit van febuxostat in vergelijking met allopurinol en de onduidelijkheid over de veiligheid op lange termijn, maken dat het nog te vroeg is om dit product aan te bevelen²⁸. Febuxostat is niet beschikbaar in België (01/06/10).

Pegloticase is een recombinant uraat oxidase dat wordt voorgesteld als behandeling bij patiënten met ernstige jicht en een contra-indicatie voor allopurinol. Een Cochrane review vond geen dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT's bij patiënten met chronische jicht⁴⁷.

Uricosurica

Tot voor kort kon in België aan patiënten met contra-indicaties voor allopurinol, het uricosuricum benzbromaron gegeven worden. Benzbromaron in monopreparaat is echter wereldwijd van de markt genomen wegens problemen van hepatotoxiciteit. Het is dan ook de vraag welk product te gebruiken bij patiënten voor wie allopurinol niet aangewezen is. Probenecid in magistrale vorm is een mogelijk alternatief.

Uricosurica mogen niet gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij een voorgeschiedenis van nefrolithiase en bij patiënten die op een lage dosis acetylsalicylzuur staan^{6,7}. Tijdens een therapie met uricosurica dient de patiënt veel te drinken (2 tot 3 liter per dag)^{6,11}.

Het uricosuricum benzbromaron, geïndiceerd als tweedekeuzebehandeling van jicht, werd onlangs wereldwijd uit de handel genomen omwille van hepatotoxiciteit.

Het is niet duidelijk wat kan worden gebruikt bij patiënten met jicht bij wie allopurinol gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt⁹. Benzbromaron geeft een verhoogde uitscheiding van oxypurinol, de actieve metabooliet van allopurinol. Deze interactie blijkt echter niet klinisch relevant, gezien de werkzaamheid van het combinatieproduct (van benzbromaron met allopurinol) aangetoond is in klinisch onderzoek¹¹. In de loop van november 2007 verdween de specialiteit Comburic®, een associatie van allopurinol en benzbromaron, van de Belgische markt³². Momenteel is er in België dus geen specialiteit meer beschikbaar die een uricosuricum bevat (01/06/2010).

Probenecid is het standaard uricosuricum in de Verenigde Staten. In België is het enkel als magistrale bereiding beschikbaar. Een aanvangsdosis van 2 maal 250 mg per dag is gangbaar, na één week te verhogen tot 2 maal 500 mg per dag en daarna (bij onvoldoende effect) verder te verhogen met 500 mg om de 4 weken, tot een maximum van 2 g per dag¹¹. Sommigen stellen dat de maximale dosis 3 g per dag bedraagt, maar dat bij 85% van de patiënten een bevredigende controle van de hyperuricemie bekomen wordt met 2 g per dag⁷. Het uricosurisch effect van probenecid vermindert met een achteruitgang van de glomerulaire functie en het product heeft weinig effect bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 tot 60 ml per minuut¹⁴. Probenecid geeft aanleiding tot veel medicamenteuze interacties (zie punt 8).

Sulfipyrazon is een uricosuricum dat in het buitenland gebruikt wordt maar niet beschikbaar is in België.

Rasburicase is een product dat de afbraak van urinezuur katalyseert. Het heeft alleen een plaats in de preventie van acute hyperuricemie tijdens het starten van chemotherapie¹⁰.

In enkele gecontroleerde studies werd een daling van het urinezuur vastgesteld bij behandeling met losartan. Klinische studies bij patiënten met jicht ontbreken echter¹³. Hetzelfde geldt voor fenofibraat.

Uricostatica versus uricosurica

Het preventieve effect van uricostatica (allopurinol) werd slechts in 1 (quasi-) gerandomiseerde studie vergeleken met dit van uricosurica (probenecid). Er is geen verschil in recidieven tussen beide producten (37 patiënten; na 1,5 jaar behandeling met 1 tot 2 g probenecid is 47% van de patiënten recidiefvrij versus 45% met 300 tot 600 mg allopurinol)¹.

Theoretisch is de keuze tussen een uricostaticum en een uricosuricum afhankelijk van de oorzaak van de hyperuricemie (ondersecretie of overproductie). In de praktijk echter wordt meestal het uricostaticum allopurinol opgestart, omwille van het gebruiksgemak en de vaststelling dat allopurinol een effect heeft op de hyperuricemie, ongeacht de oorzaak¹³.

Levenslange of intermitterende toediening?

Er zijn voorstanders en tegenstanders van levenslange profylaxe met uricostatica of uricosurica. Voorstanders wijzen op de mogelijkheid om complicaties van jicht (tophi, gewrichtsbeschadiging en nierstenen) te voorkomen⁶. De vaststelling dat letsels zoals gewrichtsdeformatie en chronische tophose momenteel nog zelden optreden, wordt gezien als een onrechtstreekse aanwijzing voor het nut van medicamenteuze profylaxe^{2b}. Zo toonde een retrospectieve analyse van nieuw gediagnosticeerde gevallen van jicht in de Mayo Clinic tussen 1949 en 1972 een progressieve vermindering van jicht met tophi van 14% tot 3%, terwijl de diagnose van jicht even frequent bleef¹⁸.

Tegenstanders van levenslange profylaxe stellen dat 75% van de patiënten met jicht levenslang overbodig wordt behandeld, omdat in 20 jaar tijd zonder profylaxe slechts 25% van de patiënten gewrichtsschade oploopt. Daarbij komt dat langdurig gebruik van uricostatica of uricosurica ernstige ongewenste effecten kan veroorzaken⁶.

Uit enkele kleine ongecontroleerde studies blijkt dat bij een deel van de patiënten binnen de zes maanden na het stopzetten van de onderhoudstherapie een nieuwe jichtaanval of tophi optreden^{6,14,15}.

Intermitterende profylactische behandeling kan een andere optie zijn. Urinezuurverlagende therapie gedurende 2 maanden per jaar is zeker onvoldoende; het aantal nieuwe aanvallen is beduidend lager bij continue profylaxe (1 RCT bij 50 patiënten, 2 tot 4 jaar behandeling met allopurinol 2 maand per jaar versus continue behandeling)^{6,8,15}.

Toevoeging van anti-inflammatoire geneesmiddelen aan uricosurica/uricostatica

Bij het opstarten van urinezuurverlagende therapie kan een lage dosis colchicine, NSAID of glucocorticoïd toegediend worden om een nieuwe jichtaanval te voorkomen. Er zijn geen vergelijkende studies die nagaan welk product hierbij de voorkeur heeft. Ook de optimale duur van toediening van anti-inflammatoire geneesmiddelen ligt niet vast.

Er wordt soms gepleit voor systematische toevoeging van anti-inflammatoire middelen aan de therapie met uricosurica of uricostatica⁸. Anderen stellen voor om deze toevoeging alleen te overwegen bij patiënten met ernstige en uitgebreide symptomen⁶. De optimale duur van toediening ligt niet vast. De adviezen zijn sterk uiteenlopend: van 1 maand tot 12 maanden, of de therapie voortzetten tot het serumurinezuur 3 tot 6 maanden genormaliseerd is en de patiënt al die tijd geen jichtaanval gehad heeft^{6,8,14}.

▪ NSAID's

NSAID's zijn een optie wanneer beslist wordt anti-inflammatoire geneesmiddelen toe te voegen aan de profylaxe^{6,7,8}. Algemeen aanvaardt men dat bij profylaxe een lagere dosis gebruikt wordt dan bij de behandeling van acute jicht, maar studies ontbreken⁸. Het NSAID wordt gelijktijdig met het uricosuricum of uricostaticum opgestart.

Er zijn geen vergelijkende studies uitgevoerd tussen NSAID's en colchicine als anti-inflammatoire middelen in aanvulling op profylaxe. Een lage dosis colchicine geeft waarschijnlijk minder ernstige ongewenste effecten en is volgens sommigen de voorkeurstherapie^{6,8,13,14}, althans bij patiënten met een normale nierfunctie.

▪ Colchicine

Profylactische toediening van colchicine in monotherapie is niet zinvol, omdat de urinezuurneerslag of weefselbeschadiging er niet door beïnvloed wordt^{6,7,12}. Langdurige therapie met colchicine gaat gepaard met een groter risico van ernstige ongewenste effecten.

Onderzoek naar het nut van colchicine in lage dosis als anti-inflammatoir geneesmiddel in aanvulling op profylaxe is beperkt. Een gerandomiseerde studie (38 mannen, 6 maanden behandeling) toont een verdere reductie in het aantal nieuwe jichtaanvallen bij toevoeging van colchicine (3 maal 0,5 mg per dag) aan het uricosuricum probenecid (500 mg per dag)^{5c}.

Een andere kleine studie bij 43 patiënten vindt een verminderde incidentie van jichtaanvallen bij toevoeging van colchicine 2x 0,6 mg per dag aan de profylactische behandeling met allopurinol²⁹. Colchicine verminderde de proportie patiënten met nieuwe jichtaanvallen na 6 maanden. De ernst van de aanvallen was ook verminderd, maar niet de duur. Meer patiënten hadden diarree met colchicine.

Colchicine wordt gestart 2 weken vóór het opstarten van geneesmiddelen die de hyperuricemie corrigeren. Bij stopzetting van de behandeling is er kans op een heropflakking van jicht⁷.

▪ Glucocorticoiden

Een lage dosis glucocorticoiden (prednisolon 7,5 mg per dag) is volgens sommige richtlijnen een optie als anti-inflammatoir middel in aanvulling op profylaxe bij contra-indicaties voor NSAID's en colchicine. Deze benadering is niet onderbouwd door studies⁸.

Medicamenteuze profylaxe bij asymptomatische hyperuricemie

Asymptomatische hyperuricemie moet niet behandeld worden (zie punt 2). Langetermijnbehandeling met urinezuurverlagende middelen gaat gepaard met een risico van ongewenste effecten. De enige indicatie voor behandeling is hyperuricemie ten gevolge van chemotherapie voor hematologische maligniteiten⁸.

6. Pseudojicht

Men spreekt van pseudojicht bij neerslag van calciumpyrofosfaat kristallen in de gewrichten. Deze aandoening uit zich vooral als een monoartritis van knie, pols, elleboog of schouder en is klinisch moeilijk van acute jicht te onderscheiden. Ze verschilt van jicht in de volgende opzichten:

- de aanval begint meestal boven de 65 jaar en komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen
- pseudojicht is minder acuut, met minder hevige klachten die echter langer kunnen aanhouden (tot ongeveer 2 maanden)
- de voorkeurslokalisaties van pseudojicht zijn de knie (50%) of de bovenste extremiteit (pols, elleboog, schouder)

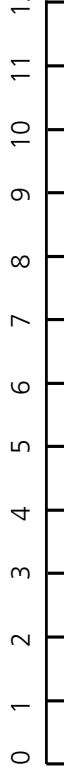







De prognose van pseudojicht is goed en na een aanval kunnen patiënten voor lange tijd symptoomvrij zijn.

De behandeling van een acute aanval van pseudojicht is dezelfde als die van een acute jichtaanval⁶.

Er zijn geen geneesmiddelen die het neerslaan van calciumpyrofosfaat kristallen in de gewrichten kunnen voorkomen. Bij pseudojicht zijn voedingsadviezen niet zinvol⁶.

7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij jicht

Tabel 1. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen bij de aanpak van de acute jichtaanval: prijs van één behandeling

Product / dagdosis ¹	Merknaam ² / dosering	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{3,4} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ^{3,4}
NSAID's		
ARYLAZIJNZUURDERIVATEN		
diclofenac 150 mg	Diclofenac-K-Ratiopharm Diclofenac Teva, Diclofenac EG, Diclofenac Sandoz compr. (maagsapersistent) à 50 mg	
aceclofenac 200 mg	Polyflam, Voltaren, Cataflam compr. à 50 mg	
	Aceclofenac Mylan, Aceclofenac Sintesa, Aceclofenac EG, Air-Tal, Biofenac compr. à 100 mg	
ARYLPROPIONZUURDERIVATEN		
ibuprofen 1800 mg	Ibuprofen Teva, Ibuprofen Sandoz, Ibuprofen EG, Dolofin compr. à 600 mg	
	Brufen compr. Forte à 600 mg	
flurbiprofen 300 mg	Froben compr. à 100 mg	
ketoprofen 300 mg	Bi-Rofenid compr. (dubbele laag, deelb.) à 150 mg	
naproxen 1000 mg	Naproxen Sandoz, Naproxene EG compr. (deelb.) à 250 mg	

		Naprosyne compr. Enteric Coated (maagsapresist.) à 250 mg	
		Naproxen Sandoz, Naproxene EG compr. (deelb.) à 500 mg	
		Naproflam, Naprosyne compr. à 500 mg	
oxaprozine	1200 mg	Duraprox compr. à 600 mg	
INDOOLDERIVATEN			
proglumetacine	450 mg	Tolindol 60 caps. à 150 mg	
OXICAMS			
piroxicam	20 mg	Piroxicam Kela, Piroxicam Sandoz, Piroxitop, Apotex, Piroxicam Mylan, Docpiroxi, Piroxicam EG, Piroxicam Teva, Polydene, Solicam, Piromed compr. à 20 mg	
		Feldene, Brexine compr. à 20 mg	
meloxicam	15 mg	Meloxicam-Ratiopharm, Meloxicam Teva, Meloxicam EG, Meloxicam Sandoz, Docmeloxi, Mobic compr. à 15 mg	
tenoxicam	20 mg	Tilcotil compr. (deelb.) à 20 mg	

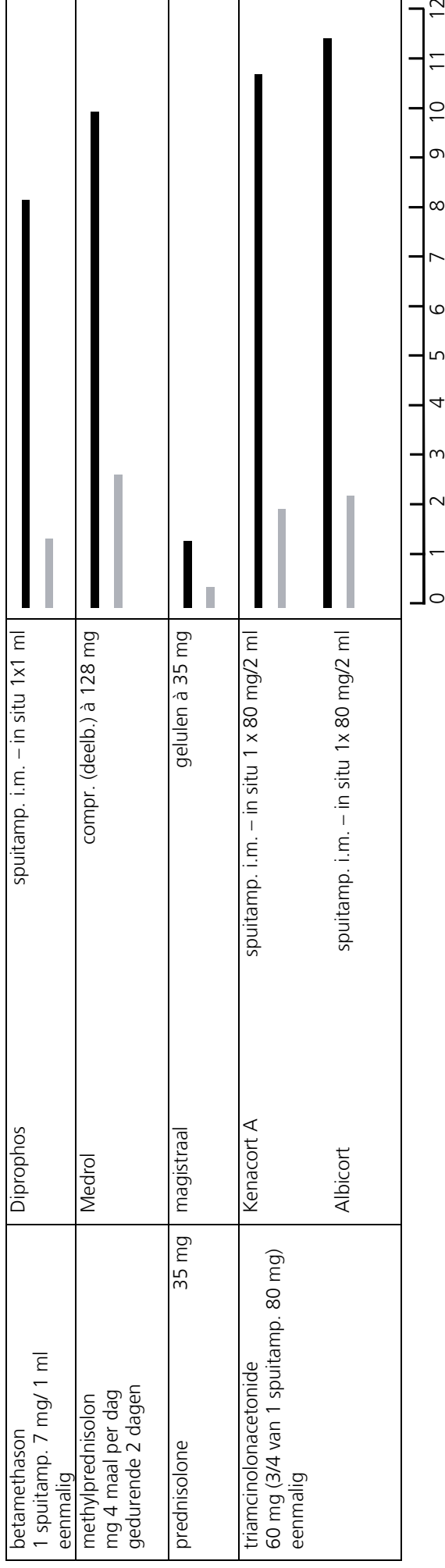
COX-2-SELECTIEVE NSAID'S

etoricoxib	120 mg	Arcoxia compr. à 120 mg	
------------	--------	----------------------------	--

COLCHICINE

colchicine	6 mg	Colchicine Opocalcium compr. (deelb.) à 1 mg	
gespreid over enkele dagen			

GLUCOCORTICOIDEN



1. Maximale dagdosis zoals vermeld in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2010.

2. Enkel de specialiteiten waarmee de voorgesteld maximale dagdosis kan bereikt worden, worden weerhouden

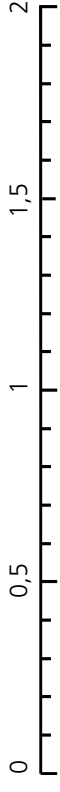
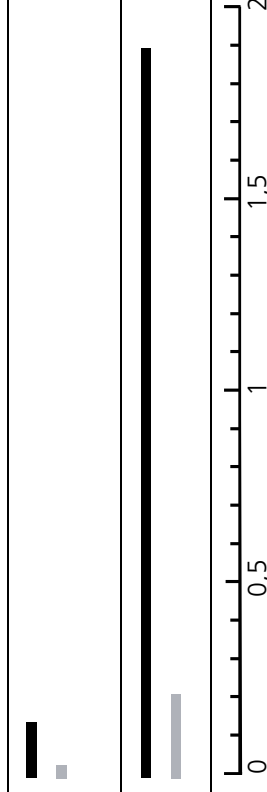
3. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.

Voor de producten waarvoor meerdere specialiteiten bestaan, wordt telkens het gemiddelde gegeven van de 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en van de 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"'. De indeling 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' is gebaseerd op de gegevens op de website www.bcfi.be (situatie 1 juli 2010). Voor meer uitleg over "goedkope" geneesmiddelen, zie website BCFI, rubriek "Goed om weten" oktober 2005.

4. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juli 2010)

7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij jicht

Tabel 2. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen voor de profylactische behandeling van jicht: prijs van de dagdosis

Product / dagdosis ¹	Merksnaam ² / verpakking / sterkte	Publieksprijs van de dagdosis ^{3,4} Remgeld gewone verzekerden voor de dagdosis ^{3,4}
allopurinol 300 mg	Allopurinol Sandoz, Alpuric, Docollopu, Allopurinol EG, , Allopurinol-Ratiopharm, Zyloric compr. à 300 mg	
probenecid 2 g	Magistraal max. 60 gel. gelulen van 1 g	

1. Maximale dagdosis zoals vermeld in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2010.

2. Enkel de specialiteiten waarmee de voorgesteld maximale dagdosis kan bereikt worden, worden weerhouden

3. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.

Voor de producten waarvoor meerdere specialiteiten bestaan, wordt telkens het gemiddelde gegeven van de 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en van de 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"'. De indeling 'specialiteiten in de categorie "goedkoop"' en 'specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' is gebaseerd op de gegevens op de website www.bcfi.be (situatie 1 juli 2010). Voor meer uitleg over "goedkope" geneesmiddelen, zie website BCFI, rubriek "Goed om weten" oktober 2005.

4. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juli 2010)

8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties

Bij elk van de drie opties voor behandeling van een *acute jichtaanval* (NSAID's, colchicine, glucocorticoïden) treden ongewenste effecten op. Of bepaalde opties veiliger zijn, zou moeten blijken uit vergelijkend onderzoek, maar dit is niet beschikbaar.

NSAID's hebben hun risico's: vooral bij bejaarden en patiënten met antecedenten van ulcera zal men voorzichtig zijn. Ook de ongewenste effecten op de nier zijn niet onbelangrijk, zeker bij gelijktijdig gebruik met diuretica.

Uit een literatuurstudie van de European Medicines Agency (EMA) naar de veiligheid van het NSAID piroxicam is gebleken dat piroxicam gepaard gaat met meer gastro-intestinale ongewenste effecten en ernstige huidreacties dan andere niet-selectieve NSAID's. Als gevolg hiervan heeft de EMA een aanbeveling gepubliceerd om piroxicam niet langer te gebruiken voor de behandeling van acute pijn, dus ook niet bij jicht³⁰.

Bij gebruik van colchicine is diarree de regel. Ernstige ongewenste effecten van colchicine zijn vooral te vrezen bij een gedaalde nierfunctie, waarbij men lagere doses zal geven. Ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie voor het gebruik van colchicine. Ook dient men rekening te houden met vele mogelijke interacties³⁹. In Frankrijk waren er meldingen van bloedingen omwille van interacties tussen *fluindione* (een in België niet beschikbare vitamine K-antagonist) en *colchicine*. Voorzichtigheidshalve is een degelijke follow-up van de INR bij associatie van vitamine K antagonist en colchicine nodig³¹. Er zijn ook waarnemingen van vaak ernstige gevallen van pancytopenie met colchicine, vooral bij personen met lever- of nierinsufficiëntie, in associatie met een ander hematotoxisch geneesmiddel of als gevolg van een geneesmiddeleninteractie³⁸.

In het kader van de registratie van colchine in de VS voerde de Amerikaanse Food and Drug Administration een analyse uit naar de ongewenste effecten. Er werden meerdere gevallen van colchicine-intoxicatie (soms met fatale afloop) vastgesteld bij gelijktijdig gebruik van colchicine in therapeutische dosis, en CYP3A4-inhibitoren en inhibitoren van P-glycoproteïne⁴⁸.

Een korte toediening van glucocorticoïden wordt tegenwoordig als vrij onschuldig beschouwd. Bij een overigens gezonde patiënt zijn hierbij euforie en glycemie-ontregelingen mogelijke ongewenste effecten.

De mogelijke ongewenste effecten van *proylactische toediening* moeten afgewogen worden tegen de mogelijke winst en met de patiënt besproken worden. Ernstige ongewenste effecten, tot zelfs het Stevens-Johnson syndroom⁴⁹, en contra-indicaties van allopurinol zijn niet onfrequent.

Bij toediening van probenecid is monitoring van mogelijke ongewenste effecten en interacties nodig.

REFERENTIES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 10,1238-46.
2. Arznei Telegramm
2.a. 2002;33:92-3; 2.b. 2002;33:100-5.
3. Geneesmiddelenbulletin 1999;33:36.
4. La Revue Prescrire
4.a. 1995;147:33-4; 4.b. 1996;163:457-8; 4.c. 2000;204:205.
5. Bandolier 2002.
5.a. Indomethacin and other NSAID for gout;
5.b. Allopurinol and benzbromarone compared;
5.c. Prophylactic colchicines for chronic gout;
5.d. Etoricoxib for gout;
5.e. How low has serum uric acid got to be? <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/booths/gout.html>
6. Gorter KJ, Tan G, Verstappen WHJM, Cirkel JW, Kolnaar BGM, Oosterberg E, Romeijnders ACM. NHG Standaard Jicht (juni 2001). <http://nhg.artsenet.nl/standaarden/M72/start.htm>
7. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. American Academy of Family Physicians, February 15, 1999. <http://www.aafp.org/afp/990215ap/925.html>
8. Prodigy Clinical Recommendation. Gout. NHS, UK, April 2002. <http://www.prodigy.nhs.uk/clinicalGuidance/ReleasedGuidance/list.as>
9. Anonymus. Benzbromaron weldra niet meer beschikbaar. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. <http://www.bcfi.be/nieuws/artikel.cfm?welk=22> (15.05.03).
10. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2003. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.
11. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-third edition. Pharmaceutical Press 2002.
12. Rott KT, Agudelo CA. Gout. JAMA 2003;289:2857.
13. Terkeltaub RA. Gout. N Engl J Med 2003;349:1647-55.
14. Emmerson BT. The management of gout. New Engl J Med 1996;334:445-51.
15. Sturrock RD. Gout. Easy to misdiagnose. BMJ 2000;320:132-3.
16. Fam AG. Treating acute gouty arthritis with selective cox 2 inhibitors. Preliminary evidence supports their relative efficacy and safety. BMJ 2002;325:980-1.
17. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate GA, Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324:1488-92.
18. O'Duffy, Hunder GG, Kelly PJ. Decreasing prevalence of tophaceous gout. Mayo Clin Proc 1975;50:227-8.
19. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, Mc Credie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust NZ J Med 1987;17:301-4.
20. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, Hoffman BI, Schumacher HR. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002;29:331-4.
21. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004;263:1277-81.]
22. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med 2004;350:1093-103.
23. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. Arch Intern Med 2005;165:742-8.
24. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka T, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. Arch Intern Med 2004;164:1546-51.
25. Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. BMJ 2003;327:1275-6.
26. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. Arthritis Rheum 2004;50:598-606.
27. Becker MA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450-61.
28. Moreland LW. Febuxostat – treatment for hyperuricemia and gout? N Engl J Med 2005;353:2505-7.
29. Underwood M. Gout. Clin Evid 2006;15:1561-9.
30. Anonymus. Goed om weten. Wat achtergrond bij de recente "Brief aan de professionele zorgverstrekkers" over piroxicam. Folia Farmacotherapeutica 21/09/2007 www.bcfi.be/Nieuws/Artikel.cfm?welk=234.
31. Anonymous. Colchicine+fluindione: risque hémorragique? La Revue Prescrire 2005;263:511.

32. Anonymous. Goed om weten. Recente informatie november 2007. Folia Farmacotherapeutica 8/11/2007 www.bcfi.be/Nieuws/Artikel.cfm?welk=239
33. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-312. Met editoriaal: Underwood M. *BMJ* 2008; 336: 285-286.) Besproken in: Mueller PS. Fructose consumption and risk for gout. *Journal Watch General Medicine* February 26, 2008.
34. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1104-10.
35. Janssens HJEM, Lucassen PLBJ, Van de Laar FA et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005521. DOI: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
36. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007; 49 (5): 670-677. Besproken in: Boss GR. Prednisolone plus paracetamol was as effective as indomethacin plus paracetamol but had fewer adverse effects in gout-like arthritis. *EBM* 2007; 12: 175 en in Kerst AJFA. Corticosteroiden bij acute jicht. *Geneesmiddelenbulletin* 2007; 41: 119-120.
37. Janssens HJEM, 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: 1854-1860. Commentaar: Rainer TH, Graham CA. *Lancet* 2008; 371: 1816-1817. Besproken in: Anonymous. Corticosteroiden bij acute jichtaanval. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008; 35: 98.
38. Anonymous. Colchicine: pancytopenies mortelles à doses thérapeutiques. *Rev Prescrire* 2007; 27: 829.
39. Anonymous. Colchicine: interactions graves. *Rev Prescrire* 2008; 28: 267-70.
40. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
41. Brett AS. Uric Acid Levels during acute gout attacks. *Journal Watch General Medicine*. June 30, 2009. Comment on: Schlesinger N et al. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009;36:1287.
42. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169:502-7.
43. Janssens HJEM, Lagra HAHM, Van Peet PG, et al. NHG-Standaard Artritis. *Huisarts en Wetenschap* 2009;52:439-54.
44. Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development – The curious case of colchicine. *NEJM.org* April 14, 2010 (10.1056/NEJMp1003126).
45. 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.
46. Brett AS. Revisiting colchicine for acute gout. *Journal Watch General Medicine* April 16, 2010. Commentary on: Terkeltaub RA. 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.
47. Anderson A, Singh JA. Pegloticase for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008335. DOI: 10.1002/14651858.CD008335.pub2.
48. Anonymus. Colchicine-intoxicatie ten gevolge van interactie met CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:99.
49. Anonymus. Allopurinol: syndromes d'hypersensibilité et de Stevens-Johnson. *La Revue Prescrire* 2009;29:833.