Prednisolone per via orale o naprossene per il trattamento dell’artrite gottosa

Data 19 marzo 2009
Categoria reumatologia

Il trattamento orale con prednisolone 35 mg/die e quello con naprossene 500 mg/2 volte/die sono entrambi efficaci nel trattamento dell’artrite gottosa.

I farmaci maggiormente impiegati nel trattamento dell’artrite gottosa sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina. Tuttavia, la ristretta finestra terapeutica della colchicina e la controindicazione al trattamento nei soggetti affetti da insufficienza renale ne hanno limitato l’utilizzo. Pertanto, nonostante i noti effetti avversi cardiovascolari, gastrointestinali e renali, i FANS rappresentano attualmente la prima scelta nell’artrite gottosa. Gli effetti collaterali di tali farmaci sono particolarmente rilevanti nei pazienti affetti da gotta, esposti ad un alto rischio di eventi gastrointestinali, spesso anziani e con patologie concomitanti renali o cardiovascolari.
I corticosteroidi potrebbero rappresentare un’alternativa vantaggiosa e, pertanto, il presente studio intende verificare l’equivalenza del naprossene e del prednisolone nei pazienti affetti da artrite gottosa.

Il trial randomizzato e controllato, in doppio cieco versus comparatore attivo e di equivalenza è stato condotto su una popolazione di pazienti olandesi con diagnosi di artrite effettuata dal medico di medicina generale nel periodo 24 marzo 2004-14 luglio 2006. I criteri di inclusione comprendevano la diagnosi di artrite gottosa monoarticolare confermata dalla presenza di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale nell’articolazione interessata. I criteri di esclusione sono stati: condizioni instabili (prevalentemente angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca conclamata, grave insufficienza renale, trapianto renale o cancro), malattie reumatiche croniche, uso di anticoagulanti, storia di disturbi a livello gastrointestinale superiore. Non veniva concesso l’impiego di FANS o di altri analgesici (inclusa colchicina) 24 ore prima dell’arruolamento o durante il trial.
I pazienti così selezionati sono stati randomizzati, secondo un disegno in doppio cieco, a ricevere prednisolone (35 mg/1 volta/die) + placebo o naprossene (500 mg/2 volte/die) + placebo per 5 giorni.

L’obiettivo primario è stata la valutazione da parte del paziente del dolore a livello dell’articolazione interessata. L’obiettivo secondario è stato, invece, la valutazione della disabilità generale e della difficoltà a camminare nel caso in cui l’artrite avesse interessato gli arti inferiori.
Il dolore, la disabilità generale e la difficoltà a camminare sono stati misurati sulla base di una scala analogica visiva da 0 mm (rispettivamente, assenza di dolore, di disabilità e di difficoltà a camminare) a 100 mm (rispettivamente, il dolore di grado più severo mai provato prima, incapacità completa a svolgere un’attività fisica, impossibilità a camminare). Sulla base di tale scala, è stato quindi chiesto ai pazienti di annotare su un diario il punteggio relativo al dolore percepito e alla disabilità la sera del giorno della randomizzazione e, in seguito, ad intervalli di 12 ore per quattro giorni.
Ogni paziente è stato contattato telefonicamente dopo 3 settimane dal giorno dell’arruolamento per valutare il dolore e la disabilità. Dopo aver registrato l’ultimo punteggio è stato chiesto ai pazienti di specificare nel diario una o più delle seguenti cinque categorie di effetti collaterali: nessuno, dolore gastrico, dolore addominale o entrambi, prurito, vertigini o entrambi, dispnea, palpitazioni o entrambi, altro.
Trattandosi di uno studio di confronto tra due farmaci, gli autori hanno posto arbitrariamente come margine di equivalenza il 10%.

Nel periodo 24 Marzo 2004-14 luglio 2006, 93 medici di famiglia hanno selezionato 381 pazienti con sospetta monoartrite dei quali, in 216 casi (57%), la diagnosi di gotta è stata confermata dalla identificazione di cristalli di urato monosodico. Il 32% dei pazienti (n=96) è stato escluso per svariate ragioni (uso di FANS o colchicina, storia di ulcera gastrointestinale o di sanguinamento, uso di acenocumarolo, comorbidità gravi) mentre 120 soggetti hanno completato il trial. Due pazienti, uno per ogni gruppo di trattamento, hanno compilato in modo inappropriato la scala analogica visiva per la valutazione del dolore o della disabilità e, pertanto, sono stati esclusi dall’analisi.

Al basale non sono state evidenziate importanti differenze nei due gruppi di trattamento. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (89%), di età media di 57 anni. L’articolazione metatarso-falangea è stata l’articolazione più colpita dall’artrite (63%).
I risultati dell’analisi intention to treat sono stati conformi a quelli dell’analisi per-protocol. Nel periodo di osservazione è stato evidenziato un miglioramento clinicamente significativo in 47 pazienti (80%) in trattamento con prednisolone e in 52 (88%) con naprossene (riduzione media del dolore del 55% pari ad una riduzione assoluta di 33 mm sulla scala analogica). La diminuzione del dolore dallo stato iniziale al quarto giorno (dopo 90 h) è stata di 44,7 mm per il prednisolone e di 46,0 mm per il naprossene (differenza di 1,3 mm; 95%CI da –9,8 a 7,1). La differenza media nella riduzione della disabilità generale e nel camminare è stata, rispettivamente, di 0,3 mm e di 0,8 mm.
In 39 pazienti (66%) in trattamento con prednisolone e in 37 (63%) con naprossene non sono stati riportati eventi avversi. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nel numero di eventi avversi. Dopo 3 settimane tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento della sintomatologia e nessuno ha manifestato recidive dell’attacco di gotta.

In conclusione, il presente studio, ha dimostrato che il trattamento orale con prednisolone 35 mg/die e quello con naprossene 500 mg/2 volte/die sono entrambi efficaci nel trattamento dell'artrite gottosa. L'intervallo di confidenza al 95% (da -9,8 a 7,1) per la piccola e non significativa differenza tra le due terapie nella riduzione del dolore dopo 90 h rientrava nel margine di equivalenza del 10%. Alla luce di tali evidenze, gli autori dello studio ritengono che il prednisolone sia clinicamente equivalente al naprossene nel trattamento della gotta.

Commento

Lo studio su descritto rappresenta uno dei primi trial controllati sull'uso di corticosteroidi sistemici in pazienti con diagnosi accertata di gotta arruolati nell'ambito della popolazione generale. Infatti, il presente trial si aggiunge ad altri due studi (Alloway JA et al. J Rheumatol 1993; 20: 111–13; Man CY et al. Ann Emerg Med 2007; 49: 670–77) che hanno valutato l'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione del dolore in pazienti affetti da artrite gottosa ma in nessuno di questi la patologia era stata confermata dalla presenza di cristalli di urato di sodio nel liquido sinoviale. Inoltre, nessun trial, fino ad ora, aveva mai selezionato la popolazione in studio a partire dai medici di famiglia, nonostante la maggior parte dei pazienti ricevesse da questi una diagnosi e quindi una terapia
L'editoriale di accompagnamento evidenzia che la bassa incidenza di episodi gastrointestinali nel gruppo in trattamento con FANS sembra sorprendente e, probabilmente, ciò dipende dall'esclusione dal trial di tutti i soggetti con storia pregressa di patologia gastrointestinale. L'editoriale, inoltre, evidenzia due grandi limiti dello studio che impediscono l'utilizzo di questi risultati nella pratica clinica. In primo luogo, la numerosità campionaria è piuttosto limitata (120 pazienti) e lo studio è di tipo monocentrico. Inoltre, i cambiamenti nella pratica clinica spesso necessitano di grandi forze di marketing a cui, tuttavia, le aziende farmaceutiche potrebbero non essere disponibili in quanto i maggiori vantaggi economici derivano dalla promozione di farmaci più innovativi e costosi.

Dottoressa Simona Ruggiero

Riferimenti bibliografici

Janssens HJEM et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet 2008; 371: 1854–60.
Rainer TH, Graham CA. A significant step forward for gout. Lancet 2008; 371:1816-18.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Commento di Luca Puccetti

Questo studio in realtà conferma quello che ogni clinico di esperienza ben conosce ossia che i coricosteroidi sono efficaci nell'artrite gottosa, ciò che ha sempre destato perplessità è l'osservazione che il trattamento ripetuto , per via sistemica, con corticosteroidi possa favorire la trasformazione in ARTRITE GOTTOSA CRONICA, una condizione non molto diversa quanto a potenziale invalidante e deformante dalla Artrite Reumatoie. Pertanto occorrono studi con follow-up molto più lunghi in cui i paziente siano trattati più volte per comprendere se il trattamento con steroidi per via sistemica sia realmente indicato nell'artrite gottosa.