

Færre smerter ved slidgigt i hofte- eller knæled under behandling med calciumascorbat

Et randomiseret, placebokontrolleret overkrydsningsforsøg i almen praksis

Niels H.P. Hertz Jensen

Resumé

Introduktion: Skønt C-vitamin er nødvendigt for dannelsen af kollagen og brusksens grundsubstans, proteoglycan, og har vist sig at begrænse kirurgisk induceret slidgigt hos marsvin, har man ikke i noget kontrolleret interventionsforsøg undersøgt dets virkning på slidgigt hos mennesker.

Materiale og metoder: Forsøget var et multipraksisforsøg udført i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret overkrydsningsdesign. Helsinki-deklarationen og de europæiske regler for good clinical practice blev nøje fulgt. I alt 133 deltagere med røntgenverificeret symptomatisk slidgigt i hofte- og/eller knæled blev behandlet med et gram calciumascorbat eller identisk udseende, coatede placebotabletter to gange daglig i 14 ± 3 dage, eller vice versa, adskilt af syv dages udvaskning. Primært effektmål var forskellen mellem efter og før hver behandlingsperiode bedømt med 100 mm VAS (visuel analog skala) for smerte i et på forhånd valgt hofte- eller knæled. Sekundære parametre var Lequesne-indeks for funktion og deltagerpræference for behandling.

Resultater: Beregnet på intention-to-treat-basis aftog smerterne signifikant mest under ascorbatbehandling ($p = 0,0078$ med ANOVA (variansanalyse) for forskelle i VAS, median forskel 4,6 mm [95% CI 1,2-8,0]). Tilsvarende fandtes signifikant præference for ascorbat ($p = 0,012$) samt effekt i Lequesne-indeks ($p = 0,036$, forskel 0,56 [CI 0,04-1,08]).

Diskussion: Den fundne effekt mht. VAS-score er knap halvt så udtalt som typisk fundet med NSAID etc. Hvis fundet kan reproduceres med et lavere, acceptabelt indtag af C-vitamin, kan det på grund af den store udbredelse af slidgigt have væsentlig interesse.

Slidgigt er blandt de hyppigste grunde til invaliditet. Ca. 6% af de over 65-årige i Danmark har radiologisk verificeret slidgigt i et eller to hofteled, hvilket medfører mere end 4.000 operationer årligt [1]. Endnu flere har slidgigt i knæledene. En række naturlægemidler og kosttilskud anvendes derfor i vidt omfang mod gigt, men dokumentationen for effekt er i bedste fald begrænset.

Den foreliggende undersøgelse skyldes, at mange brugere af calciumascorbat i breve til distributøren uopfordret har bedt om, at præparatet hjælper på deres slidgigt. En upubliceret pilotundersøgelse på 54 personer med slidgigt i hofte- eller knæled viste veludtalt tendens til effekt mod smerterne, men ikke statistisk sikkerhed.

C-vitamin er, foruden at være en antioxidant, nødvendigt

for dannelsen af kollagen og bindevævs grundsubstans, proteoglycan [2, 3]. Der kan derfor tænkes at være en relation mellem C-vitaminbalancen og de destruktive processer ved slidgigt. Gentagne forsøg med marsvin har vist, at ved behandling med C-vitamin i store doser mindskes omfanget af kirurgisk induceret slidgigt og adjuvant artrit [4, 5]. I Framingham-studiet havde personer, som havde slidgigt i knæene og tilhørte mellemste eller øverste tertiel mht. C-vitaminindtag, efter ti år færre smerter og væsentligt mindre brusktab end andre gigtpatienter, som fik mindre C-vitamin. Gennemsnitligt indtag i mellemste tertiel var højt: hhv. 152 mg/dag og 179 mg/dag for mænd og kvinder! [6]. Man har imidlertid ikke hidtil undersøgt effekten af C-vitamin på slidgigt hos mennesker i noget kontrolleret interventionsforsøg.

Materiale og metoder

Undersøgelsen var en multipraksisundersøgelse med deltagelse af ti praktiserende læger, udført som et dobbeltblindt, randomiseret overkrydsningsforsøg til sammenligning af virkningen af placebo og calciumascorbat på slidgigt i hofte- eller knæled. Undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen og de europæiske regler for *good clinical practice*. Protokollen blev godkendt af Den Videnskabsetiske Komité for Bornholms, Frederiksborg, Roskilde, Storstrøms og Vestsjællands Amter.

Mænd og kvinder over 18 år med røntgenverificeret slidgigt i hofte- og/eller knæled af mindst seks måneders varighed blev inkluderet efter screening. Alle deltagere blev identificeret af deres egen praktiserende læge. Ved screeningen udvalgte et bestemt, symptomgivende hofte- eller knæled med slidgigt. Det var en forudsætning, at der kunne påvises smerte i en yderstilling af dette led, idet det under forsøget kun var dette, der blev evalueret. Ved screeningen blev højde, vægt, blodtryk og puls målt, urinen blev undersøgt med stiks for albumin, glukose, leukocytter og nitrit, og der blev målt blod-sænkingsreaktion. Der blev endelig foretaget en almindelig klinisk undersøgelse, og tobaks- og medicinforbrug samt eventuelle øvrige sygdomme blev noteret. Deltagerne blev opfordret til at holde allerede etableret smertestillende behandling uændret under forsøget. *Escape*-medicin blev ikke fastlagt, men eventuelt supplerende forbrug af analgetika blev noteret ved hvert besøg.

I tre centre fik deltagerne (i alt 37) foretaget yderligere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

blodprøveanalyser ved screening samt efter hver behandlingsperiode. Følgende blev målt: Hæmoglobin, hæmatokrit, erytrocytmiddelcellevolumen, leukocyt- og differentialtælling, natrium, kalium, P-albumin, P-kreatinin, C-reaktivt protein, alkalisk fosfatase, aspartataminotransferase og gamma-glutamyltransferase.

Som eksklusionskriterier benyttedes inflammatorisk led-sygdom, tidligere eller nuværende urolithiasis, nyreinsufficiens og graviditet. Ændring i habituel behandling af slidgigt i ugen før screening og behandling med glukokortikoid, enten systemisk eller i led, op til et halvt år før forsøget var ligeledes eksklusionsgrund.

Primær effektparameter var det gennemsnitlige smertest-niveau vurderet på en 100 mm VAS i det valgte led i ugen før hvert besøg. Som sekundær effektparameter benyttedes bl.a. funktionsevnen bedømt ved Lequesne-indeks. Dette omfatter patientens talmæssige vurdering af natlige smerter, morgentivhed, smerter i stående stilling, maksimal gangdistance og omfanget af besvær ved gang på trapper m.m. Det maksimale samlede antal point er 25 [7]. Som yderligere effektparameter benyttedes deltagerens præference for behandlingsperiode.

Efter screening og inklusion blev deltagerne randomiseret til behandlingssekvenser i balancerede blokke på fire i overensstemmelse med randomiseringskemaer, der var baseret på tilfældige, computergenererede tal. Allokeringskemaer blev fremstillet af en statistiker og blev opbevaret i forseglede kuverter hos denne og forsøgslederen. På basis af skemaerne pakkedes forsøgsmedicinen af leverandøren i forseglede plastikbeholdere forsynet med deltager- og ugenummer.

For hver deltager omfattede forsøget to behandlingsperioder af 14 ± 3 dages varighed adskilt af 7 ± 3 dages udvaskning. I første periode blev der behandlet med placebo i den anden med C-vitamin, eller omvendt, afhængigt af lodtrækningen.

Der blev foretaget evaluering ved i alt fire konsultationer, nemlig ved begyndelsen og afslutningen af hver af de to behandlingsperioder (Fig. 1). Deltagerne afkrydsede VAS, mens elementerne i Lequesne-indeks derpå blev noteret af lægen på grundlag af udspørgen. Lægen vurderede yderligere omfanget af smerter ved passiv bevægelse af det valgte led (mild, moderat, svær) og den samlede sværhedsgrad af slidgigten.

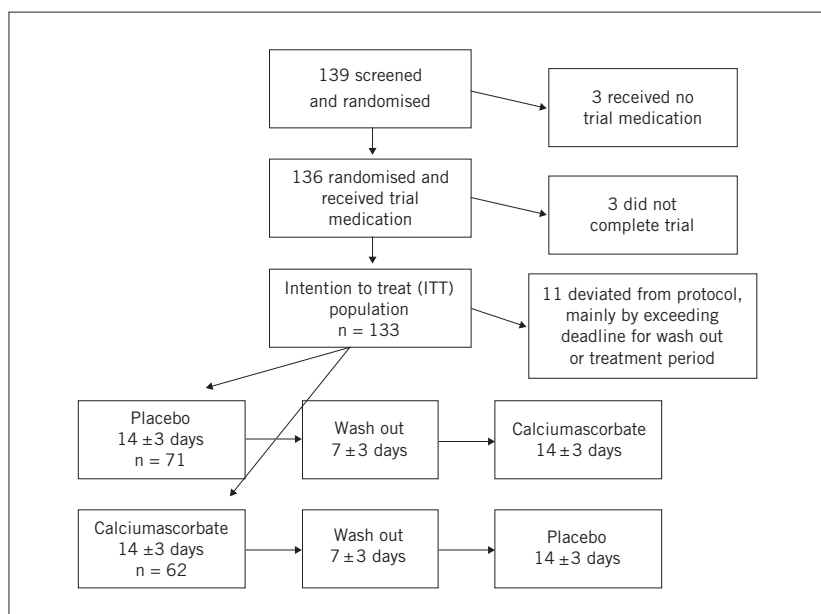
Ved første og tredje konsultation udleveredes forsøgsmedicin i henhold til deltagernummer. Resterende drageer blev optalt ved de følgende konsultationer med henblik på vurdering af kompliance. Samtidig noteredes evt. ændret medicinforbrug, bivirkninger og interkurrente sygdomme.

Dosis af C-vitamin var et gram (to drageer a $\frac{1}{2}$ gram) to gange daglig. Både placebo og aktiv medicin bestod af overtrukne drageer, der var identiske mht. lugt, smag (af coatingen) og udseende. Deltagerne blev instrueret i at sluge drageerne hele for at skjule en forskel i smag (ved tygning), som ikke ganske kunne elimineres. Calciumascorbat smager ikke surt som askorbinsyre, men neutralt.

Baseret på pilotstudiet forventedes en individuel standarddeviation mht. VAS for smerte på omkring 0,89 cm. For med 80% sandsynlighed at påvise en statistisk signifikant behandlingseffekt på 0,3 cm (arbitrært valgt) på VAS krævedes 65 deltagere i hver behandlingssekvensgruppe. Idet det formodedes, at 12,5% af deltagerne ikke kunne godkendes efter protokollen, skulle der således inkluderes 72 deltagere i hver gruppe for at opnå 128 deltagere, der opfyldte protokollens krav.

Det lykkedes kun at inkludere 136 deltagere, otte mindre end stipuleret. Tre fuldførte ikke, hvorefter en *intention-to-treat*-population på 133 var tilbage. Af disse havde 11 protokolafvigelse, overvejende i form af overskreden deadline for behandlings- eller udvaskningsperioder. I alt 122 fuldførte således i overensstemmelse med protokollen (Fig. 1).

Fig. 1. Flow chart.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Af de 133 deltagere var 89 kvinder, hvis medianalder var 64 år (spændvidde 29-85 år). Der var 44 mænd med en median alder på 63 år (spændvidde 31-78 år). I alt 94 knæled og 39 hofteled blev evalueret.

Resultater

Beregnet efter *intention-to-treat*-princippet fandtes der signifikant bedre smertelindring med calciumascorbat end med placebo ($p = 0,0078$ for forskel i VAS ved ANOVA med behandling, periode og deltager som variable. Behandlingseffekten var 4,6 mm på VAS [95% CI 1,2-8,0]). Med hensyn til Lequesne-indeks var behandlingseffekten 0,56 (95% CI 0,04-1,08, $p = 0,036$ med samme metode som brugt for VAS). I alt 75 foretrak ascorbat, 46 foretrak placebo, og ni havde ingen præference ($p = 0,012$ med Prescotts test).

De anvendte metoder, som var specificerede i protokollen, korrigerede for periodeeffekt, som faktisk var statistisk signifikant både for VAS, Lequesne-indeks og behandlingspræference. Periodeeffekten fremgår også af udgangsværdierne for VAS før hver behandlingsperiode (Fig. 2). Gennemsnitligt aftog deltagernes smerter således i løbet af forsøget, men denne aftagen accelereredes af behandlingen - og signifikant mere af behandling med ascorbat end med placebo.

Der fandtes ingen signifikant *carry-over*-effekt, hverken bedømt ud fra forskelle i udgangsværdier for VAS i de to behandlingsperioder ($p = 0,754$) eller ud fra summen af vurderingerne ved afslutningen af hver behandlingsperiode ($p = 0,658$). Værdierne blev beregnet med uparret t-test.

Komplians vurderet som andelen af forsøgsmedicin, der blev indtaget, blev vurderet som god: I gennemsnit blev mere end 96% af forsøgsmedicinen indtaget. Mht. bivirkninger var der kun få og uvæsentlige, og hyppigheden var den samme under placebo- og ascorbatbehandling (hhv. 16 deltagere og

19 deltagere). En 88-årig mand udgik dog af forsøget på grund af stærke ledsmerter midtvejs under behandling med ascorbat. Ingen afvigelse i blodprøveanalyser gav anledning til eksklusion.

Kun seks deltagere ændrede forbrug af analgetikum under forsøget. To ophørte efter endt udvaskningsperiode med længerevarende brug af hhv. paracetamol og naproxen. To fik supplerende behandling af en enkelt dags varighed for ikke-artrosebetingede smerter. Yderligere to blev behandlet i få dage for hhv. migræne under ascorbatbehandling (ketobemidon) og uro i benene under placebobehandling (acetylsalicylsyre, codein).

Diskussion

Forsøget viser en besked, men signifikant virkning af behandling med calciumascorbat på smerter ved slidgigt i hofte eller knæled. Trods det beskedne omfang er en evt. bekræftet virkning, i betragtning af det store antal mennesker med slidgigt, af væsentlig interesse, hvis den kan opnås uden bivirkninger. Til sammenligning er den smertedæmpende virkning af NSAID-præparater eller COX-2-hæmmere typisk godt dobbelt så stor, vurderet med VAS [8, 9].

En svaghed ved forsøget var, at det ikke lykkedes at maskere den smagsmæssige forskel mellem placebo og calciumascorbat - ved tygning af drageerne - fuldt ud. Det kan derfor ikke udelukkes, at bias har indsneg sig, ved at deltagere, trods instruktion om det modsatte, har gennemtygget drageerne. På den anden side er smagen af calciumascorbat ikke som måske forventet syrlig, men neutral. Dette kunne vende virkningen af bias om.

En yderligere svaghed var det ikke helt tilstrækkelige deltagertal og det forhold, at deltagere fortsatte med eventuel sædvanlig analgetikumbehandling i uændret dosis frem for at benytte udleveret *escape*-medicin. Som anført ændrede kun seks patienter dosering af analgetikum under forsøget. Selvom det reelle tal eventuelt har været større, skønnes ændret medicinering at have spillet en uvæsentlig rolle for resultatet.

Forsigtighed med indtag af høje doser C-vitamin tilrådes generelt, først og fremmest på grund af risikoen for stendannelse i urinvejene som følge af hyperoksaluri og hyperurikæmi. Det anslås dog, at dagsindtag på maksimalt et gram tåles af næsten alle [10].

Til undersøgelsen valgtes således en C-vitaminsdosis (to gram daglig), som er højere end det acceptable til langtidsbehandling. Grunden var dels ønsket om ikke at overse en virkning, dels at meget store doser med positivt resultat er anvendt mod slidgigt i visse dyreforsøg. Til hunde anvendtes således 90 mg/kg/dag, til trods for hundenes høje endogene produktion af C-vitamin [11].

Det anbefalede indtag hos mennesker kan variere fra 80 mg til 200 mg dagl. afhængigt af de valgte kriterier [10, 12]. Alligevel indtager en del væsentligt mere, og hvilken risiko, dette indebærer for den enkelte, er uvist. I Health Professio-

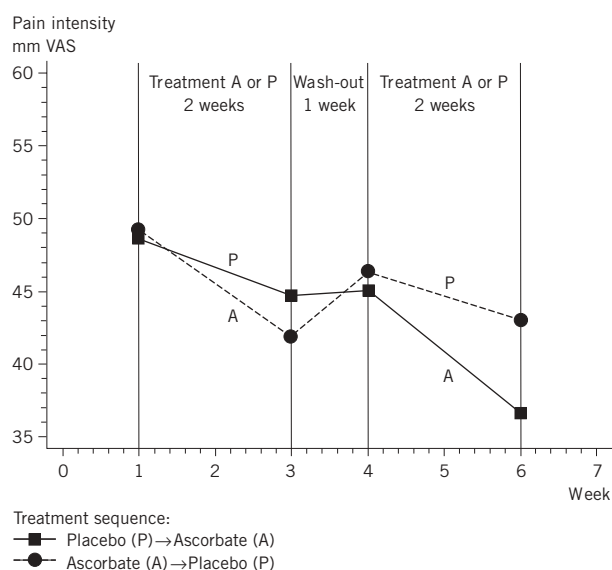


Fig. 2. Mean plot by sequence group.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

nals Followup Study indtog godt 5% af en kohorte på 45.251 (40-70-årige) mænd mere end 1.500 mg C-vitamin dagligt. Disse havde under en opfølgning på gennemsnitligt 5,4 år tendens til lavere hyppighed af urolithiasis end dem, der indtog 250 mg eller mindre (RR 0,78 [0,54-1,11]). Mænd med tidligere urolithiasis – 9% af den samlede studiepopulation – indgik imidlertid ikke i denne kohorte [13]. På bl.a. denne baggrund ekskluderedes gigtpatienter med tidligere urolithiasis fra nærværende undersøgelse.

En smertedæmpende virkning af C-vitamin ved slidgigt kunne forklares med mindsket oxidativt stress som følge af vitaminets funktion som antioxidant. Herfor taler, at man i enkelte undersøgelser på mennesker har vist tilsvarende effekt af E-vitamin, og at flere har vist effekt af C- eller E-vitamin på dyr [11, 14, 15]. Ved en mindre, dobbeltblind undersøgelse af seks måneders varighed på mennesker, hvor tilskuddet af E-vitamin var 500 IU dagl., fandt man dog ingen effekt [16].

Når det daglige indtag af C-vitamin øges ud over 200-300 mg, stiger plasmakoncentrationen kun moderat [12]. Om lavere doser vil virke som de her anvendte megadoser, kan man dog selsagt på det foreliggende ikke vide. Det skønnes imidlertid væsentligt at be- eller afkræfte den fundne effekt ved længerevarende undersøgelser med lavere doser af C-vitamin.

Summary

Niels H.P. Hertz Jensen:

Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomised, placebo-controlled, crossover-trial.

Ugeskr Læger 2002;165: 2563-6.

Introduction: Although vitamin C is essential for the formation of collagen and proteoglycan and has been shown to minimise surgically induced arthritis in guinea pigs, no controlled trial has examined its effect on human osteoarthritis.

Material and methods: The trial was a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover-trial performed by ten general practitioners. The Declaration of Helsinki and the European guidelines for good clinical practice were strictly followed. One hundred and thirty-three patients with radiographically verified symptomatic osteoarthritis of the hip joints and/or the knee joints were treated with one gram of calcium ascorbate or identically looking placebo tablets. The calcium ascorbate tablets and the placebo tablets should be swallowed daily for 14 ± 3 days respectively, separated by 7 ± 3 days wash out. The main outcome measure was difference on the 100 mm visual analog scale (VAS) score for pain in a preselected joint. The secondary outcomes were Lequesne score for function and patient preference.

Results: Calculated on an intention-to-treat principle, calcium ascorbate reduced pain significantly compared to placebo ($p = 0.0078$ by analysis of variance between groups (ANOVA) for difference in VAS, mean difference 4.6 mm (95% CI 1.2-

8.0). Similar superiority was found for Lequesne index ($p = 0.036$, difference 0.56 (95% CI 0.04-1.08) and for patient preference ($p = 0.012$).

Discussion: The demonstrated effect is less than half as pronounced as commonly reported for NSAID etc. If the finding can be reproduced with a smaller, acceptable intake of vitamin C this would be of importance considering the large prevalence of osteoarthritis.

Reprints: Niels H.P. Hertz Jensen, Smedelundsgade 30, DK-4300 Holbæk.
E-mail: nhj@dadlnet.dk

Antaget den 12. marts 2003.
Almen praksis, Holbæk.

Foruden forfatteren har følgende alment praktiserende læger deltaget som investigatorer: Birgitte Meyer, Jakob Møller, Jørgen Nielsen, Jørgen H. Pedersen, Henrik Falk Rasmussen, Hans Olaf Ravn, Svend August Skottfelt, Jørgen Vejlesby og Preben Vind.

Spadille ApS, som har haft funktionen som monitor af forsøget, har kontrolleret og indsamlet Case Report Forms og har foretaget de statistiske beregninger (civilingeniør Karsten Smith, cand.stat. Niels Bindsvlev). Heigar & co. a/s har finansieret undersøgelsen, men har ikke på anden måde, hverken i udformning af protokollen, gennemførelsen af forsøget eller udformningen af nærværende artikel, deltaget i eller haft indflydelse på forsøget.

Litteratur

- Lund B. Degenerative ledlidelser. I: Hald T, Stadil F, eds. Kirurgisk Kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1996: 2177-98.
- Fisher E, McLennan SV, Tada H et al. Interaction of ascorbic acid and glucose on production of collagen and proteoglycan by fibroblasts. Diabetes 1991;40:371-6.
- Russel JE, Manske MR. Ascorbic acid requirement for optimal flexor tendon repair in vitro. J Orthop Res 1991;9:714-9.
- Schwartz ER, Leveille C, Oh WH. Experimentally-induced osteoarthritis in guinea pigs: effect of surgical procedure and dietary intake of vitamin C. Lab Anim Sci 1981;31:683-7.
- Sakai A, Hirano T, Okazaki R et al. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. Arch Orthop Trauma Surg 1999;119:121-6.
- McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? Arthritis Rheum 1996;39:648-56.
- Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumatol 1997;24:779-81.
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP et al. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgetic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 1991; 325:87-91.
- Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. Clin Ther 1999;21:1131-57.
- Levine M, Rumsey SC, Daruwala R et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. JAMA 1999;281:1415-23.
- Berge GE. Polyascorbate (C-Flex), an interesting alternative by problems in the support and movement apparatus in dogs. N Vet Tidsskr 1990;102: 579-80.
- Levine M, Conry-Cathilena C, Wang Y et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary intake. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:3704-9.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of the intake of vitamins C and B6 and the risk of kidney stones in men. J Urol 1996;155: 1847-51.
- Blankenhorn G. Clinical effectiveness of Spondyvit (vitamin E) in activated arthroses. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1986;124:340-3.
- Sangha O, Stucki G. Vitamin E in therapy of rheumatic diseases. Z Rheumatol 1998;57:207-14.
- Brand C, Snaddon J, Bailey M et al. Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six month double blind, randomised, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2001;60:946-9.