# Urinezuur: meer dan jicht?

Nils Verresen, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jan Degryse
Praktijkopleider: Dr. Erik Schreurs

Master of Family Medicine 2015 - 2017
Masterproef Huisartsgeneeskunde 2015 - 2017

# ABSTRACT

**Context:** In 2016 werden in Belgie meer dan 6 miljoen urinezuurbepalingen in de ambulante praktijk vergoed (1). De indicatiestelling is niet gekend. Volgens Domus Medica is een uricemiebepaling enkel aangewezen bij jicht (2). Recent onderzoek wijst steeds meer op het belang van urinezuur als cardiovasculaire risicofactor, zijn rol in progressie van nierlijden en de pathogenese van arteriële hypertensie en metabool syndroom(3–8).

**Onderzoeksvraag:** Kunnen we het aantal zinloze urinezuurbepalingen in één huisartsenpraktijk terugdringen en hyperuricemische patiënten zinvol behandelen?

**Methode:** Gedurende 6 maanden werd in één huisartsenpraktijk gewerkt met een lijst van zinvolle indicaties voor uricemiebepaling. Nadien werd het aantal bepalingen retrospectief kwantitatief en kwalitatief vergeleken met de urinezuurbepalingen in een zelfde periode van het jaar voordien. Tenslotte werd in een vraaggesprek gepeild naar de ervaringen van de deelnemende artsen.

**Resultaten:** Het totaal aantal urinezuurbepalingen nam af van 531 naar 103. De kans dat een urinezuurbepaling leidde tot een vaststelling van hyperuricemie steeg van 17% naar 48%. In 73% van de gevallen werd de uricemie bepaald in de context van diureticagebruik, een eGFR kleiner dan 60ml/min of de opvolging van urinezuurverlagende medicatie. Alle 42 patiënten met hyperuricemie kregen advies over levensstijlaanpassingen. Bij 13 patiënten was een medicatie-aanpassing mogelijk. Uit het postinterventioneel vraaggesprek bleek dat de deelnemende artsen de interventie te belastend vonden en maar beperkt overtuigd waren over de meerwaarde.

**Conclusie:** Het aantal urinezuurbepalingen kon met 80% beperkt worden door het invoeren van een lijst met zinvolle indicaties. Een verdere daling zou kunnen worden bereikt indien uricemie enkel in het kader van urinezuurkristalpathologie bepaald wordt. De voorgestelde indicaties zijn een geschikt alternatief voor de huisarts die rekening wil houden met de toenemende evidentie dat hyperuricemie mogelijk gelinkt is aan tal van pathologieën. In afwachting van verdere onderzoeksresultaten zal detectie en behandeling van hyperuricemie een discussiepunt blijven.



**E-mail:** nilsverresen@gmail.com

## Inhoudstafel


**1. Inleiding** ..... **4**

**2. Materialen en methodes** ..... **6**

**2.1 Plaats en situering van het project** ..... **6**

**2.2 PDCA-cyclus** ..... **6**

**2.3 Ethische goedkeuring** ..... **10**

**3. Resultaten** ..... **11**

**3.1 Totaal aantal urinezuurbepalingen** ..... **11**

**3.2. Totaal aantal stalen met hyperuricemie** ..... **11**

**3.3. Beschrijving patiënten in voor –en nameting** ..... **12**

**3.4 Ervaringen en bedenkingen** ..... **14**

**4.Discussie** ..... **16**

**4.1. Bespreking resultaten** ..... **16**

**4.2. vergelijking met de literatuur** ..... **16**

**4.3. beschouwingen en bedenkingen** ..... **17**

**4.4 Beperkingen en sterktes van het onderzoek** ..... **18**

**5. Besluit** ..... **19**

**6. Dankwoord** ..... **19**

**7. Referenties** ..... **20**

**8.Bijlages** ..... **23**

**8.1 Literatuurstudie** ..... **23**

**8.2 Hyperuricemie en de link met pathologie** ..... **23**

**8.2 Goedkeuring ethische commissie** ..... **31**

**8.3. Registratieblad artsen** ..... **32**

**8.4 Informatieblad voor patiënt** ..... **33**

**8.5. Indicaties voor urinezuurbepaling na literatuurstudie** ..... **34**

**8.6. Oriënterend vooronderzoek** ..... **35**

**8.7 Protocol** ..... **41**

# 1. Inleiding

Urinezuurbepalingen worden traditioneel uitgevoerd omwille van jicht. Volgens de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is dit ook de enige pathologie waarbij de uricemie bepaalt moet worden (9). De richtlijn van Domus Medica stelt dat jicht een klinische diagnose is met hyperuricemie als aantonend argument. Bij twijfel kan de diagnose enkel bevestigd worden met een gewrichtspunctie (2). In de andere jichtrichtlijnen merken we op dat de drempel om jicht te behandelen steeds lager komt te liggen. Urinezuurverlagende medicatie zou al sneller (al te overwegen na 1 jichtaanval) en langer (levenslang) moeten worden gegeven. Het doel van de behandeling (uricemie <6mg/dl) zou beter moeten worden nagestreefd (10–14). De Japanse richtlijn beveelt als enige de medicamenteuze behandeling van asymptomatische hyperuricemie aan (15). Deze ontwikkeling is te wijten aan het toenemende bewijs dat hyperuricemie gelinkt is aan tal van pathologieën (oa. arteriële hypertensie, diabetes mellitus en nierinsufficiëntie) en een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit (5,16–21). Ondanks deze bevindingen is er momenteel onvoldoende bewijs dat een behandeling met urinezuurverlagende medicatie zinvol zou zijn. De zeldzame, maar ernstige, nevenwerkingen vormen hier het grootste struikelblok (3,4,8,22) . Hyperuricemie kan ook behandeld worden met levenstijl –en medicatieaanpassingen, die geen risico's inhouden en de algemene gezondheid bevorderen. Deze aanpak wordt aanbevolen zolang er geen uitsluitsel is of asymptomatisch hyperuricemie medicamenteus moet behandeld worden of volledig genegeerd kan worden (4,8,22).

In 2015 werd urinezuur 6198534 keer bepaald bij ambulante patiënten, waarvoor het Riziv 3 MIO EUR heeft uitgekeerd (fig 1).

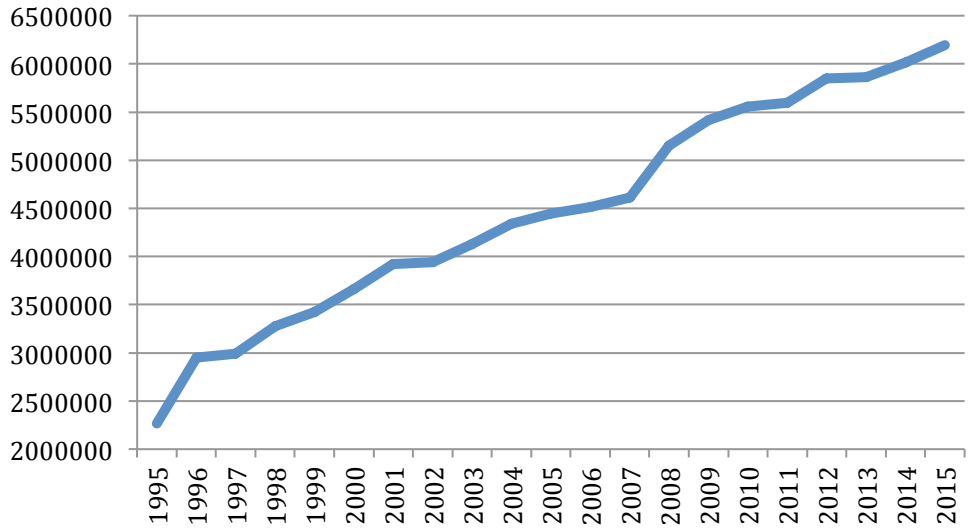



**Fig 1. Het aantal urinezuurbepalingen uitgekeerd door het RIZIV (nomenclatuurnummer 125016) uitgezet in de tijd**

Dit aantal ligt zeer hoog rekening houdend met de prevalentie van jicht (ongeveer 17 per 1000 inwoners) en een inwonersaantal van 11 miljoen in 2015 (6,20). Het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) heeft in 2007 vastgesteld dat bij 67% van de bloedafnames voor een algemene controle de uricemie bepaald werd (1). Dit werd bevestigd tijdens het begin van mijn periode als HAIO, waarbij het aantal zinloze urinezuurbepalingen merkbaar was.

**Onderzoeksvraag en/of doel van de studie**

Het doel van deze studie is om in de praktijk zinloze urinezuurbepalingen te vermijden en zinvolle urinezuurmetingen correct aan te pakken.

# 2. Materialen en methodes

## 2.1 Plaats en situering van het project

Het project gaat door in een groepspraktijk te Vlaams-Brabant. Er werken twee artsen en twee huisartsen-in-opleiding. Er zijn 2521 globaal medisch dossiers. Tijdens de voormeting werd gebruik gemaakt van het Medidoc-softwarepakket en na de interventie het Careconnect-softwarepakket.

## 2.2 PDCA-cyclus

Het onderzoeksopzet is opgezet via de PDCA-cyclus:

- PLAN: Op basis van een literatuurstudie (bijlage 8.1) worden criteria opgesteld om te bepalen bij welke patiënten een urinezuurbepaling zinvol is (bijlage 8.5).
- DO: (de interventie) Er wordt een powerpoint gepresenteerd over hyperuricemie en deze wordt met de collega's in de huisartsenpraktijk besproken. De indicaties voor urinezuurbepalingen worden vastgelegd. Elke arts krijgt registratieformulieren waarmee patiënten met een urinezuurbepaling geregistreerd kunnen worden gedurende zes maanden.
- CHECK: Deze gegevens worden vergeleken met een gelijkaardige periode in het voorgaande jaar (retrospectieve analyse).
- ACT: Tenslotte wordt samen met de deelnemende artsen geëvalueerd wat de voor-en nadelen zijn van de interventie, en of dit in de toekomst zal worden verder gezet.

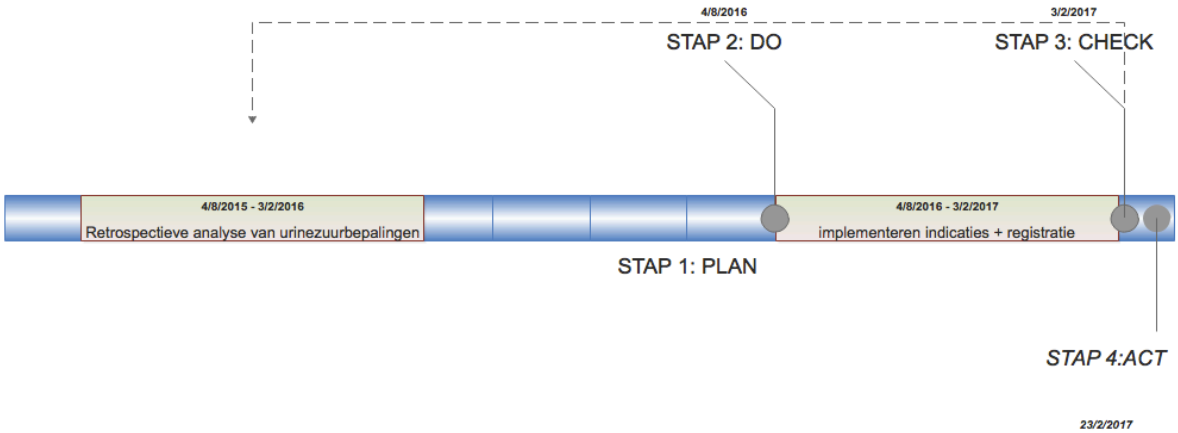



**Fig 2. Interventietijdlijn met aanduiding van stappen van PDCA-cyclus**

*PLAN*

Een lijst wordt opgesteld van patiëntprofielen waarbij urinezuurbepalingen zinvol zijn. Zinvolheid wordt bepaald door twee factoren: het voorkomen van identificeerbare kenmerken die gepaard met een verhoogd risico op hyperuricemie en de mogelijkheid om hier een therapeutisch gevolg aan te geven.

In tabel 1 worden de herkenbare risicofactoren voor het detecteren voor hyperuricemie weergegeven (4). Patiënten met metabool syndroom, overmatig alchoholgebruik en hypertensie worden niet weerhouden omdat de nodige levensstijlaanpassingen al impliciet vervat zitten in de diagnose. Matige chronische nierinsufficiëntie hoort eigenlijk ook in deze rij thuis, maar omdat er meer bewijs is dat het verlagen van de uricemie de nierfunctieachteruitgang kan vertragen wordt deze toch geïncludeerd (17). Gedurende 6 maanden zal de uricemie bepaald worden voor deze indicaties. Patiënten met diuretica-gebruik of matige chronische nierïnsufficientie, zullen niet actief gescreend worden, maar een urinezuurbepaling zal toegevoegd worden aan de geplande serumcontroles.

| **Verhoogde kans op hyperuricemie** | **Unieke therapie** |
|---|---|
| Jichtsymptomen | ✔ |
| Urinezuurverlagende medicatie | ✔ |
| Urolithiase | ✔ |
| eGFR <60 ml/min | ✔ |
| Diuretica-gebruik | ✔ |
| Radio –of chemotherapie | ✔ |
| Metabool syndroom | ✖ |
| Hypertensie | ✖ |
| alcoholgebruik | ✖ |
| Gekende asymptomatisch hyperuricemoe | ✖ |

**Tabel 1. Risico-factoren voor hyperuricemie**

Deze patiënten zullen gedurende 6 maanden geregistreerd worden door de deelnemende artsen via een registratieformulier (bijlage 8.3). Tenslotte zal de informatie kwantitatief (absolute aantal aanvragen) en kwalitatief (indicatie voor bepaling, kenmerken van geselecteerde patiënten en aanpak) geanalyseerd worden en retrospectief vergeleken worden met een gelijkaardige periode voor de interventie (fig 2).

*DO*

De indicaties voor urinezuurbepaling (tabel 1) werden voorgesteld aan de collega huisartsen op 4 augustus 2016 via een powerpointpresentatie. Bij elke consultatie werd een flowchart gevolgd (fig 3).

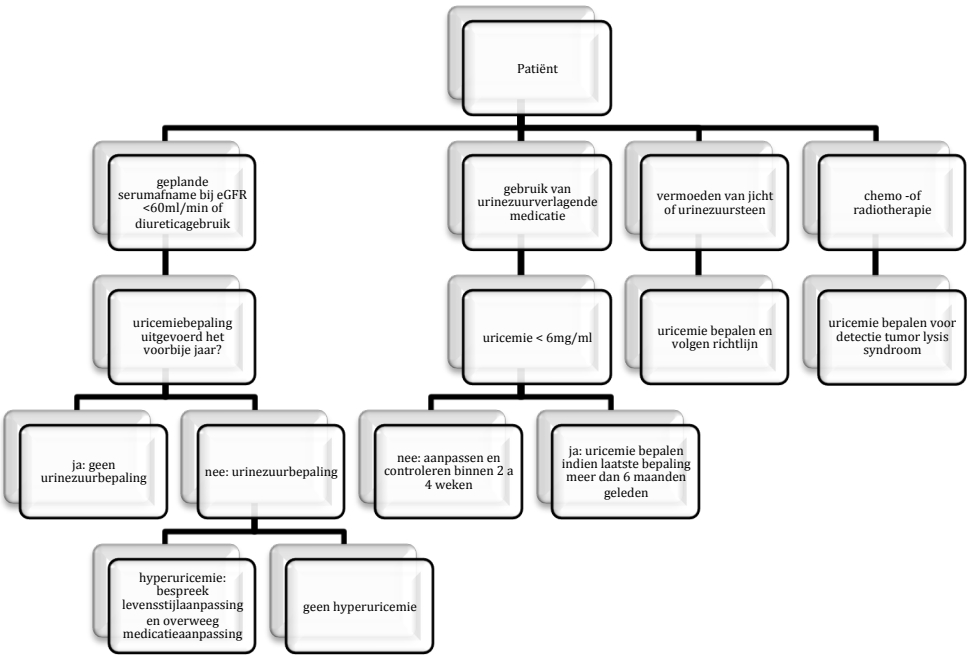



**Fig 3. Flowchart voor zinvolle urinezuurbepaling**

In bijlage is het registratieformulier toegevoegd waarvan artsen gebruik konden maken. Er werd gekozen voor een eenvoudig aanvinksysteem om tijdverlies te beperken (bijlage 8.3). Verder werd de powerpointpresentatie, een informatiebrochure over hyperuricemie voor de arts en patiënten beschikbaar gesteld via een dropboxsysteem (bijlagen 8.4 en 8.5).
Bij elke vaststelling van asymptomatische hyperuricemie werd geadviseerd om levensstijlaanpassingen te bespreken (bijlage 8.1), een vermindering van diuretica te overwegen of losartan te verkiezen bij een sartaanbehandeling (4). Bij vaststelling van hyperuricemie bij jicht, gebruik van urinezuurverlagende medicatie of urolithiase werd verwezen naar de respectievelijke richtlijnen (10,12,23).

Gedurende een periode van 6 maanden (4 augustus 2016 tem 3 februari 2017) registreerden artsen de patiënten met een urinezuurbepaling samen met de indicatie en het uitgevoerde beleid. Er was geen leeftijdscriteria. Bij aanvullend nazicht van de dossiers werden ook de volgende factoren geregistreerd: leeftijd, geslacht, de urinezuurbloedspiegel, de aanwezigheid van hyperuricemie

(gedefinieerd als >7,2mg/dl bij mannen en >6mg/dl bij vrouwen, dit zijn de referentiewaarden die het laboratorium gebruikt (24), de diagnose van hypertensie (of behandeling met antihypertensiva), de diagnose van diabetes mellitus, de diagnose van hartfalen, het gebruik van diuretica, de diagnose van nierfalen (stadium 3, 4 of 5), de nierfunctie, aanwezigheid van asymptomatisch hyperuricemie (gedefinieerd als een hyperuricemie zonder gekende urinezuurkristalpathologie) en eventuele andere opmerkingen. Deze informatie werd verwerkt via Excel. De kwalitatieve evaluatie van het onderzoek gebeurde aan de hand van de geregistreerde opmerkingen en een groepsevaluatie na de registratieperiode op 9 februari 2017.

*CHECK*

De postinterventionele data werd vergeleken met een gelijkaardige pre-interventionele periode. Er werd een retrospectieve analyse uitgevoerd van 4 augustus 2015 tem 3 februari 2016 van alle patiënten met een urinezuurbepaling. Via de statistische functies van het elektronische medisch dossier (EMD) werden voor deze periode alle patiënten met een urinezuurbepaling geselecteerd. Deze lijst van 531 patiënten werd nadien gebruikt om elk van deze dossiers manueel na te kijken op relevante informatie. De volgende informatie werd weerhouden in een excelformulier: geslacht, leeftijd, de urinezuurbloedspiegel, de aanwezigheid van hyperuricemie, de aanwezigheid van een zinvolle indicatie voor het bepalen van urinezuur zoals gedefinieerd in de interventie, de aanpak in geval van hyperuricemie, de aanpassing van diuretica, de inname van een urinezuurverlagende medicatie, de diagnose hypertensie(of de behandeling met antihypertensiva), de diagnose hartfalen, de diagnose diabetes mellitus, het gebruik van een sartaan, de diagnose van nierfalen (stadium 3, 4 of 5), de nood aan verdere aanpak (bepaald door de interventie) en tenslotte de aanwezigheid van asymptomatische hyperuricemie (gedefinieerd als een hyperuricemie zonder gekende urinezuurkristalpathologie). Indien er opmerkingen of bedenkingen waren bij het overlopen van een dossier werden deze ook genoteerd.

ACT

Op 23 februari 2017 werden de resultaten van dit project via een powerpoint voorgesteld aan de artsen van de groepspraktijk en werd er via een discussie besloten of het project wordt verder gezet in de praktijk.

## 2.3 Ethische goedkeuring

Het onderzoeksprotocol van ons onderzoek werd goedgekeurd door de ethische begeleidingscommisie van de opleiding (registratienummer mp11692).

# 3. Resultaten

## 3.1 Totaal aantal urinezuurbepalingen

Een periode van 6 maanden na de interventie werd vergeleken met een gelijkaardige periode van 6 maanden voor de interventie. Omdat tijdens de eerste periode één van de 4 artsen slechts halftijds werkte werd er gecorrigeerd op basis van het totaal aantal afgenomen serumtubes. Postinterventioneel is het absoluut (van 531 naar 103) en relatief (63% naar 11%) aantal afgenomen (figuur 4).

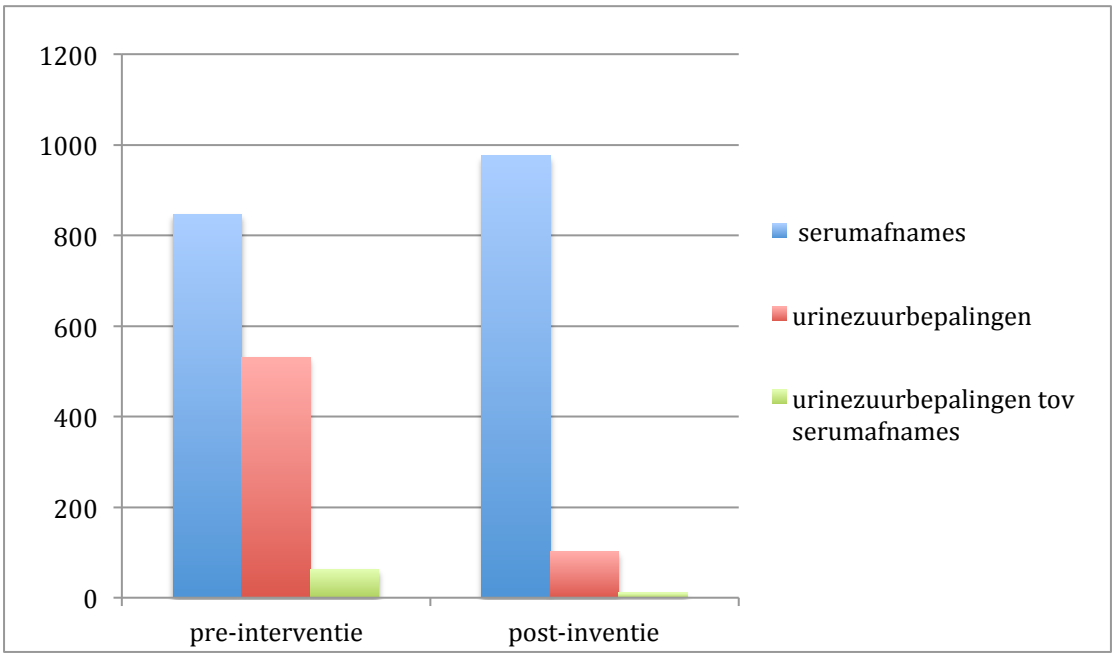



**Fig 4. Vergelijking aantal urinezuurbepalingen pre -en postinterventie**

## 3.2. Totaal aantal stalen met hyperuricemie

Postinterventioneel wordt bij 48% van de uricemiebepalingen hyperuricemie vastgesteld. Pre-interventioneel was dit bij slechts 17% het geval. Na interventie was het absoluut aantal bloedstalen met hyperuricemie gedaald van 89 naar 42 (figuur 5).

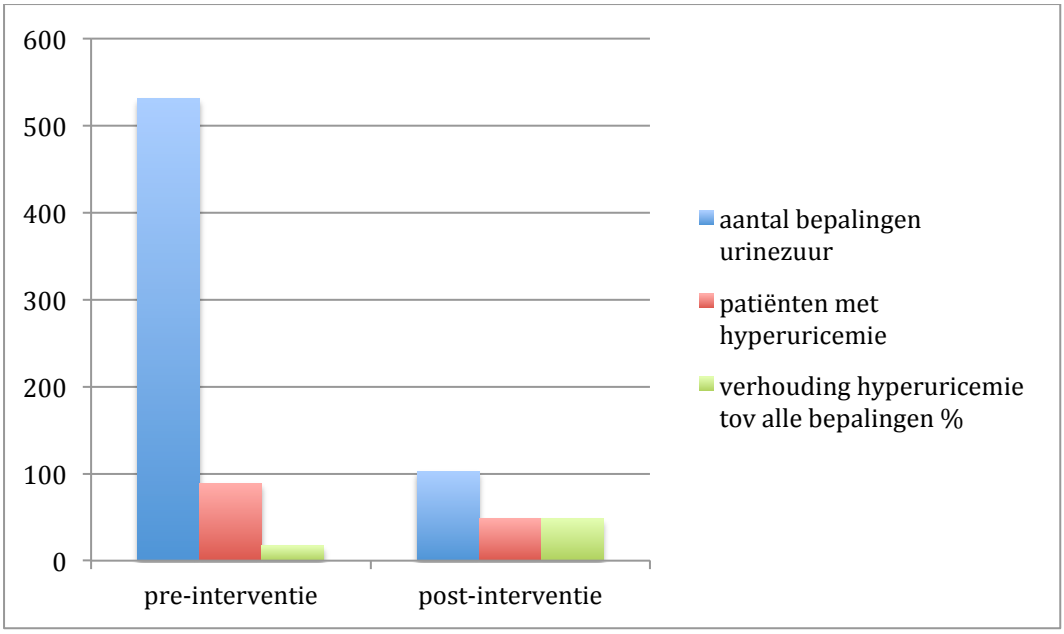



**Fig 5. Vergelijking aantal hyperuricemiedetecties pre -en postinterventie**

## 3.3. Beschrijving patiënten in voor –en nameting

Om een beeld te krijgen welk type van patiënt geselecteerd werd door de voorgestelde criteria werd de data uit beiden periodes beschreven en geanalyseerd. In tabel 2 worden de eigenschappen en comorbiditeiten van de geregistreerde patiënten weergegeven. Na de interventie blijft het absoluut aantal comorbiditeiten (behalve hypertensie), gekoppeld aan patiënten met hyperuricemie, grotendeels ongewijzigd. Er werd ook voorgenomen om tijdens de retrospectieve analyse te bepalen welke patiënt nood had aan een beleidsaanpassing. Dit was echter te moeilijk te bepalen vanuit het EMD en leidde vaak tot onduidelijkheden. Er werd besloten deze waarde niet mee te delen.

| | Gemiddelde leeftijd (jaar)* | geslacht | Gemiddelde uricemie (mg/dl)* | Gebruik ULT | hypertensie | hartfalen | diabetes | GFR<60ml/min | Asymptomatische hyperuricemie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **voormeting** | | | | | | | | | |
| Totaal (*513*) | 54 (*SD 18,1*) | M256(48%) V257 (52%) | 5,35(*SD 1,5*) | 15(3%) | 153(29%) | 10 (2%) | 37(7%) | 35(7%) | 82 (15%) |
| Hyperuricemie (*89*) | 63 (*SD 15,4*) | M46(52%) V43(48%) | 7,47(*SD 1,2*) | 3(3%) | 53 (60%) | 8 (9%) | 11(12%) | 24(27%) | 82 (92%) |
| **nameting** | | | | | | | | | |
| Totaal (*103*) | 69 (SD 14,4) | M61 (59%) V42 (41%) | 6,56(SD 1,8) | 22(21%) | 67( 65%) | 19 (18%) | 21 (20%) | 49 (48%) | 41 (40%) |
| Test voor statistische significantie van nameting tov voormeeting | P<0,0001 | P=0,09 | P<0,0001 | P<0,0001 | P<0,0001 | P<0,0001 | P<0,0001 | P<0,0001 | P<0,0001 |
| Hyperuricemie (*49*) | 70 (SD 11,8) | M28 (57%) V21 (43%) | 8,04(SD 1,2) | 5 (10%) | 37 (74%) | 13 (26%) | 9 (18%) | 26 (52%) | 41 (84%) |

**Tabel 2: Kenmerken van patiënten in voor -en nameting (statistische vergelijking via Chi-kwadraattest behalve (*) waarvoor de Z-test werd gebruikt.**

Er werd bij de retrospectieve analyse ook geregistreerd bij elke patiënt of er volgens de interventie een urinezuurmeting had moeten gebeuren. Zo kon er een lijst opgesteld worden van 37 patiënten met hyperuricemie die na de interventie niet meer weerhouden zouden worden (figuur 6).

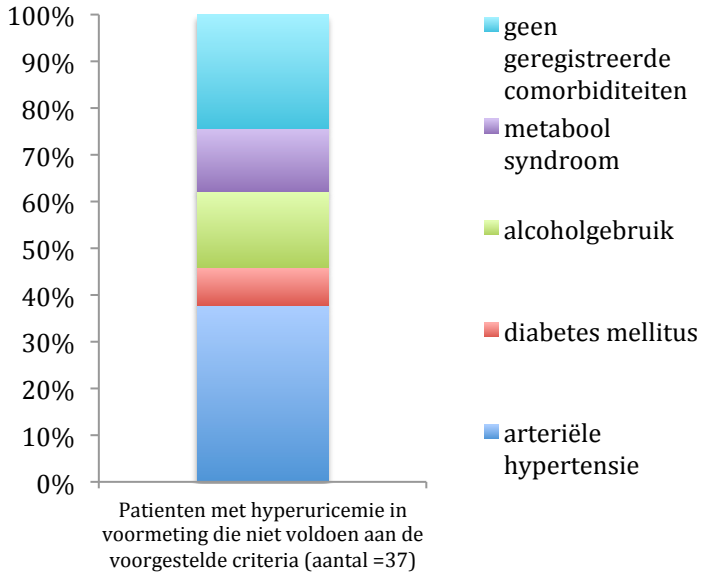
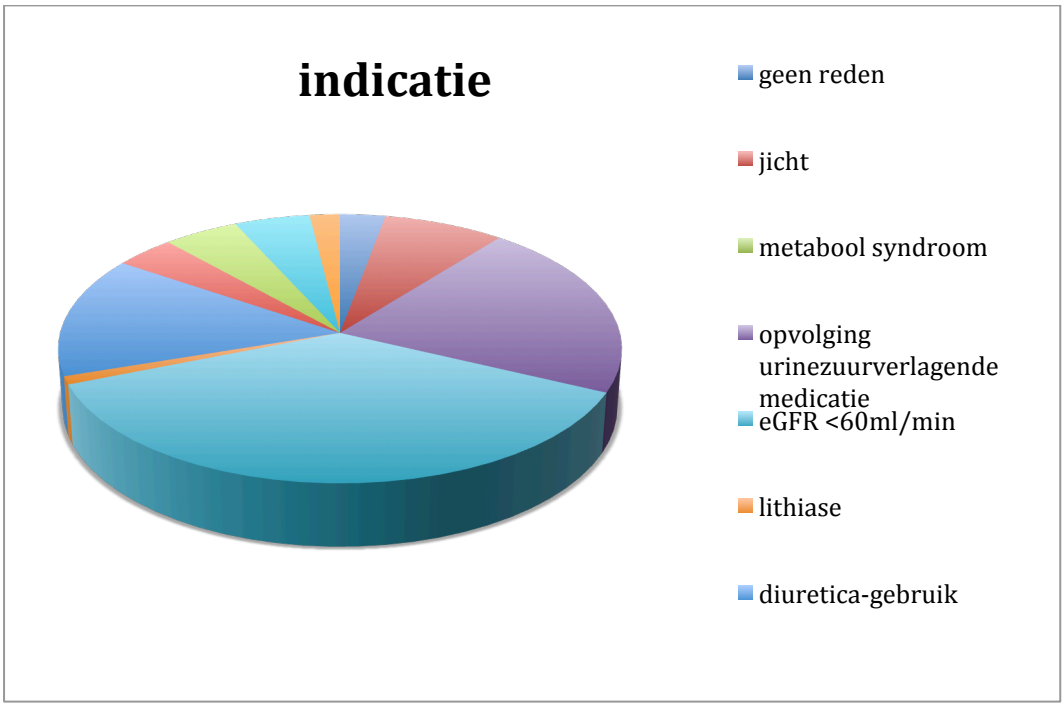
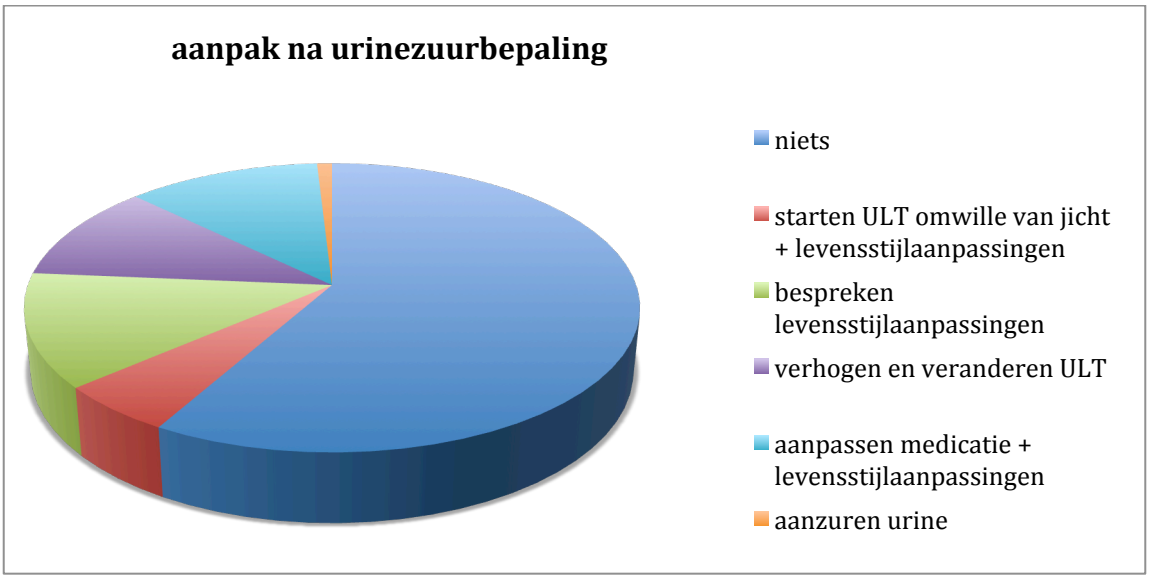



**Fig 6. Een beschrijving van de patiënten uit de voormeting die na het invoeren van de criteria niet meer weerhouden zouden worden.**




**Figuur 7: Indicaties urinezuur na interventie**

Na de interventie werd een overzicht gemaakt van de indicaties die gebruikt werden als argument om de uricemie te bepalen (figuur 7). Urinezuur werd driemaal accidenteel aangevraagd en tweemaal werd er een andere reden opgegeven (nl. onwelriekende urine en op de vraag van de patiënt).
Tenslotte werd er na de interventiefase ook gekeken naar het gevolg van een urinezuurbepaling (figuur 5).




**Figuur 8: Aanpak na urinezuurbepaling tijdens interventieperiode**

Bij meer dan de helft van de patiënten werd geen hyperuricemie vastgesteld en moest het beleid niet veranderd worden (figuur 8). Oppuntstelling van jichtbehandeling verliep volgens de richtlijnen waarbij een uricemie lager dan 6 mg/dl werd nagestreefd. Wanneer deze targetwaarde niet bereikt werd met een maximale dosis allopurinol werd overgeschakeld naar febuxostat. Dit was nodig bij 2 patiënten.
Bij 13 patiënten werd de bestaande therapie aangepast: in 9 gevallen werd als sartaan het uricosurisch losartan voorgeschreven en in 5 gevallen werd het thiazide diureticum vervangen door losartan of amlodipine. Lisdiuretica konden nooit gestopt worden.

### 3.4 Ervaringen en bedenkingen

Na de registratieperiode werd er met de deelnemende artsen samengezeten om te peilen naar hun ervaringen. Opmerkingen werden geregistreerd onder drie categorieën: “houding van patiënten tov interventie”, “opmerkingen artsen – praktische uitvoering” en “opmerkingen artsen – onduidelijkheden” (tabel 3).

| | |
|---|---|
| **Houding van patiënten tov interventie** | • Het genuanceerd verhaal over hyperuricemie is vaak moeilijk te verwoorden naar patiënten.<br>• Patiënten begrijpen het belang van hyperuricemie niet ("niet zo belangrijk als hoge bloeddruk, maar wel belangrijk om proberen te verlagen?").<br>• De levensstijlaanpassingen worden door veel patiënten als te algemeen ervaren. |
| **Opmerkingen van artsen – praktische uitvoering** | • Labo-resultaten worden vaak telefonisch besproken tijdens beluur, hier is vaak geen tijd om een uitgebreid verhaal over urinezuur te doen<br>• Registratie moest op twee momenten gebeuren: zowel bij bloedafname, als bij ontvangen van laboresultaten<br>• Bij elke bloedafname moet de medicatie bekeken worden en de nierfunctie van vorige bloedname. |
| **Opmerkingen van artsen-onduidelijkheden** | • Patiënten hebben veel comorbiditeiten, waardoor aanpassing van medicatie vaak niet eenvoudig is.<br>• Cut-off waarde blijft vaag, geen verschil in aanpak tussen patient met een uricemie van 7,2 en 10 mg/dl?<br>• Leeftijdonafhankelijke aanpak: is het nog zinvol om geriatrische patiënten in te lichten over levensstijlaanpassingen? |

Tabel 3: Opmerkingen van artsen op interventie

# 4.Discussie

## 4.1. Bespreking resultaten

Pre-interventioneel werd urinezuur 531 maal bepaald in een periode van 6 maanden. Post-interventioneel verminderde dit aantal naar 103, ondanks een stijging van het totale aantal serumafnames. Bij het uitvoeren van een uricemiebepaling steeg de kans om een hyperuricemie te ontdekken van 17% naar 48%. Er kan worden opgemerkt dat na de interventie het aantal comorbiditeiten, behalve hypertensie, gekoppeld aan patiënten met hyperuricemie in absoluut aantal grotendeels ongewijzigd blijft. Dit is belangrijk indien het argument om urinezuur te bepalen is om risicopatiënten te detecteren. In tabel 3 werd niet gecorrigeerd voor het toegenomen totale aantal serumafnames. We zouden dus eigenlijk verwachten dat het aantal gedetecteerde comorbiditeiten beperkt zou toenemen indien de criteria even efficiënt zijn in het detecteren van de comorbiditeiten. De sensitiviteit voor het ontdekken van hyperuricemie na het invoeren van de indicaties daalde met een factor 2, waardoor er 47 minder patiënten met hyperuricemie werden ontdekt na de interventie. Uit de retrospectieve analyse konden we de patiënten beschrijven met hyperuricemie die niet meer door de interventie zouden ontdekt worden. Het invoeren van meerdere comorbiditeiten als indicatie (alcoholgebruik, metabool syndroom, diabetus mellitus en arteriële hypertensie) zou de sensitiviteit misschien significant doen toenemen (figuur 6).

De uricemie werd 15 keer bepaald bij patiënten zonder correcte indicatie (voornamelijk omwille van gekende asymptomatische hyperuricemie en vermoeden van alcoholgebruik). Bij hyperuricemie werd altijd levensstijladvies gegeven en bij 13 patiënten met asymptomatische hyperuricemie kon de chronische medicatie aangepast worden.

In een reflectief gesprek met de deelnemende artsen werd geëvalueerd of gebruik van een criterialijst de praktijkvoering vereenvoudigd had. De registratie liep moeizaam en werd door de artsen als tijdrovend beschouwd. Het kost veel tijd om dit complex molecule te bespreken en ook het volgen van de criteria vraagt nazicht van het vorige laboratoriumonderzoek en huidige medicatie. De interventie zal niet in de huidige vorm worden blijven toegepast in de huisartsenpraktijk, maar artsen zullen wel kritischer zijn bij het aanvragen van een uricemiebepaling.

## 4.2. vergelijking met de literatuur

Ondanks de duidelijke richtlijnen van Domus Medica wordt urinezuur in belgië frequenter aangevraagd (1). In 2015 besloot Dr. Meirhaeghe in zijn masterproef dat urinezuur routinematig en te vaak werd aangevraagd. Na het invoeren van een elektronisch probleemgeoriënteerd aanvraagformulier sloeg hij erin dit aantal te

verminderen met 14% (25). Dit onderzoek was een implementering van de richtlijnen van Domus Medica en hield geen rekening met de rol van urinezuur bij andere pathologieën. In 2016 werd via de Intego-databank een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd om na te gaan of een verhoogde urinezuurspiegel gecorreleerd is met een verhoogd voorkomen van cardiovasculaire events. Een verband tussen hyperuricemie en het voorkomen van angina pectoris, acuut myocard infarct, chronische ischemische ziekte en CVA werd aangetoond. Het onderzoek bevestigt dat er momenteel onvoldoende bewijs is om asymptomatische hyperuricemische patiënten te behandelen, maar raadt wel waakzaamheid aan bij het vaststellen van asymptomatische hyperuricemie (26). Dit is een standpunt dat ook in buitenlandse artikels wordt bevestigd, maar laat in het midden bij welke patiënten urinezuur moet bepaald worden (4, bijlage 8.1). De hypertensierichtlijn van de European Society of Hypertension beveelt een uricemiebepaling aan bij hypertensieve patiënten, maar specifieert geen aanpak van hyperuricemie (27). Een studie uit 2011 stelde vast dat Spaanse huisartsen de uricemie frequenter bepalen dan Zweedse huisartsen, maar een verklaring voor dit verschil is niet duidelijk (28).

### 4.3. beschouwingen en bedenkingen

Het al dan niet bepalen van urinezuur stelt de huisarts voor een probleem. Ofwel volgt hij strikt de aanbevelingen van domus medica en zal er per definitie nooit een asymptomatische hyperuricemie vastgesteld worden (2), ofwel wordt uricemie vaker bepaald, maar zal er zonder concrete richtlijnen voor indicatie of aanpak moeten gewerkt worden (4,8,26). De eerste aanpak heeft ook als voordeel dat er bespaard zal worden. Met een kostprijs van 0,46 EUR per uricemiebepaling bespaart het Riziv in onze interventiestudie 197 EUR. Dit bedrag zou hoger zijn indien de richtlijnen van Domus Medica gevolgd werden. Er werd echter gekozen om ook uricemiebepalingen uit te voeren bij chronische nierinsufficiëntie en diureticagebruik. Dit gebeurde omwille van het toenemende bewijs dat hyperuricemie bijdraagt tot de achteruitgang van nierfunctie (17). Deze interventie is een tussenoplossing voor de arts die urinezuur niet wil negeren tot dat de literatuur meer duidelijkheid schept. De discussie over het oorzakelijke verband tussen hyperuricemie en comorbiditeiten, en of de verlaging hiervan zinvol is, zal pas beantwoord kunnen worden wanneer er meer gestructureerd en grootschalig onderzoek wordt uitgevoerd (8). Dit zal pas kunnen wanneer een eenduidige definitie van ‘asymptomatische hyperuricemie’ wordt vastgelegd (3,4,8,22). Levensstijlaanpassingen werden besproken en medicatie werd aangepast waar mogelijk. We kunnen dit niet vergelijken met de periode voor de interventie, omdat een aanpak zoals ‘bespreken van levensstijlaanpassingen’ niet in het EMD werd genoteerd. Patiënten leken niet op de hoogte over hun hyperuricemie, maar dit

werd niet systematisch bevraagd. We kunnen wel vaststellen dat pre-interventioneel de chronische medicatie nooit werd aangepast omwille van hyperuricemie. Bijgevolg is de interventie er in geslaagd om zinloze urinezuurbepalingen terug te dringen en de uitgevoerde urinezuurbepalingen een therapeutisch gevolg te geven.
In een reflectief gesprek met de deelnemende artsen werd geëvalueerd of de interventie de praktijkvoering vereenvoudigd had. De registratie liep moeizaam en werd door de artsen als tijdrovend beschouwd (tabel 4). Het kost veel tijd om dit complex molecule te bespreken en ook het volgen van de criteria vraagt nazicht van het vorige laboratoriumonderzoek en de huidige medicatie. Preventiegeneeskunde vraagt helaas tijd die er niet altijd is en indien er toch tijd voor is zijn er belangrijkere parameters dan uricemie. De vraag rijst dan ook of uricemie voorlopig niet enkel bij acute urinezuurkristalpathologie moet worden aangevraagd. De patiënten vonden de uitleg over urinezuur ook verwarrend. De meeste patiënten waren niet vertrouwd met de molecule. Door de extra aandacht voor urinezuur dreigden sommige patiënten het belang ervan te overschatten. Een poging tot een goede aanpak van asymptomatische hyperuricemie vraagt een grote inspanning voor een onzekere beloning. De keuze ligt voorlopig bij de arts, maar het is zinloos de uricemie te bepalen indien men niet bereidt is dit resultaat met de patiënt te bespreken.

### 4.4 Beperkingen en sterktes van het onderzoek

De indicaties voor een zinvolle urinezuurbepaling werden bepaald via literatuurstudie (bijlage 8.1). Indicaties werden weerhouden als er voldoende aanwijzingen waren dat een conservatieve urinezuurverlagende aanpak zinvol leek. De beslissing om een bepaalde indicatie te weerhouden was geen objectief proces. Andere keuzes om meer of minder indicaties te weerhouden zijn te verdedigen.
Met een patiëntenselectie volgens de indicaties ligt de focus meer op patiënten die bewezen baat hebben bij urinezuurverlagende therapie. Om te kunnen besluiten dat de urinezuurbepaling zinvol is moet ook geëvalueerd worden of de aanpak van de hyperuricemie leidt tot een daling van de uricemie, en op langere termijn tot een daling van mortaliteit en morbiditeit. De opvolgingsperiode en patiëntenaantal in dit onderzoek zijn te beperkt om dit na te gaan.
De interventie gaat verder dan de huidige richtlijn van Domus Medica waarbij een urinezuuraanvraag enkel geïndiceerd is bij jicht. Bij het afwijken hiervan opent zich een interessant veld waar de richtingaanwijzers minder duidelijk zijn. Dit heeft als gevolg dat het kwaliteitsverbeterend aspect van deze studie minder duidelijk is, maar sterker geworteld is in de realiteit waarbij artsen zullen geconfronteerd worden met asymptomatische hyperuricemie.
Deze studie is niet enkel relevant voor de huisartsenpraktijk waarin hij is uitgevoerd. Het aantal urinezuuraanvragen in België is te hoog, waardoor de onderzoeksvraag in deze studie relevant is op nationaal vlak.

## 5. Besluit

Uit de literatuur blijkt een duidelijke associatie tussen hyperuricemie en een aantal pathologieën die niet berusten op depositie van urinezuurkristallen. Voorbeelden zijn insulineresistentie, arteriële hypertensie op jonge leeftijd en nierfunctie-achteruitgang. Voorlopig is er wel nog geen consensus over het causaal verband noch over het nut van urinezuurverlagende maatregelen. Omwille van deze reden wordt behandeling van asymptomatische hyperuricemie in de huisartsenpraktijk momenteel nog niet aangeraden. Systematische uricemiebepaling bij asymptomatische patiënten lijkt dan ook overbodig. Dit wordt anders wanneer in de toekomst het causaal verband tussen asymptomatische hyperuricemie en aantal pathologieën duidelijker wordt aangetoond. In een selecte groep van patiënten met asymptomatische hyperuricemie (bijvoorbeeld patiënten met diureticatherapie en patiënten met eGFR <60ml/min) kan een uricemiebepaling toch zinvol zijn. Met medicatie –en levensstijlaanpassingen kan een verlaging van de uricemie nagestreefd worden. Dit kan mogelijks een verhoogd cardiovasculair risico verlagen en het ontstaan van comorbiditeiten voorkomen. Zonder formeel bewijs van een causaal verband is een aanpak van asymptomatische hyperuricemie echter te tijdsintensief en kan het sommige patiënten in verwarring brengen. Wanneer in de toekomst het causaal verband beter wordt aangetoond, kan de aanpak van asymptomatische hyperuricemie wel deel uitmaken van een volwaardige preventieve geneeskunde.

## 6. Dankwoord

Ik wil graag mijn promotor Prof. Jan Degryse bedanken voor de hulp bij de opbouw en het structureren van deze thesis. Verder had dit project ook niet gerealiseerd kunnen worden zonder de inspanningen van mijn collega's. Tenslotte wil ik Johan Peetermans van het Riziv bedanken voor het bezorgen van recente cijfers over urinezuuraanvragen in België.

# 7. Referenties


1. voor de Gezondheidszorg FK. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. [cited 2017 Apr 6]; Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027324.pdf

2. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, Verstraete A en Michels J. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Huisarts Nu 2012;41:S1-S12.

3. Levy G, Cheetham TC. Is It Time to Start Treating Asymptomatic Hyperuricemia? Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):933–5.

4. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. Semin Arthritis Rheum. 2017 Feb;46(4):457–64.

5. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. JAMA. 2008 Aug 27;300(8):924.

6. Kushiyama A. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. World J Diabetes. 2014;5(6):787.

7. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrol. 2014;15(1):122.

8. Martínez-Quintana E, Tugores A, Rodríguez-González F. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. J Thorac Dis. 2016 Nov;8(11):E1462–6.

9. NHG, NVMM, SAN. Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek [cited 2017 Apr 6]; Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/lesa_rationeel_aanvragen_van_laboratoriumdiagnostiek.pdf

10. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29–42.

11. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki R. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology 2007 Mei; 46:1372-1374.

12. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006 Mar 28;65(10):1301–11.

13. Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, Gorter KJ, Van der Pas P, Van der Paardt M†, Woutersen-Koch. NHG-Standaard Artritis(Eerste versie).H. Huisarts Wet 2009;52(9):439-53

14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2012;64:1431-4446.

15. Yamanaka H. Essence of the revised guideline for the management of hyperuricemia and gout. Jpn Med Assoc J. 2012;55:324–9.

16. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Oct;83(4):475–82.

17. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):945–50.

18. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2015 Apr;65(4):543–9.

19. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Aug 1;5(8):1388–93.

20. Kushiyama A. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. World J Diabetes. 2014;5(6):787.

21. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. Diabetes. 2013 Oct 1;62(10):3307–15.

22. Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review. J Rheumatol. 2014;92:70–4.

23. Becker G. Uric acid stones. Nephrology. 2007 Feb;12(s1):S21–5.

24. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999;1838pp.

25. Meirhaeghe F. Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten: invoeren van een elektronisch probleemgeoriënteerd laboratoriumaanvraagformulier in de groepspraktijk (Masterproef). 2015 U Gent .

26. Jacobs V. Het emd als tool: is er een correlatie tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire events? (Masterproef)2016 VU Brussel

27. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013 Jul 21;34(28):2159–219.

28. Larsson A. What can we learn from studies on regional differences in the utilization of laboratory tests? Ups J Med Sci 2011 Nov; 116 (225-226).

# 8.Bijlages

## 8.1 Literatuurstudie

De literatuurstudie werd uitgevoerd via de watervalmethode. In quaternaire en tertiaire bronnen werd informatie gevonden over behandeling van jicht (1–5). Vervolgens werd er via pubmed gezocht naar systematic reviews over asymptomatische hyperuricemie via de MeSH-termen: “Hyperuricemia”, “asymptomatic diseases”, “cardiovascular disease”, “hypertension”, “Renal insufficiency, Chronic”, “gout” en “Diabetes Mellitus, type 2”. Deze reviews identificeerde enkele ‘*key papers*’ die uitgebreid bekeken werden. Tenslotte werd nog gezocht naar recente artikels waarin er naar deze ‘*key papers’* werd gerefereerd.

### Hyperuricemie en de link met pathologie

**Jicht**

De link tussen hyperuricemie en jicht is het best bestudeerd. Jicht wordt veroorzaakt door depositie van urinezuurkristallen meestal in de gewrichten, en soms ook in de huid onder de vorm van tophi.

De fysico-chemische grens waarbij urinezuurkristallen neerslaan is bepaald bij een urinezuurconcentratie van 7 mg/dl. Hoewel deze waarde als *cut-off*-waarde zou kunnen gebruikt worden om te spreken over hyperuricemie, is er geen eenduidig verband. Urinezuurkristallen kunnen voorkomen bij patiënten zonder hyperuricemie en ook de meerderheid van de patiënten met hyperuricemie heeft geen klachten van urinezuurkristallen. Bijgevolg blijft de diagnose van jicht een klinische diagnose, die bij twijfel bevestigd kan worden via een gewrichtspunctie (3).

Omdat jicht een symptomatische aandoening is stond een medicamenteuze behandeling in de acute setting nooit ter discussie. De nood aan een preventieve behandeling met urinezuurverlagende medicatie, zoals allopurinol of febuxostat, is wel onduidelijk. Als we de richtlijnen nalezen is er een evolutie dat de drempel om te behandelen steeds lager komt te liggen. Urinezuurverlagende medicatie zou sneller (al te overwegen na 1 jichtaanval) en langer (levenslang) moeten worden gegeven. Het doel van de behandeling (uricemie < 6mg/dl) zou ook beter moeten worden nagestreefd (1–5). Er is toenemend bewijs dat jicht en hyperuricemie onafhankelijk het risico op cardiovasculaire mortaliteit en toegenomen nierinsuffciëntie verhogen. Dit verklaart grotendeels de trend om jicht beter en tijdiger te behandelen (5,6).

Het nut van levensstijlaanpassingen ter preventie van jicht (tabel 1) staat ook ter discussie. De richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) vindt dat het nut van deze levensstijlaanpassingen te weinig bewezen is. Andere richtlijnen

erkennen dit gebrek aan bewijs, maar schatten het toch zinvol in om deze toe te passen grotendeels op basis van *expert opinion* (tabel 1).

| Gezondheidsaanbevelingen voor jichtpatiënten volgens ACR-richtlijn 2012 | |
|---|---|
| **Vermijd orgaanvlees** | Level B |
| **Vermijd fructoserijk voedsel** | Level C |
| **Vermijd meer dan 2(mannen) of 1(vrouwen) alcoholconsumptie per dag** | Level B |
| **rookstop** | Level C |
| **Beperken consumpties van vlees en zeevruchten** | Level B |
| **Beperk fruitsap, zoetigheden en zout** | Level C |
| **Beperk alcohol** | Level B |
| **Aanmoedigen van vetarm zuivelproducten** | Level B |
| **Aanmoedigen van groentenconsumptie** | Level C |
| **Bereiken van gezonde BMI** | Level C |
| **Voldoende drinken** | Level C |
| **sporten** | Level C |
| **Algemeen gezonde voeding** | Level C |
| **Vit C supplementen (500mg/dag of meer)** | Level B (vermeld in NICE-richtlijn) |
| **Level A: ondersteunt door meerdere gerandomiseerde onderzoeken of meta-analyses**<br>**Level B: ondersteunt door één gerandomiseerde onderzoek, of niet gerandomiseerde studies**<br>**Level C: consensus, case studies of standard-of-care** | |

Tabel 1. Verschillende niveaus van bewijs voor levensstijlaanpassingen ter preventie van jicht

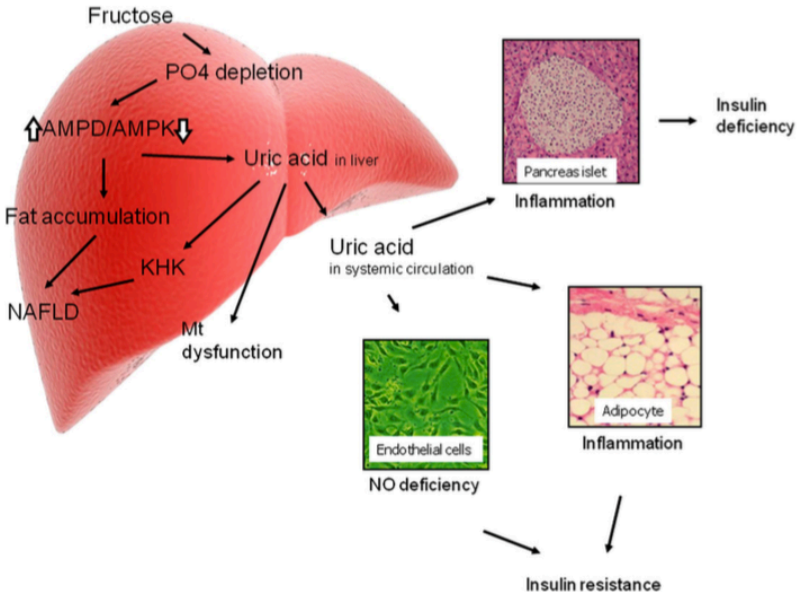
In de meeste richtlijnen wordt ook aandacht gevraagd voor de comorbiditeiten en medicatie van patiënten met jicht. Sommige medicatie werkt urinezuurverlagend (losartan, statines) en andere verhogend (diuretica, calcineurineremmers) (1). Het starten van urinezuurverlagende medicatie is een beslissing die samen met de patiënt moet worden genomen, maar wordt aangeraden indien één van de volgende factoren aanwezig is: leeftijd lager dan 40 jaar, een uricemie-waarde groter dan 8mg/dl en/of de aanwezigheid van een comorbiditeit. In de praktijk zal dit vaak leiden tot het onmiddellijk starten van urinezuur verlagende medicatie. De meest recente richtlijn van het The European League Against Rheumatism (EULAR) spreekt zich niet uit over het ideale startmoment van urinezuurverlagende medicatie na een jichtaanval. Klassiek wordt het opstarten van urinezuurverlagende medicatie uitgesteld tot 2 weken na een jichtopstoot. Te snelle opstart van urinezuurverlagende medicatie zou een nieuwe jichtopstoot kunnen uitlokken. Dit is echter onvoldoende bewezen. Volgens de richtlijnen van de American College of Rheumatology (ACR) kan urinezuur verlagende medicatie onmiddellijk opgestart worden mits correct behandeling van de acute opstoot. Volgens de EULAR-richtlijnen wordt aanbevolen om de behandeling met colchicine gedurende 6 maanden preventief verder te zetten (1,7).

**Hypertensie**

Bij ratten kon Mazzali in 2001 door blokkering van uricase hyperuricemie én hypertensie uitlokken. De hypertensie verdween onder behandeling met urinezuurverlagende medicatie (8). Daniel Feig veronderstelde dat bij adolescenten met hyperuricemie door verhoging van de oxidatieve stress de bloeddruk kon verhogen. Succesvolle behandeling van de hypertensie met allopurinol bevestigde zijn hypothese (9). In 2011 stelde Grayson met een prospectieve cohortstudie vast dat hyperuricemie een risicofactor was in het ontstaan van hypertensie (10). Ondanks deze studies blijft de oorzakelijke associatie tussen hypertensie en hyperuricemie zwak. Feig raadt in een artikel uit 2012 af om patiënten met prehypertensie te behandelen met allopurinol, omdat voorlopig het mogelijk voordeel niet opweegt tegen het risico op allopurinol hypersensiviteit. Bovendien zou bij volwassenen het intrarenaal effect van langdurige hyperuricemie niet meer omkeerbaar zijn door het gebruik van urinezuurverlagende medicatie (11).

**insulineresistentie**

In 2009 vond Kodoma via een meta-analyse van 11 cohortstudies dat hyperuricemie een onafhankelijke voorspeller is van het ontstaan van diabetes mellitus (DM) type 2 (12). Een oorzakelijk verband tussen insuline resistentie en deficiëntie zou verklaard kunnen worden door de oxidatieve stress veroorzaakt door urinezuur(13) (figuur 1).




*Figuur 1: het hypothetisch effect van fructose inname met toename van uricemie en ontstaan van DM type 2. Johnson et al. 2014*

Een secundaire stijging van hyperuricemie bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 wordt verklaard door het feit dat insuline zal zorgen voor een reabsorptie van urinezuur in de proximale tubulus. Bij toenemende glucosurie zal de uricemie afnemen. Het mechanisme hierachter is nog onbekend. De interactie tussen de transportkanalen van glucose en urinezuur wordt ook geïllustreerd door de

waarneming dat SGLT-inhibitoren leiden tot een afname van de uricemie door verminderde opname in de proximale tubulus (14). Momenteel is de kennis over de link tussen diabetes en hyperuricemie nog onduidelijk en zijn er nog geen praktische implicaties. Er wordt door Kushiyama wel gesuggereerd dat urinezuur in de toekomst mogelijk als risicomerker zou kunnen gebruikt worden voor het ontstaan van diabetes mellitus en eventuele complicaties te voorspellen, maar hiervoor is verder onderzoek nodig (15).

**Obesitas en leversteatose**

Het fructosemetabolisme kan de link tussen het metabool syndroom en hyperuricemie verklaren. Omzetting van fructose tot urinezuur veroorzaak oxidatieve stress (figuur 1). Dit leidt tot een gewichtstoename onafhankelijk van de calorische inname (13). Of fructose in vergelijking met andere suikers effectief het risico verhoogt op de ontwikkeling van het metabool syndroom staat in de literatuur nog sterk ter discussie (16).

Hyperuricemie is ook geassocieerd met niet-alcoholische leversteatose, onafhankelijke van het metabool syndroom (17). Een hoog-fructose dieet kon bij ratten leversteatose uitlokken. Een controlegroep ratten behandeld met allopurinol was beschermd(18). Deze bevindingen hebben nog geen therapeutische implicaties.

**Cardiovasculair risico**

Er kan niet worden aangetoond dat een hyperuricemie een onafhankelijke risicofactor is op cardiovasculaire ziekte en mortaliteit (19,20). Volgens een systematic review was hyperuricemie eerder een risico-indicator dan een risicofactor. Na correctie voor comorbiditeiten (confounders) was de verhoging van het cardiovasculair risico eerder beperkt tot onbestaand. (21). Een eenduidig antwoord blijft achterwege omdat net deze comorbiditeiten het bestuderen van de zuivere effecten van hyperuricemie zo moeilijk maakt. Er zijn studies die wel een effect aantonen en die dit argument gebruiken om te verklaren waarom dit effect niet consequent naar voren komt in alle studies. Zowel voor -als tegenstanders zijn het met elkaar eens dat er pas een eenduidig antwoord op de vraag kan worden gegeven wanneer er grote randomized controlled trials (RCT) uitgevoerd worden(22). In 2010 verscheen er al wel een RCT in de Lancet die aantoonde dat allopurinol succesvol kan gebruikt worden bij de behandeling van angina pectoris (23), maar deze heeft nog maar weinig opvolging gehad.

**Nierpathologie**

Hyperuricemie kan leiden tot urinezuursteenvorming, uraatnefropathie door intrarenale depositie van urinezuurkristallen en intrarenale vasoconstrictie met intrarenale ischemie. Omwille van de depositie van urinezuurkristallen worden

urinezuurstenen en uraatnefropathie worden als vormen van symptomatische hyperuricemie beschouwd. Uraatnefropathie is meestal chronisch maar kan zeldzaam een acuut gevolg zijn van tumor lysis syndroom. Chronische uraatnefropathie is meestal asymptomatisch en zou niet geassocieerd zijn met nierfunctie-achteruitgang (24).
Voor urinezuurstenen is een preventieve behandeling te overwegen. Wanneer urine-alkalinisatie en verhoging van het urinedebiet ontoereikend zijn, is bij hyperuricemie een behandeling met urinezuurverlagende medicatie aangewezen (25).
Door activatie van het renine-angiotensine-systeem kan hyperuricemie ook een effect hebben op het ontstaan (26) en progressie van nierfalen (27). Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 leidt behandeling met febuxostat tot een significant tragere achteruitgang van de nierfunctie in vergelijking met de placebogroep (27). Er zijn wel nog geen duidelijke richtlijnen over de uricemie- en eGFR waarden waarbij een behandeling moet gestart te worden.

**Asymptomatische hyperuricemie**

Moet asymptomatische hyperuricemie behandeld worden? Deze vraag is moeilijker te beantwoorden dan deze op het eerste gezicht lijkt. De moeilijkheid begint met de term 'asymptomatisch'. Deze staat in de literatuur meestal synoniem voor urinezuurkristalgerelateerde pathologie. Urinezuurkristallen leiden echter niet altijd tot symptomen zoals bij chronische uraatnefropathie (24). De oxidatieve stress, die niet gerelateerd is aan kristalvorming kan dan weer wel symptomen geven (bv. diabetes melitus). Voor het verdere verloop van deze tekst zullen we echter aannemen dat 'asymptomatisch' synoniem is met 'pathologie die niet geassocieerd is met uraatkristallen'.
De term 'hyperuricemie' zorgt voor nog meer problemen. De *cut-off* waarde van 7 mg/dl , waarbij uraatkristallen zullen neerslaan, is zinloos in een discussie waarbij men wil spreken over pathologieën die niet-kristalgerelateerd zijn. De traditionele *cut-off* waarde van 6mg/dl is afkomstig uit cohortstudies die in 1978 en 1987 werden uitgevoerd. Deze cohorten werden gedurende 11 en 15 jaar opgevolgd en er werd vastgesteld dat het risico op het ontwikkelen van jicht verviervoudigde vanaf de *cut-off* waarde 6mg/dl (28,29). Tegenwoordig raadt men een andere *cut-off* waarde aan naargelang het geslacht omdat oestrogeen een verlagend effect heeft op het urinezuurgehalte. Een andere mogelijkheid is om de *cut-off* waarde te definiëren als de gemiddelde waarde plus twee standaarddeviaties per laboratorium (7). Bij deze laatste definitie is het onduidelijk of de grens dan nog wel klinisch relevant zou zijn.
Tenslotte is de vraag ook wat men verstaat onder 'behandelen'. Sommige auteurs zien hyperuricemie als een middel om risicopatiënten op te sporen, waarbij extra aandacht kan gegeven worden aan het opsporen van comorbiditeiten en het aanpassen van levensstijl (21,30), terwijl andere auteurs al oproepen om medicamenteus te behandelen (31). Tenslotte moet men in alle studies ook duidelijk

definiëren welke pathologie ze willen voorkomen door te behandelen. Zoals eerdere paragrafen aantonen is ook dit zeer uitgebreid.
De complexiteit van deze vraag en de heterogeniteit van de studies zorgen ervoor dat er nog geen duidelijk antwoord is op de vraag of asymptomatische hyperuricemie moet worden behandeld (31,32).

## Referenties


1. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2012;64:1431-4446.

2. NICE-guideline. Gout. 2015 April, online (enkel beschikbaar in UK).

3. Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, Gorter KJ, Van der Pas P, Van der Paardt M†, Woutersen-Koch. NHG-Standaard Artritis(Eerste versie).H. Huisarts Wet 2009;52(9):439-53

4. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki R. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology 2007 Mei; 46:1372-1374.

5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29–42.

6. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):177–82.

7. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006 Mar 28;65(10):1301–11.

8. Mazzali M, Hughes J,Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001 Nov; 38(5):1101-6.

9. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. JAMA. 2008 Aug 27;300(8):924.

10. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis: Risk of Incident Hypertension Associated With Hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2011 Jan;63(1):102–10.

11. Soletsky B, Feig DI. Uric Acid Reduction Rectifies Prehypertension in Obese Adolescents. Hypertension. 2012 Nov 1;60(5):1148–56.

12. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2009 Sep 1;32(9):1737–42.

13. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. Diabetes. 2013 Oct 1;62(10):3307–15.

14. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria: URICOSURIC EFFECT OF SGLT2 INHIBITOR. Biopharm Drug Dispos. 2014 Oct;35(7):391–404.

15. Kushiyama A. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. World J Diabetes. 2014;5(6):787.

16. Angelopoulos T, Lowndes J, Sinnett S, Rippe J. Fructose Containing Sugars at Normal Levels of Consumption Do Not Effect Adversely Components of the Metabolic Syndrome and Risk Factors for Cardiovascular Disease. Nutrients. 2016 Mar 23;8(4):179.

17. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. Metabolism. 2013 Mar;62(3):392–9.

18. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver. Johannsen D, editor. PLoS ONE. 2012 Oct 24;7(10):e47948.

19. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serumurate and the risk of major coronary heart disease events. Heart. 1997 Nov;78:147-153.

20. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: framingham heart study. Ann Intern Med. 1999 Jul; 131(1):7-13

21. van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. J Rheumatol. 2014;92:9–14.

22. Martínez-Quintana E, Tugores A, Rodríguez-González F. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. J Thorac Dis. 2016 Nov;8(11):E1462–6.

23. effect of high-dose allopurinol on exercise in patiënts with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial.

24. Nickeleit V, Mihatsch MJ. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease–review of a non-disease. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(9):1832–8.

25. Becker G. Uric acid stones. Nephrology. 2007 Feb;12(s1):S21–5.

26. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrol. 2014;15(1):122.

27. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):945–50.

28. Brauer GW, Prior IAM. A prospective study of gout in New Zealand Maoris. Ann. Rheum. Dis. 1978 Jan; 37, 466-472

29. Campion E. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study.

30. Nejatinamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jan 9];14(1). Available from: http://www.jdmdonline.com/content/14/1/70

31. Levy G, Cheetham TC. Is It Time to Start Treating Asymptomatic Hyperuricemia? Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):933–5.

32. Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review. J Rheumatol. 2014;92:70–4.

## 8.2 Goedkeuring ethische commissie

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "hyperuricemie -meer dan jicht?-" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "hyperuricemie -meer dan jicht?-" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

## 8.3. Registratieblad artsen

# Aanvraag urinezuur

*Algemeen*

Naam: Geslacht: Leeftijd:

*Motivatie*

- Klinische diagnose van jichtarthritis
- Tophi
- Opvolging van urinezuur verlagende medicatie (opstart om de 4 weken, nadien om het halfjaar)

Reden van oorspronkelijke start:

- Chronische nierinsufficiëntie: Klasse 3-4-5 (eGFR < 60 ml/min)
- Urinezuurstenen (cfr steenanalyse)
- Evaluatie van potentiëel hyperuricemie-inducerende medicatie nl. : diuretica
- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Alcohol-gebruik (relatieve indicatie)
- Metabool syndroom (relatieve indicatie)
- Opvolging asymptomatische hyperuricemie (relatieve indicatie
- andere reden:

*Plan indien vaststellen van hyperuricemie*

➔ *Symptomatische hyperuricemie*

- Diagnose stellen van jicht of urinezuurstenen
- Bespreken levensstijlaanpassingen (beperking gebruik van alcohol (vooral bier), soft drinks, vlees en vooral orgaanvlees , vis zoals sardines, garnalen, haring, makreel, tonijn, …)
- Start urinezuurverlagende medicatie: Allopurinol –> Febuxostat (als met allopurinol nog steeds uricemie > 6 mg/dl)
- Switch chronische medicatie: vermijden van diuretica?, als RAAS-blokkade voorkeur voor Losartan
- In geval van urolithiase hydratatie stimuleren (tot urinedebiet > 2 l/dag) en urine alkalinizeren (urine pH > 6,5) door kaliumcitraat of natriumbicarbonaat per os (dipstick controle)
- Andere:

➔ *Asymptomatische hyperuricemie*

- Zeker als CKD (eGFR < 60ml/min) , dan bespreking van levensstijlaanpassingen en aanpassing medicatie
- Andere:

### 8.4 Informatieblad voor patiënt

## Wat is urinezuur?

Urinezuur is een afbraakproduct van purine dat via de urine wordt afgescheiden. Soms is de inname van purinerijke voeding te hoog waardoor de hoeveelheid urinezuur in het bloed stijgt. Indien de uitscheiding door de nieren belemmerd wordt kan de hoeveelheid in het bloed ook stijgen. Meestal hebben personen met een verhoogde concentratie urinezuur in het bloed geen klachten, maar soms kan dit aanleiding geven tot gewrichtsontstekingen (jicht) of nierstenen. Er is ook groeiend bewijs dat personen zonder klachten een groter risico lopen op allerlei aandoeningen (achteruitgang van nierfunctie, groter risico op aandoeningen van hart en bloedvaten, suikerziekte,..). Indien er klachten zijn moet dit worden aangepakt met medicatie, maar er zijn ook tal van maatregelen die iedereen met een teveel aan urinezuur kan nemen.

## Wat te doen om urinezuur te verlagen?

- Vermijd orgaanvlees
- Beperk alcoholconsumptie (wijn, bier, maar ook alcoholvrij bier)
- Beperk eten van vlees en zeevruchten
- Eet best vetarme zuivelproducten
- Neem eventueel extra vitamine C in
- Beperk voedsel met fructose (bv. suikerrijke frisdranken, fruitsap,..)
- Voldoende consumptie van groenten
- Voldoende drinken
- Sporten
- Gewichtsverlies bij overgewicht (BMI < 25)

## 8.5. Indicaties voor urinezuurbepaling na literatuurstudie

| indicatie | evidence | Type hyperuricemie | aanpak |
|---|---|---|---|
| **Klinisch vermoeden van jicht/tophi** | hoog | Symptomatische hyperuricemie | • Overweeg opstarten met ULT<br>• Screenen comorbiditeiten<br>• Aanpassing medicatie<br>• Bespreken levensstijlaanpassingen |
| **Opvolging gebruik urinezuur verlagende medicatie** | hoog | Symptomatische hyperuricemie | • Indien doel(<6mg/dl) niet bereikt, dient ULT aangepast te worden, dosis verhogen of omschakelen van allopurinol naar febuxostat |
| **Urinezuur lithiase** | matig | Symptomatische hyperuricemie | • Alkalinisatie van urine (pH >6,5)<br>• Verhogen urinedebiet (> 2L/dag)<br>• Aanpassen medicatie en levensstijl<br>• Opstarten ULT overwegen |
| **Chronische nierinsufficiëntie(eGFR <60ml/min)** | matig/beperkt | Asymptomatische hyperuricemie | • Levensstijlaanpassing en medicatie aanpassen |
| **Evaluatie van hyperuricemie-inducerende medicatie** | Matig/beperkt | Asymptomatische hyperuricemie | • Levensstijlaanpassing en medicatie |
| **Radio -en chemotherapie** | Hoog (maar zeldzaam) | Kan leiden tot acute nefropathie | • doorverwijzen |
| **Overmatig alcoholgebruik** | beperkt | Asymptomatische hyperuricemie | • levensstijlaanpassing en medicatie |
| **Metabool syndroom** | beperkt | Asymptomatisch hyperuricemie | • levensstijlaanpassing en medicatie |
| **Opvolging asymptomatisch hyperuricemie** | beperkt | Asymptomatische hyperuricemie | • levensstijlaanpassing en medicatie |

### 8.6. Oriënterend vooronderzoek

## Inleiding

De keuze voor dit onderwerp is ontstaan naar aanleiding van een casus uit de praktijk. Urinezuur was een laboratoriumwaarde die voor mij enkel gelinkt was met jichtproblematiek. Toch werd in de praktijk waar ik als HAIO werkte deze waarde regelmatig bepaald bij bloedanalyses bij patiënten die nooit eerder een jichtaanval gehad hebben. Het nut hiervan was me niet onmiddelijk duidelijk . Bij 1 patiënt werd een uitgesproken asymptomatische hyperuricemie vastgesteld. De vraag van de patient die hierop volgde was vanzelfsprekend, maar het antwoord niet.

Een vluchtige lezing van de voorhanden richtlijnen gaf me geen duidelijk antwoord op de vragen die ik had. De rol van urinezuur wordt niet betwist bij pathologie gekenmerkt door het neerslaan van urinezuurkristallen zoals jicht, urinezuur nefropathie en nefrolithiase. De vraag blijft of een preventieve verlaging van urinezuur deze pathologieën zou voorkomen. Een andere reden waarom asymptomatisch hyperuricemie behandeld zou kunnen worden is de associatie tussen hyperuricemie en niet -kristalgemedieerde aandoeningen zoals hypertensie, chronisch nierfalen. Cardiovasculaire aandoeningen en insulineresistentie ziekte .

## Literatuurstudie

Er werden drie onderzoeks vragen geformuleerd:

1. *Wat is de aanpak van asymptomatische hyperuricemie?*
2. *Wat is de nazorg bij een jicht-aanval?*
3. *Hoe hoog moet urinezuur zijn vooraleer men spreekt van hyperuricemie?*

Via de watervalmethode werden antwoorden gezocht.

### *Quaternaire bronnen*

Over asymptomatische hyperuricemie worden geen richtlijnen teruggevonden, maar omdat hyperuricemie vaak besproken wordt in context van jichtproblematiek werden verscheidene richtlijnen over jicht doorgenomen. De resultaten hiervan zijn terug te vinden in Tabel 1.

1. The European League Against Rheumatism (EULAR, 2006)

    1) Asymptomatische hyperuricemie wordt enkel vermeld als risicofactor voor de ontwikkeling van jicht.

2) Er wordt geen langdurige nabehandeling van jicht aangeraden. Levensstijlaanpassingen moeten met de patient besproken worden. Er is geen concrete indicaties voor het starten van urinezuurverlagende therapie.

3) Urinezuur is een risicofactor indien deze hoger is dan 6mg/dl. Dit ligt onder het theoretische saturatiepunt. Het gebruik van deze waarde volgt uit een 11-jarige follow upstudie.

2. British Society of Rheumatology (BSR, 2007)

1) Asymptomatische hyperuricemie wordt enkel vermeld als risicofactor voor het ontwikkelen van jicht.
2) Screenen voor comorbiditeiten; na één maand glucose, urinezuur en nierfunctie bepalen; diuretica stoppen indien mogelijk; urinezuurverlagende medicatie starten bij meer als twee jichtaanvallen per jaar of indien comorbiditeiten aanwezig zijn(therapie kan gestopt worden na 7 jaar)
3) Hyperuricemie wordt niet gedefinieerd, maar indien urinezuurverlagende medicatie gestart wordt dient een urinezuurconcentratie lager dan 5mg/dl nagestreefd te worden.

3. Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG, 2009)

1) Asymptomatische hyperuricemie wordt enkel vermeld als risicofactor voor de ontwikkeling van jicht; Prevalentie van hyperuricemie is 5-8%; positief voorspellende waarde voor het ontwikkelingen van jicht is 19%; hyperuricemie dient enkel gebruikt te worden als positief argument bij diagnosestelling van jicht of voor de opvolging van ULT, er dient geen maand gewacht te worden voor het bepalen van urinezuur na een jichtaanval
2) Evaluatie van cardiovasculair risico; levensstijladviezen zijn niet aangewezen; starten met urinezuurverlagende medicatie indien meer dan 2 jichtaanvallen per jaar of jichttophi.
3) Referentiewaarden waarbij men spreekt van hyperuricemie dienen bepaald te worden door het laboratorium dat deze testen uitvoert.

4. American College of Rheumatologie (ACR, 2012)

1) expliciete vermelding dat farmacologische behandeling van asymptomatische hyperuricemie niet behandeld wordt in deze richtlijn omwille van het gebrek aan gerandomiseerde prospectieve studies.
2) Levensstijlaanpassingen moeten besproken worden; niet-essentiële urinezuurverhogende medicatie stoppen comorbiditeiten checklist overlopen; urine-analyse bij patiënten jonger dan 25 jaar met hyperuricemie of urinestenen; urinezuurverlagende medicatie wordt

gestart in 4 situaties: 2 of meer aanvallen per jaar, aanwezigheid van tophi, stadium 2 chronische nierinsufficiëntie of urolithiase.

3) Er wordt gesproken van hyperuricemie bij urinezuurconcentraties van 6,8-7mg/dl. Het therapeutisch doelwit van urinezuurverlagende medicatie is minstens 6mg/dl, maar bij voorkeur 5 mg/dl.

5. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2015)

   1) Asymptomatische hyperuricemie wordt enkel vermeld als risicofactor voor de ontwikkeling van jicht.
   2) Levensstijlaanpassingen moeten besproken worden; vit C ter preventie; urinezuurverlagende medicatie kan al gestart worden na één aanval bij slechte nierfunctie of zeer hoge urinezuurconcentraties. Na enkele jaren goede controle kan urinezuurverlagende medicatie eventueel gestopt worden.
   3) Men spreekt van hyperuricemie bij een concentratie hoger dan 6 mg/dl

## *Tertiaire bronnen*

1. **BMJ clinical evidence** => geen antwoord te vinden op de vragen
2. **MINERVA**
   Een antwoord op de vraag of asymptomatische hyperuricemie moet behandeld worden kan niet worden teruggevonden. Wel stijgt het percentage van correcte klinische diagnoses door het gebruik van een predictieregel. In deze predictieregel wordt er gebruikt gemaakt urinezuur, en wordt de diagnose van jicht waarschijnlijker indien het urinezuur zich boven 5,88mg/dl bevindt.

## *Secundaire bronnen (systematic reviews)*

Er wordt via pubmed een systematic review teruggevonden van Vinik *et al.* Deze systematic review ging na of het behandelen van asymptomatische hyperuricemie aandoeningen zoals jichtartitis, nierziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen kan voorkomen. Hun besluit is dat hierover zeer weinig informatie beschikbaar is, maar dat er op het moment van publicatie (2014) te weinig bewijs is dat het medicamenteus verlagen van urinezuur preventief zou werken.
Er werd echter op gewezen dat er slechts enkele artikels werden weerhouden die de invloed op de nierfunctie bekeken en dat deze slechts een beperkte follow-up van een jaar hadden. Voor de preventie van cardiovasculaire events of jichtartritis werden geen artikels weerhouden. Andere systematic reviews uit 2014 die de weerslag van hyperuricemie op nierfunctie (Li et al & Bose et al.) bekijken, komen tot dezelfde conclusie: er zijn veel observationele studies die

een duidelijk positief effect aantonen van het verlagen van urinezuur op nierfunctie, maar indien men enkel kwaliteitsvolle RCT's weerhoudt in de analyse dan zijn deze studies te beperkt.
Een screening van de Cochrane library met de term "hyperuricemia" leverde geen resultaten op.

### Primaire bronnen (artikels gepubliceerd na systematic reviews)

Een artikel uit 2015 van Nejatinamini *et al*. toonde aan dat hyperuricemie deel uitmaakt van het metabool syndroom en dat per stijging van 1mg/dl van het urinezuur verdubbelde de kans op het metabool syndroom. Een ander artikel uit 2015 van Dipankar *et al*. toonde aan in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek dat een behandeling met Febuxostat de achteruitgang van de eGFR vertraagde. Er wordt ook geopperd dat de behandeling van hyperuricemie een gunstige invloed op hypertensie kan hebben op pre-hypertensieve adolescenten. Er wordt hier uit niet geconcludeerd dat deze groep behandeld moet worden, maar wel dat hyperuricemie een oorzakelijk rol speelt bij het ontstaan van hypertensie (Soletsky et al; 2012). Er is discussie of allopurinol cardiovasculair beschermend werkt. Enkele studies (Kok et al. 2014 en Grimaldi Bensouda et al. 2015) lijken dit te suggereren, maar er is voorlopig onvoldoende bewijs dat dit gebeurt omwille van het urinezuurverlagend effect van deze medicatie. Een ander recent onderzoek van Dai *et al.* toonde een verband aan tussen linkerventrikelhypertrofie, hartfalen en drietakslijden, zelfs wanneer er gecorrigeerd werd voor andere risicofactoren. Deze studie toont echter ook een verhoogd risico voor ischemische cardiomyopathie bij normo-uricemie die elders in het artikel niet besproken wordt.

## Bespreking

1. *<u>Wat is de aanpak van asymptomatische hyperuricemie?</u>*

In de besproken richtlijnen wordt de behandeling van asymptomatische hyperuricemie niet vermeld . Als we systematische reviews gaan lezen wordt het duidelijk waarom. Er is onvoldoende bewijs dat de mogelijke voordelen van het behandelen van asymptomische hyperuricemie opwegen tegen de mogelijke nadelen van urinezuurverlagende medicatie. De vraag blijft echter of urinezuur moet bepaald worden bij asymptomatische patiënten. Het vinden van asymptomatische hyperuricemie zou een aanleiding kunnen zijn voor bespreken van eenvoudige maatregelen die urinezuurconcentratie kunnen verlagen. (zie tabel 1)
De rol van urinezuur in niet-kristal-gemediëerde pathologie is ook onduidelijk, maar hyperuricemie lijkt sterk geassocieerd met het metabool syndroom, waardoor de vraag kan gesteld worden of urinezuur kan bepaald worden voor het identificeren van hoog-risico patiënten.
De relatie van nefropathie en hyperuricemie is ook ingewikkeld, omdat elke vorm van nierfunctie-achteruitgang gepaard gaat met een verhoging van de

urinezuurconcentratie in het serum. Zeldzaam kan bij hoge urinezuurconcentraties urinezuur de oorzaak zijn van deze achteruitgang ipv het gevolg. Dit wordt herkend door urinezuurconcentraties waarbij de creatinineconcentratie relatief te weinig is toegenomen.
Er zijn ook enkele zeldzame behandelbare aandoeningen geassocieerd met hyperuricemie zoals myeloproliferatieve aandoeningen, psoriasis, vit B12 deficiëntie, pre-eclampsie en loodtoxiciteit.

2. *Wat is de nazorg bij een jichtaanval?*

Het antwoord op deze vraag werd in de meeste richtlijnen uitvoerig besproken. Zo lijkt de consensus dat urinezuurverlagende medicatie gestart kan worden indien er meer als 2 jichtaanvallen per jaar zijn of bij de aanwezigheid van jichttophi. Diuretica, ACE-inhibitoren en angiotensine II receptoren (behalve losartan) dienen vermeden te worden. Bij een jichtaanval is een screening van comorbiditeiten ook aangewezen. Er lijkt echter onenigheid op een aantalvlakken:

- De NHG-richtlijn is de enige richtlijn die er niet voor pleit om advies te geven over alcoholgebruik, purinerijke voedingsmiddelen en koolzuurhoudende frisdranken.
- De Britse richtlijnen zijn de enige die melden dat urinezuurverlagende medicatie na enkele jaren goede controle gestopt kan worden.
- De ACR-richtlijn geeft ook aanbevelingen om na een jichtaanval meteen te starten met urinezuurverlagende medicatie indien er nefrolithiase aanwezig is of stadium 2 chronische nierinsufficiëntie
- De streefwaarde voor de urinezuurconcentratie bij urinezuurverlagende medicatie is variabel, maar men kan besluiten dat deze minstens lager 6mg/dl moet zijn, en indien mogelijk <5mg/dl.

3. *Hoe hoog moeten urinezuurconcentraties zijn vooraleer men spreekt van hyperuricemie?*

Literatuuronderzoek toonde aan dat er geen algemeen aanvaarde definitie is voor 'hyperuricemie'. De eenvoudigste benadering, maar niet noodzakelijke de meest klinisch revelante, is wanneer men de grens neemt waarbij urinezuur een concentratie van 7mg/dl overschrijdt. Dit is het punt waarbij urinezuur neerslaat in kristallen bepaald door een enzymatische methode in laboratoriumomstandigheden.
In klinische praktijk is deze definitie zeker niet absoluut. Er zijn patiënten met een urinezuurconcentratie hoger dan deze fysicochemische grens, zonder pathologie geassociëerd met urinezuurkristallen. Omgekeerd is er ook de vraag of alle effecten van hoge urinezuurconcentratie geassociëerd zijn met het neerslaan van urinezuurkristallen.
Een grens 6mg/dl komt in de richtlijnen ook ter sprake, omdat deze klinisch relevanter zou zijn. Een urinezuur van concentratie van <6mg/dl is dan ook de minimumstreefwaarde bij het opstarten van urinezuurverlagende medicatie.

Deze grens heeft echter weinig inherente betekenis, maar kan gezien worden als een consensuswaarde, die in veel studies als *cut off*-waarde gebruikt werd.
De realiteit is vaak complexer omdat er op populatieniveau vaak regionale verschillen zijn van gemiddelde urinezuurconcentraties. Urinezuurconcentraties zijn ook afhankelijk van leeftijd en geslacht (de hogere oestrogeen-spiegel is verantwoordelijk voor een verminderde tubulaire reabsorptie van urinezuur) . Omwille van al deze factoren wordt in de NHG-richtlijnen aangeraden om te werken met de referentiewaarden die bezorgd worden door het klinisch laborarium.
We kunnen dus besluiten dat screening naar asymptomatische hyperuricemie, al voor de start een moeilijke opdracht wordt omwille van het ontbreken van een duidelijke algemene grens.

## 8.7 Protocol

Achtergrond

Er wordt geopperd in recente artikels en door medische vertegenwoordigers dat asymptomatisch hyperuricemie (= hyperuricemie zonder jichtpathologie) ook behandeld zou moeten worden. Er worden hiervoor verscheidene redenen aangehaald zoals een groter risico op arteriële hypertensie, chronisch nierfalen, cardiovasculair lijden en insulineresistentie, maar ook een hoger risico op het ontwikkelen van urinezuurkristalpathologie (jicht, urinezuurnefropathie en nefrolithiase. Een uitgebreid onderzoek in de literatuur toonde aan dat er voor deze beweringen nog niet voldoende bewijs is. Het is voorlopig dan ook af te raden om asymptomatische hyperuricemie medicamenteus te behandelen. Dit betekent dat de huisarts bij het aantreffen van asymptomatische hyperuricemie niet veel meer kan doen dan de gekende hygiënische maatregelen bespreken. Het effect van deze maatregelen op het urinezuurgehalte is echter omstreden (cfr. NHG-standaard). Een uitgebreid onderzoek over de rol van urinezuur in de huisartsenpraktijk moet een profiel geven van de patiënt waarbij de bepaling van urinezuur te verantwoorden valt. Nadien kunnen we dit profiel gebruiken om het aantal aanvragen van urinezuur binnen onze praktijk te optimaliseren.

Vraagstelling

Kunnen we via een literatuurstudie een patiëntenprofiel opstellen waarbij het aanvragen van urinezuur aangewezen is? Kunnen we het aantal nodeloze urinezuuraanvragen verminderen door dit patiëntenprofiel toe te passen in onze praktijk?

Methodologie

1) Via een literatuurstudie wordt er een patiëntenprofiel opgesteld waarbij de aanvraag van urinezuur zinvol geacht wordt.
2) Er worden via het elektronisch medisch dossier statistische gegevens van patiënten verzameld bij wie er gedurende de voorbije 6 maanden een urinezuurbepaling gebeurde.
3) Er gebeurt een interventie waarbij met de collega's besproken wordt bij welk patiëntenprofiel een urinezuurbepaling zinvol is.
4) Na zes maanden worden opnieuw statistische gegevens verzameld over het aantal urinezuuraanvragen en de patiënten bij wie dit gebeurde.

Referenties


- Khanna *et al.* 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of Gout. Part 1:Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperurcicemia. ACR 2012;64:1431-1446
- Li *et al.* Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC nephrology, 2014; 15:122
- NICE-guidelines: preventing gout, 2015
- Janssens *et al.* NHG-standaard artritis. Huisarts Wet 2009; 52:92 439-453
- Cardiovascular Risk Factors and Comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature.. Journal of Rheumatology 2014:9-14
- Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events. Journal of Rheumatology 2014 92:70-74