

Jicht 2018

Docentenhandleiding



CHANGE GOUT® JichtinZicht

Nascholing voor huisartsen

Ontwikkeld door:

Dr. Tim L Jansen & dr. Matthijs Janssen, reumatologen
Kees Vos, huisarts



Dit is een uitgave van iDoctor B.V.



Leerdoelen

Begrijpen hoe de patiënt jicht ervaart;

Inzicht krijgen in de mogelijke therapeutische stappen;

Inzicht krijgen hoe men tot een waarschijnlijkheids- en zekere diagnose te komen;

Op de hoogte zijn van een verhoogd cardiovasculair risico.



Pre- en Post toets

Maak een keuze van 5 vragen. De selectie kunt u zowel als Pre- en Post toets inzetten.

1. Van welke component ontstaat bij jicht een stapeling?

- A. Urinezuur**
- B. Extracellulaire matrix
- C. Proteoglycanen
- D. Hyaluronanen

Feedback

Jicht betreft een urinezuurstapeling in de vorm van natriumraatzout naaldjes. Daarop kan het meest basale deel van het immuunapparaat, het zogenaamde inflammasoom, heftig reageren en waarschijnlijk ook in een sluimerende activiteit raken. Sommige patiënten reageren heftiger dan anderen op de kristalneerslagen.

2. Is de prevalentie van jicht in de westerse wereld gedurende de afgelopen vijftien jaar tijd toegenomen, stabiel gebleven of afgenomen?

- A. Toegenomen**
- B. Stabiel gebleven
- C. Afgenomen

Feedback

Jicht komt steeds meer voor in de westerse bevolking. Dit is mede het gevolg van de veroudering en comorbiditeiten/polyfarmacie. Jicht komt vaker voor dan reumatoïde artritis, maar minder vaak dan de alledaagse artrose, wat we uiteindelijk allemaal krijgen.

3. In welk land en specifiek bij welke bevolkingsgroep is de prevalentie van jicht het hoogste?

- A. Franse wijnboeren
- B. Vrouwen in Engeland
- C. Afro-Amerikanen
- D. Maori-mannen in Nieuw Zeeland**

Feedback

In Europa schommelt de prevalentie van 0,9 in Frankrijk tot 1,4% in Engeland. In de Verenigde Staten is de prevalentie 3,9%. Bij de Maori's in Nieuw Zeeland komt het nog het meeste voor: de helft van de mannen krijgt het daar.

4. Welk deel van het uraat wordt uitgescheiden?

- A. 10%**
- B. 40%
- C. 70%
- D. 90%

Feedback

Uraat wordt voor 100% met de voorurine uitgescheiden in de glomerulus, maar daarna vindt in de tubuli actief transport plaats, zodat meestal 90% weer wordt geresorbeerd in de tubuli. Uiteindelijk wordt slechts 10% van het uraat uitgescheiden.

5. Wat is de meest voorkomende locatie voor heftige jicht artritis?

- A. Knie
- B. Enkel
- C. Grote teen**
- D. Duim

Feedback

Na een eerste aanval krijgen velen binnen het jaar een tweede. Een heftige jicht artritis treedt nogal eens in de grote teen, maar ook wel in enkel/knie op.

6. Wat is een veelvoorkomende locatie voor jicht-tophi?

- A. Knie**
- B. Enkel
- C. Grote teen
- D. Duim

Feedback

Veelvoorkomende locaties voor jicht-tophi zijn: helix van het oor, bursa van olecranon, ulna, pols, vingers, knieën en achillespees.

7. Wat is niet een veelvoorkomende comorbiditeit bij jicht?

- A. Hypertensie
- B. Colitis ulcerosa**
- C. Nierfunctiestoornissen
- D. Diabetes mellitus

Feedback

Patiënten met jicht hebben een grotere kans op hoge bloeddruk, nierfunctiestoornissen, overgewicht, diabetes, nierstenen en hartinfarct/hartfalen en CVA in vergelijking met de algemene bevolking.

8. Hoe lang duurt een jichtaanval over het algemeen?

- A. 2-3 dagen
- B. 1-3 weken**
- C. 5-8 weken
- D. 3-4 maanden

Feedback

Voorlichting van patiënten is essentieel. Daarbij moet de patiënt geïnformeerd worden dat een jichtaanval over het algemeen 1-3 weken duurt, waarna volledig herstel optreedt

9. Welke xanthine-oxidaseremmer wordt het meest gebruikt bij de behandeling van jicht?

- A. Allopurinol**
- B. Febuxostat
- C. Probenecid
- D. Sulfinpyrazon

Feedback

De xanthine-oxidaseremmer allopurinol is sinds 1963 beschikbaar. Later kwam febuxostat op de markt. Allopurinol wordt wereldwijd het meeste gebruikt (95%) vanwege langste ervaring, eenmaaldaagse dosering in de meeste patiënten en lage kosten. Probenecid, sulfinpyrazon en benzbromaron zijn uricosurica, die eveneens gebruikt worden voor de behandeling van jicht.



Overzicht toetsvragen fysieke nascholing jicht

Toetsvraag 1

Welke ziekte is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis in de wereld?

- A. Ankyloserende spondylitis (spondylartritis)
- B. Artritis psoriatica
- C. Jicht**
- D. Reumatoïde artritis

Toetsvraag 2

Welke van de volgende moleculen zijn bij de mens een bron van urinezuur productie?

- A. Amino-zuren
- B. Purinebasen**
- C. Pyrimidinebasen
- D. Glycogeen
- E. Vrije vetzuren

Toetsvraag 3

Wat is de meest voorkomende oorzaak van hyperurikemie bij patiënten met jicht?

- A. Overproductie van urinezuur
- B. Verminderde excretie van urinezuur vanuit maag-darmstelsel
- C. Verminderde excretie van urinezuur via de nieren**
- D. Voeding-gerelateerd

Toetsvraag 4

Welk voedingsmiddel leidt niet tot een verhoging van de serum urinezuurspiegel?

- A. Rundvlees
- B. Zeevruchten
- C. Frisdrank
- D. Bier
- E. Dieetproducten met 'laag vetgehalte'**

Toetsvraag 5

Wat is het doel van de behandeling van jicht wanneer het gestart wordt met urinezuurverlagende therapie?

- A. Geen nieuwe aanvallen
- B. Tophi oplossen
- C. Serum urinezuur <0.350 m/mol**
- D. Bereiken van juiste dosering van het geneesmiddel

Toetsvraag 6

Ernstige jicht met herhaalde aanvallen en tophi is geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven dan reumatoïde artritis

- A. Waar**
- B. Niet waar

Toetsvraag 7

Een patiënt met jicht heeft gewoonlijk meer dan 1 comorbiditeit

- A. Waar
- B. Niet waar

Toetsvraag 8

Röntgenonderzoek, echografie, MRI, CT-scan en dual energy CT (DECT) kunnen gebruikt worden voor de diagnostiek van jicht. Sommige van deze technieken kunnen neerslagen van uraatkristallen zichtbaar maken in de gewrichten.

- A. Waar
- B. Niet waar

Toetsvraag 9

Serum urinezuurspiegels kunnen worden gebruikt om de diagnose jichtaanval te stellen.

- A. Waar
- B. Niet waar

Toetsvraag 10

Wat zijn de voordelen van urinezuurverlagende therapie?

- A. Oplossen van uraatkristallen
- B. Voorkomt vorming van nieuwe uraatkristallen
- C. Voorkomt recidieven
- D. Vermindert de afmeting van tophi
- E. Alle bovenstaande antwoorden zijn correct

Toetsvraag 11

Wat is het primaire werkingsmechanisme van uricosurica?

- A. Remmen van de urinezuur productie
- B. Verhogen van de renale filtratie van urinezuur
- C. Verhogen van de renale uitscheiding van urinezuur
- D. Verminderen van de reabsorptie van urinezuur
- E. Alle bovenstaande antwoorden

Toetsvraag 12

Wat is het doel van profylaxe?

- A. Voorkomen van recidief aanvallen
- B. Voorkomen van jichtaanvallen tijdens opstarten van urinezuurverlagende therapie
- C. Behandelen van de symptomen tijdens de jichtaanval



Jicht 2017

Nascholing voor huisartsen

Ontwikkeld door:
Dr. Tim L. Jansen & dr. Matthijs Janssen, reumatologen
Kees Vos, huisarts

 CHANGE GOUT™



NA/CHGO/17/09/0013

Slide 1

De epidemiologie en pathogenese van jicht

Slide 2

Test uw kennis

- > Welke ziekte is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis in de wereld?
 - > Ankyloserende spondylitis (spondylartritis)
 - > Artritis psoriatica
 - > Jicht
 - > Reumatoïde artritis

Slide 3

Test uw kennis

- > Welke ziekte is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis in de wereld?
 - > Ankyloserende spondylitis (spondylartritis)
 - > Artritis psoriatica
 - > Jicht
 - > Reumatoïde artritis

Slide 4

Geschiedenis

Jichtartritis
60% basis grote teen MTP1=podagra

1674 Keizer Karel
1751 Rubens
1883 Kant
1888 Erasmus

Slide 5

Prevalentie van jicht

De prevalentie van jicht varieert in de wereld ¹⁻⁷

USA 3.3%
Mexico 0.3%
Europe 0.9-1.4%
China 0.0-0.7%
Australia 1.7%
New Zealand 2.7%

¹Data from Germany, UK and Italy; ²Prevalence for Taiwan was included in this study but is considered an outlier (11.7%); 1. Zhu Y, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3136-41. 2. Arnermark L, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:960-6. 3. Tolino O, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:694-700. 4. Zeng QY, et al. Arthritis Res Ther 2008;10:R17. 5. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Clin Exp Rheumatol 2002;20:617-24. 6. Robinson P, et al. Intern Med 2012;42:997-1007. 7. Wondol D, et al. Rheumatology 2012;51:951-4.

Slide 6

Jicht in 15 jaar tijd

Tijdsamenhangende prevalentie van jicht in 15 jaar tijd

Tijdsamenhangende incidentie van jicht in 15 jaar tijd

Slide 7

Test uw kennis

> Welke van de volgende moleculen zijn bij de mens een bron van urinezuur productie?

- > Aminozuren
- > Purine basen
- > Pyrimidine basen
- > Glycogeen
- > Vrije vetzuren

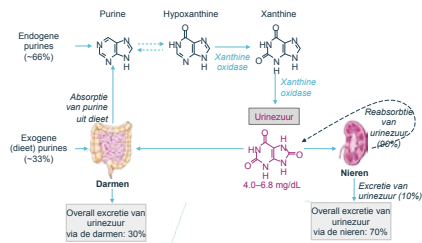
Slide 8

Test uw kennis

- > Welke van de volgende moleculen zijn bij de mens een bron van urinezuur productie?
 - > Aminozuren
 - > Purine basen
 - > Pyrimidine basen
 - > Glycogeen
 - > Vrije vetzuren

Slide 9

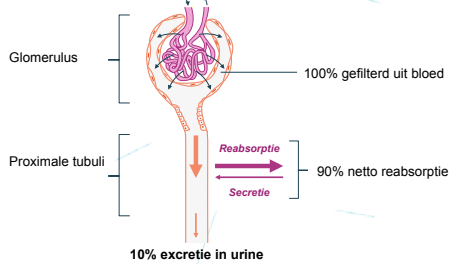
Urinezuurproductie en excretie: overzicht



Kearan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Terribilli R, Edwards NL, Chapter 1. In: Terribilli R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013. Fam AG. J Rheumatol 2002; 29:1520-1522. Rock KL, et al. Nat Rev Rheumatol 2013; 9:126-33.

Slide 10

Renale excretie van urinezuur



Kearan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Terribilli R, Edwards NL, Chapter 1. In: Terribilli R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.

Slide 11

Test uw kennis

- > Wat is de meest voorkomende oorzaak van hyperurikemie bij jichtpatiënten?
 - > Overproductie van urinezuur
 - > Verminderde excretie van urinezuur vanuit maag-darmstelsel
 - > Verminderde excretie van urinezuur via de nieren
 - > Voedingsgerelateerd

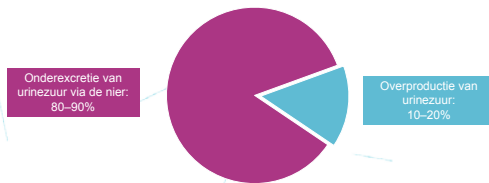
Slide 12

Test uw kennis

- > Wat is de meest voorkomende oorzaak van hyperurikemie bij jichtpatiënten?
 - > Overproductie van urinezuur
 - > Verminderde excretie van urinezuur vanuit maagdarmsstelsel
 - > **Verminderde excretie van urinezuur via de nieren**
 - > Voedingsgerelateerd

Slide 13

Onderexcretie van urinezuur via de nier is de belangrijkste oorzaak van hyperurikemie



Burns CM, Wothman RL. Chapter 95. In: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Seegmiller JE, et al. J Clin Invest 1961;40:1304-14. Baisi GR, Seegmiller JE. N Engl J Med 1979;300:1459-66. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Durant Professional Communications, Inc. 2013.

Slide 14

Test uw kennis

- > Alle van onderstaande voedingsmiddelen verhogen het serum urinezuur BEHALVE:
 - > Rundvlees
 - > Zeevruchten
 - > Frisdrank
 - > Bier
 - > **Dieetproducten met 'laag vet gehalte'**

Slide 15

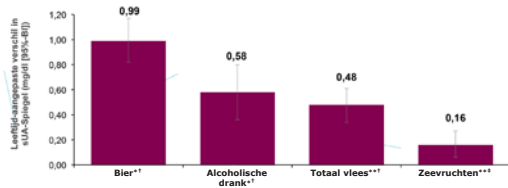
Test uw kennis

- > Alle van onderstaande voedingsmiddelen verhogen het serum urinezuur BEHALVE:
 - > Rundvlees
 - > Zeevruchten
 - > Frisdrank
 - > Bier
 - > **Dieetproducten met 'laag vet gehalte'**

Slide 16

Dieetmaatregelen resulteren in een geringe verlaging van serum urinezuur (slechts 0.059 mmol/l)

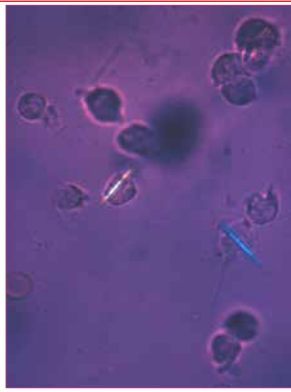
De impact van purinerijke voeding op serum urinezuurspiegels is onderzocht in twee populatiestudies (NHANES III data (n=14,809))^{1,2}



¹Choi HK, et al. Arthritis Rheum 2004;51:1023-29. ²Choi HK, et al. Arthritis Rheum 2005;52:203-09.

Slide 17

Natriumuraatkristal in gepolariseerd licht



Slide 18

Test uw kennis

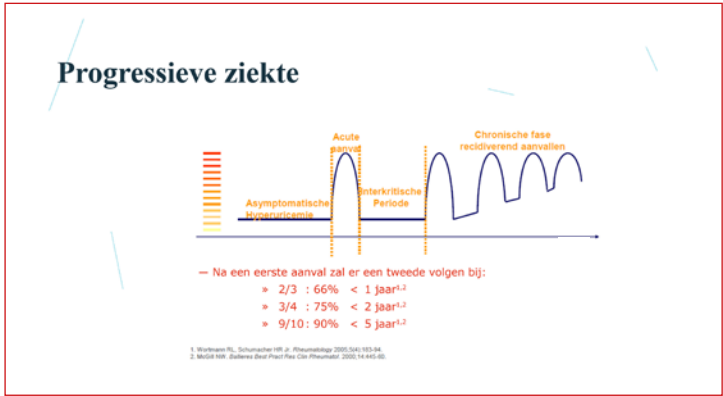
- > Wat is het doel van de behandeling van jicht?
 - > Geen nieuwe aanvallen
 - > Tophi oplossen
 - > Serum urinezuur < 0.350 mmol/l
 - > Bereiken van juiste dosering van het geneesmiddel

Slide 19

Test uw kennis

- > Wat is het doel van de behandeling van jicht?
 - > Geen nieuwe aanvallen ACP
 - > Tophi oplossen ACR
 - > Serum urinezuur < 0.350 mmol/l NHG-standaard Artritis
 - > Bereiken van juiste dosering van het geneesmiddel

Slide 20



Slide 23

Symptomen van jichtaanvallen

- Ernstige pijn, ontsteking, zwelling, roodheid en functieverlies¹⁻⁴
- Systemische symptomen (b.v. milde temperatuursverhoging en malaise)²⁻⁴
- Toenemende pijn en ontsteking < 4-12 uur⁴

Jichtaanval rechter hand Jichtaanval van MTP-1 rechter voet

Images courtesy of Dr Fernando Perez-Ruiz, Cruces University Hospital, Baracaldo, Spain.
MTP=metatarsophalangeaal. 1. Perez-Ruiz F. Rheumatology 2009;48:16-14. 2. Tekelbaud R, Edwards NJ, Chapter 3. In: Tekelbaud R, Edwards NJ, (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Cheltenham: Professional Communications, Inc; 2013. 3. Burra GM, Wortmann RL, Chapter 09. In: Freedman CC, et al. (eds). Kelley's textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. 4. Taylor WJ, Granger R, Chapter 9. In: Tekelbaud R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

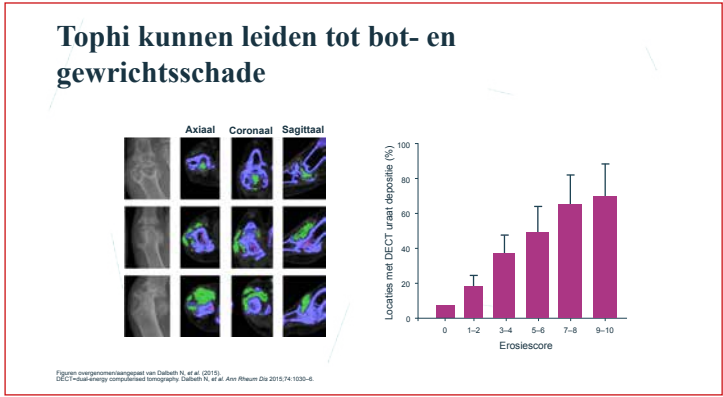
Slide 24

Ongeveer 70% van de patiënten ontwikkelt topheuze jicht < 20 jaar wanneer zij niet behandeld worden¹

Veelvoorkomende locaties van topjeuz

Blaasen 1 en 2 zijn overgenomen van Taylor and Granger (2012) Figuur 2 is overgenomen van Gish, et al (2013)¹
1. Gish JA, Arthritis Rheum 2013;55(1):45-2. Tekelbaud R, Edwards NJ, Chapter 9. In: Tekelbaud R, Edwards NJ, (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Cheltenham: Professional Communications, Inc; 2013. 3. Taylor W, Granger R, Chapter 9. In: Tekelbaud R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 4. Gish JA, et al. Arthritis 2013; 2013:979-987.

Slide 25



Slide 26

Test uw kennis

- > Ernstige jicht met herhaalde aanvallen en tophi is geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven dan reumatoïde artritis
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 27

Test uw kennis

- > Ernstige jicht met herhaalde aanvallen en tophi is geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven dan reumatoïde artritis
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 28

Impact van jicht op 'kwaliteit van leven' vergeleken met andere reumatische ziekten



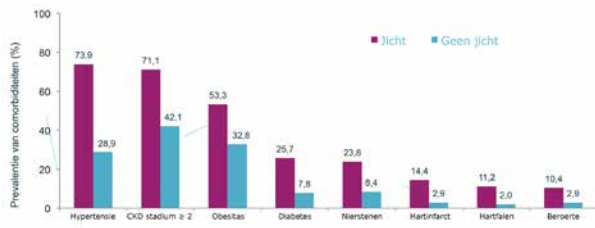
Figuur aangepast van Khanna PP, et al. (2012) kwaliteit van leven is vastgesteld met SF-6D score. Error bars vertegenwoordigen standaard error of the mean. OA=osteoartritis, RA=reumatoïde artritis, SF=Short Form, SLE=systemische lupus erythematosus. Khanna PP, et al. Health Qual Life Outcomes 2012;10:117.

Slide 29

Jicht en comorbiditeiten

Slide 30

Jicht gaat vaker gepaard met comorbiditeiten



Figuur aangepast van: Zhu Y et al. (2012) Meet de bestende prevalentie en recente geassocieerde schadelijke op teken van diabetes van NHANES 2007-2008 (n=1507) op comorbiditeiten bij toegenomen uricaemie. <https://doi.org/10.1007/s12187-012-9170-8>

Slide 31

Test uw kennis

- > Een patiënt met jicht heeft gewoonlijk meer dan één comorbiditeit
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 32

Test uw kennis

- > Een patiënt met jicht heeft gewoonlijk meer dan één comorbiditeit
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 33

Diagnose en beeldvorming van jicht

Slide 34

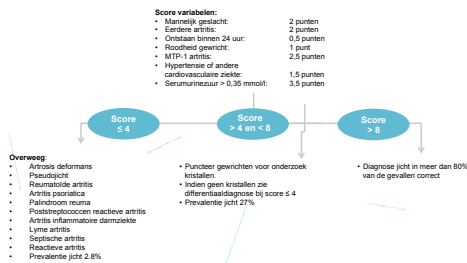
Achtergrond

- > De gouden standaard voor de diagnose jicht is het aantonen van uraatkristallen¹
 - > In synoviaal vocht¹
 - Tijdens jichtaanvallen
 - Tijdens de intercritische perioden²
 - > In noduli verdacht voor jicht¹
 - Subcutaan
 - Intra-articulair (echo geleid)³
- > Slechts in ~10–26% van de patiënten met verdenking op jicht worden synoviaal vocht of tophi microscopisch onderzocht^{4–6}
 - > In 80% van de gevallen werd synoviaal vocht onderzocht om een infectie uit te sluiten⁵

MSD—Hoescheleman online.
1. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1201–11. 2. Pascual E, et al. Ann Intern Med 1998;131:756–9. 3. Pines-Roz F, et al. J Rheumatol 2007;34:1888–93. 4. Terkeltaub R, Edwards N, Chapter 4. In: Terkeltaub R, Edwards N, eds. Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Choline: Professional Communications, Inc; 2013. 5. Pines-Roz F, et al. J Clin Rheumatol 2011;17:349–55. 6. Schettlinger N, Mewar M 2007;58:755–67

Slide 35

Nederlandse jichtcalculator (verkrijgbaar als app: 'Gout Diagnosis Calculator')



Slide 36

Test uw kennis

- > Röntgenonderzoek, echografie, MRI, CT-scan en Dual Energy CT (DECT) kunnen gebruikt worden voor de diagnostiek van jicht
- > Sommige van de bovenstaande technieken kunnen uraatkristalneeslagen zichtbaar maken in de gewrichten
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 37

Test uw kennis

- > Röntgenonderzoek, echografie, MRI, CT-scan en Dual Energy CT (DECT) kunnen gebruikt worden voor de diagnostiek van jicht
- > Sommige van de bovenstaande technieken kunnen uraatkristalneeslagen zichtbaar maken in de gewrichten
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 38

Röntgenonderzoek



Schijne projectie toont bakerose met een overhangende rand



Polyarticulaire jicht- gewricht is aangedaan door uitgebreide erosies en toont vastgestelde jicht artropathie (structurele gewrichtsschade)

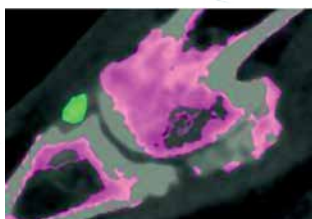
Beelden met toestemming van Dr Fernando Pérez-Ruiz, Croces University Hospital, Barcelona, Spain.

Slide 39

DECT-beelden



MSU kristal neerslagen (rood) in eerste MTP en eerste interfalangeale gewricht¹



MSU kristal neerslag in eerste MTP gewricht (groen) in een bakerose. Paars toont calcium neerslagen²

DECT=dual energy computed tomography, MSU=monosodium uraat, MTP=metatarsofalangeaal.

¹ Dalbeth N, Doyle A.J. *Bone Phys Res Clin Rheumatol* 2012;28:823-36.

² McCune P, et al. *Rheum Rheumatol* 2012;61:17-21.

Slide 40

Differentiaal Diagnose van jicht

Acute klinische presentatie	Chronische klinische presentatie
• Septische artritis ¹	• Reumatoïde artritis ¹
• Pseudojicht ¹	• Osteoartrrose ¹
• Reumatoïde artritis ¹	• Pseudojicht ¹
• Trauma ¹	• Artritis Psoriatica ¹
• Non-axiale spondyloarthropathien ²	• Non-axiale spondyloarthropathien ²
• Overige (b.v. stress, avasculaire necrose) ¹	

CPD=calcium pyrophosphate dihydrate

¹ Dalbeth N, Chapter 8, In: *Textbook of JCHD: Gout and Other Crystal Arthropathies* (Fifth Edition), Philadelphia Elsevier Saunders, 2012, 2. Wolfe F, Cathey MA. *J Rheumatol* 1991;18:1232-4.

Slide 41

Test uw kennis

- > Serum urinezuurspiegels kunnen worden gebruikt om de diagnose jichtaanval te stellen
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 42

Test uw kennis

- > Serum urinezuurspiegels kunnen worden gebruikt om de diagnose jichtaanval te stellen
 - > Waar
 - > Niet waar

Slide 43

Urinezuurverlagende therapie

Slide 44

Voorlichting van de patiënten is essentieel

Patiënt informeren en adviseren

- > kan één tot drie weken duren, waarna volledig herstel optreedt
- > enige tijd rust op geleide van de pijn
- > koelen van het gewricht met ijs kan de pijn verlichten

- > Behandeling van een aanval met medicijnen vermindert de pijn binnen één tot twee dagen

- > Indien zich meerdere aanvallen voordoen, dan dient urinezuurverlagende therapie te worden gestart

NHG-standaard Artritis 2009

Slide 45

Herziene NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017

Jichtartritis

- > Stel een cardiovasculair risicoprofiel op (inclusief eGFR)
- > Prednisolon 1 dd 30 mg gedurende vijf dagen of een NSAID (zie Artritis algemeen).
- > Bij onvoldoende effect van prednisolon: verleng behandeling tot tien dagen.
- > Bij geen effect van prednisolon of NSAID na drie tot vijf dagen: colchicine 2-3 dd 0,5 mg tot pijn verdwenen is; maximaal vijf dagen; stop altijd bij maag-darmklachten.
- > Bij onvoldoende effect van of contra-indicaties voor prednisolon, NSAID of colchicine: overweeg (verwijzing voor) intra-articulair corticosteroid.

Slide 46

Herziene NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017 - vervolg

Urinezuurverlagende therapie (ULT):

- > Bepaal urinezuurgehalte en controleer elke vier weken of voldoende daling optreedt om een aanvaardbare aanvalsfrequentie te bereiken of tophi te laten verdwijnen (richtinggevend 0,35 mmol/l).
- > Start met allopurinol 1 dd 100 mg, verhoog de dosis in stappen van 100 mg per vier weken; meestal is 1 dd 300 mg voldoende. Hogere doses zijn mogelijk (afhankelijk van de nierfunctie).
- > Aanvalsbehandeling tijdens de instelling op allopurinol, bij blijvend te hoge aanvalsfrequentie: NSAID (bijvoorbeeld 1-2 dd 250-500 mg naproxen) of colchicine (1 dd 0,5 mg) tot urinezuurgehalte \leq 0,35 mmol/l.
- > Staak de behandeling bij huidreacties. Herstart is soms mogelijk.
- > Verwijs bij onvoldoende effect of onaanvaardbare (huid)bijwerkingen naar de reumatoloog voor eventuele behandeling met benzbromaron of febuxostat.

Slide 47

Test uw kennis

- > Wat zijn de voordelen van urinezuurverlagende therapie?
 - > Oplossen van uraatkristallen
 - > Voorkomt vorming van nieuwe uraatkristallen
 - > Voorkomt recidieven
 - > Vermindert de afmeting van tophi
 - > Alle bovenstaande antwoorden zijn correct

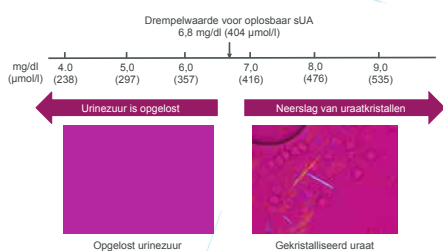
Slide 48

Test uw kennis

- > Wat zijn de voordelen van urinezuurverlagende therapie?
 - > Oplossen van uraatkristallen
 - > Voorkomt vorming van nieuwe uraatkristallen
 - > Voorkomt recidieven
 - > Vermindert de afmeting van tophi
 - > Alle bovenstaande antwoorden zijn correct

Slide 49

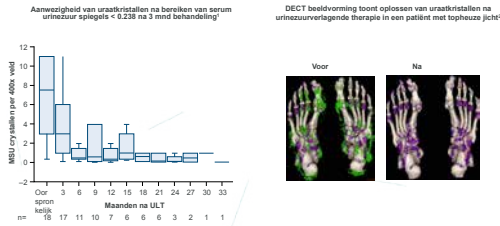
Hyperurikemie leidt tot natriumuraatkristalvorming



Baard met gekristalliseerd uraat met toediening van Di. Elvez Pizzarello. MRI-microscopie van sUA-kristallen uit uraat.
Schumacher R, Clew C et al. Arthritis Rheum 2005; 48: 252-54. Zhang W, et al. Arthritis Rheum 2008; 50: 1312-24. Tekkeland R, Edwards NL, Chapter 1. In: Tekkeland R, Edwards NL, (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Dunitz Professional Communications, Inc. 2010

Slide 50

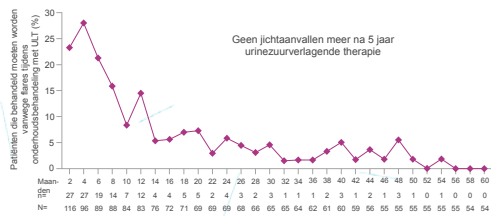
Verlaging van serum urinezuur lost uraatkristallen in het synoviale vocht op



Slide 51

Langetermijn urinezuurverlagende therapie kan jichtaanvallen voorkomen

Open-label extensie van de FOCUS studie (5 jaar follow up van patiënten met jicht (n=116))



Slide 52

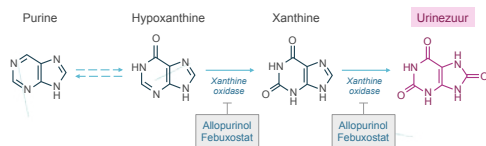
Xanthine Oxidase Remmers

Allopurinol en Febuxostat

Slide 53

Xanthine Oxidase Remmers

Allopurinol is sinds 1963 beschikbaar en later Febuxostat. Allopurinol wordt wereldwijd het meeste gebruikt (95%) vanwege langste ervaring, 1 maal daagse dosering in de meeste patiënten en lage kosten.



Slide 54

Dosering en administratie van allopurinol en febuxostat

	Allopurinol	Febuxostat
Toediening	• Oraal eenmaal daags of BID (> 400 mg) ¹	• Oraal eenmaal daags ^{2,3}
Dosis	• Startdosis: 50–100 mg/dag ¹ • Verhoging iedere 2–4 weken ¹ • Vaakst gebruikte dosis: 300 mg/dag ¹ – Tot 800 mg/dag (FDA) ⁴ – Tot 900 mg/dag (BSR) ⁵	• Pas dosis aan, om streef-sUA-spiegel te bereiken: – USA: 40 mg of 80 mg/dag ² – EU: 80 mg of 120 mg/dag ³
Dosisaanpassing voor nierfunctie	• Dosis aanbevelingen gebaseerd op creatinineklaring ⁶	• Geen voor milde tot matige nierfunctiestoornis; weinig gegevens over ernstige ^{2,3}

BID=eenmaal daags, BSR=British Society of Rheumatology, FDA=Food and Drug Administration, sUA=serum urinezuur.
1. Nishi T, et al. *Rheum J Med* 2011;136:443-52. 2. Ueno M, et al. *U.S. prescribing information, Febuxostat*. March 2013. 3. Adams R, et al. *European Public Assessment Report*. Revised January 2013. 4. Khanna D, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46. 5. Jordan KM, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4. 6. Harris KR, et al. *Am J Med* 1984;76:47-56.

Slide 55

Uricosurica

Slide 56

Test uw kennis

- > Wat is het primaire werkingsmechanisme van uricosurica?
 - > Remmen van de urinezuurproductie
 - > Verhogen van de renale filtratie van urinezuur
 - > Verhogen van de renale uitscheiding van urinezuur
 - > Verminderen van de reabsorptie van urinezuur
 - > Alle bovenstaande antwoorden

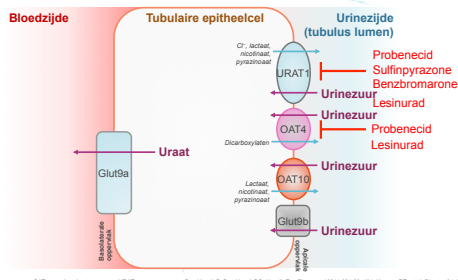
Slide 57

Test uw kennis

- > Wat is het primaire werkingsmechanisme van uricosurica?
 - > Remmen van de urinezuurproductie
 - > Verhogen van de renale filtratie van urinezuur
 - > Verhogen van de renale uitscheiding van urinezuur
 - > **Verminderen van de reabsorptie van urinezuur**
 - > Alle bovenstaande antwoorden

Slide 58

Uricosurica remmen de renale reabsorptie van urinezuur



Cr=creatine; lactaat=lactate; nicotinaat=nicotinic acid; pyrazinooaat=pyrazinoyl; OAT=organic anion transporter; URAT=uric acid transporter; GLUT=glucose transporter; Sulfinpyrazone=Lesinurad; Benzbromarone=Lesinurad; Probenecid=Probenecid; Lesinurad=Lesinurad.

Slide 59

Casus

Hr. Van Loon, 46 jaar, vrachtwagenchauffeur heeft sinds twee dagen heftige pijn in de grote teen van zijn linker voet. Hij komt moeizaam lopend uw spreekkamer binnen en ploft op de eerste de beste stoel. U ziet een rood, opgezet, warm MTP1 gewricht.

Nooit eerder gehad. Hr. Van Loon is toch wel wat te zwaar met zijn 102 kg bij 174 cm lengte. Hij rookt en lust wel een biertje op zijn tijd.

De diagnose ligt voor de hand: een eerste manifestatie van jicht.

Wat zijn de belangrijkste zaken in dit eerste consult?

Na 4 weken laat u de hr. Van Loon terugkomen

Wat gaat u nu met hem bespreken?

Overweegt u verwijzing?

Slide 60

Acute aanval:

Begin direct met de behandeling.

Voorlichting

NSAID, colchicine of corticosteroïd

IJs, rust

Na 4-6 weken:

Bespreek lifestyle factoren

Beoordeel CV risicofactoren, bloeddruk

Medicijn gebruik (diuretica)

Bepaal urinezuur, creatinine, glucose, cholesterol

Bespreek urinezuurverlagende therapie

Slide 61

Profylaxe en behandeling van jichtaanvallen

Slide 62

EULAR 2016 aanbevelingen voor profylaxe

- > Colchicine gedurende de eerste 6 maanden van urinezuurverlagende therapie
 - > Aanbevolen dosering colchicine: 0.5–1.0 mg/dag/po
 - Verlagen van dosering bij verminderde nierfunctie
 - > Lage doses NSAIDs kunnen overwogen worden bij intolerantie voor colchicine of contra-indicaties voor colchicine

EULAR=European League Against Rheumatism; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; COX-2=COX-2 daily; ULT=uric acid-lowering therapy; Richiello P, et al. Ann Rheum Dis 2016; Epub ahead of print.

Slide 63

Test uw kennis

- > Wat is het doel van profylaxe?
 - > Voorkomen van recidief aanvallen
 - > Voorkomen van jichtaanvallen tijdens opstarten van urinezuurverlagende therapie
 - > Behandelen van de symptomen tijdens de jichtaanval

ULT=uric acid-lowering therapy

Slide 64

Test uw kennis

- > Wat is het doel van profylaxe?
 - > Voorkomen van recidief aanvallen
 - > Voorkomen van jichtaanvallen tijdens opstarten van urinezuurverlagende therapie
 - > Behandelen van de symptomen tijdens de jichtaanval

ULT=uric acid-lowering therapy

Slide 65

Therapeutische doelen voor de behandeling van jichtaanvallen

Primaire doel:¹

- Snelle en veilige vermindering van pijn en ongemak door afname van de ontstekingsreactie
- > Moet <24 uur na begin van de aanval gestart worden²

1. Becker MA, Lippman D. Treatment of acute gout. Arthritis et al. www.uptodate.com (accessed September 2016).

2. Khanna P, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;24:1447-53.

Slide 66

EULAR 2016 aanbevelingen voor de eerstelijnsbehandeling van jichtaanval

- > Orale colchicine en/of NSAIDs (plus op indicatie een protonpompremmer) of glucocorticosteroiden
 - > Aanbevelen dosering colchicine (<12 uur na begin van de aanval): 1.0 mg (oplaaddosis), gevolgd door 0.5 mg na 1 uur
 - > Aanbevelen dosis glucocorticosteroiden: Prednison 30–35 mg/dag/po gedurende 3-5 dagen
 - Intra-articulaire aspiratie en injectie van een Glucocorticosteroid wordt eveneens aanbevolen
 - > De dosis van NSAIDs wordt niet nader gespecificeerd
 - > Combinatie therapie kan overwogen worden bij patiënten met ernstige aanvallen
- > Overweeg IL-1 blokkers bij contra-indicaties voor colchicine, NSAIDs en corticosteroiden

EULAR=European League Against Rheumatism; IL-1=interleukin-1; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; Richards P, et al. Ann Rheum Dis 2016; Epub ahead of print.

Slide 67

Start urinezuurverlagende therapie tijdens een jichtaanval?

- > Standaard wordt aanbevolen om urinezuurverlagende therapie niet te starten tijdens een aanval¹⁻³
 - > Leidt tot fluctuaties in urinezuurspiegel hetgeen aanleiding kan geven tot verergering van inflammatie³
- > ACR guidelines geeft aan dit niet nodig is⁴
- > Volgens de herziene NHG-standaard: "De patiënt kan met een urinezuurverlagende behandeling starten terwijl de artritis nog aanwezig is."

ACR=American College of Rheumatology; uric acid=uric acid; UA=uric acid lowering therapy; 1. Shoji T, et al. Arthritis Care Res 2011;38:445-52; 2. Terahata N, et al. J Clin Rheumatol 2013;34:1581-5; 3. Eggensten AC. Ann Fam Physician 2007;76:801-6; 4. Khanna D, et al. Arthritis Care Res 2012;34:1431-46; 5. Hill E, et al. Arthritis Rheum 2013;55(suppl 10):Abstr11722.

Slide 68

Take Home messages

Jicht is een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten en nierziekten

Jicht is een te genezen aandoening!

Overweeg daarom langdurig actieve urinezuurverlagende therapie

Slide 69

**Bedankt voor uw
aandacht**

Slide 70



Slide 1 – Openingslide

Slide 2 – De epidemiologie en pathogenese van jicht

Toetsvraag 1

Slide 3 – Test uw kennis

Welke ziekte is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis in de wereld?

Slide 4 – Antwoord

Welke ziekte is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis in de wereld?

- A. Ankyloserende spondylitis (spondylartritis)
- B. Artritis psoriatica
- C. Jicht**
- D. Reumatoïde artritis

Slide 5 – Geschiedenis

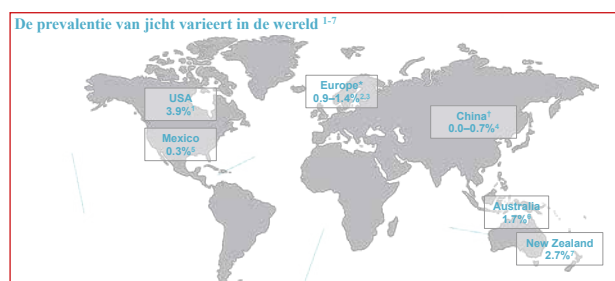
Wat is jicht? Dat is nog niet zo eenvoudig te beantwoorden. Jicht is al door Hippocrates beschreven in zijn Aforismen. Voor het eerst is jicht microscopisch gezien door Van Leeuwenhoek, waarbij het vanaf 1848 duidelijk samenhangt met de serum uraatspiegels. Veelal begint jicht klinisch met een pijnlijke aanval in de grote teen: podagra. Dan is er al een tijdje urinezuur gestapeld in het lichaam.

Jicht betreft een urinezuurstapeling in de vorm van natriumuraatzout naaldjes. Daarop kan het meest basale deel van het immuunapparaat, het zogenaamde inflammasoom heftig reageren en waarschijnlijk ook in een sluimerende activiteit kan raken. Sommige patiënten reageren heftiger dan anderen op de kristalneerslagen.



Slide 6 – Prevalentie van jicht

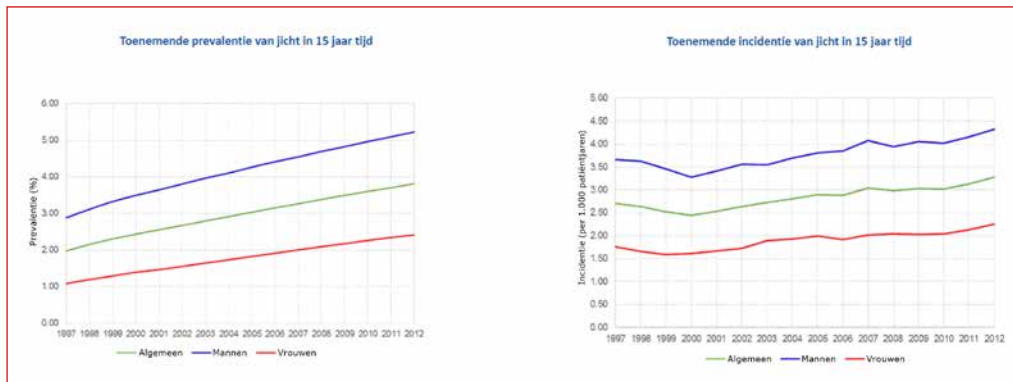
De prevalentie van jicht varieert in de wereld ¹⁻⁷



* Data from Germany, UK and Italy; †Prevalence for Taiwan was included in this study but is considered an outlier (11.7%).

[1. Zhu Y, et al. Arthritis Rheum 2011;63:3136-41. 2. Annemans L, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:960-6. 3. Trifiro G, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:694-700. 4. Zeng QY, et al. Arthritis Res Ther 2008;10:R17. 5. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Clin Exp Rheumatol 2002;20:617-24. 6. Robinson P, et al. Intern Med J 2012;42:997-1007. 7. Winnard D, et al. Rheumatology 2012;51:901-9.]

Slide 7 – Toegenomen prevalentie (links) en incidentie (rechts) van jicht in de afgelopen vijftien jaar.



Jicht komt steeds meer voor in de westerse bevolking. Dit is mede het gevolg van de veroudering en comorbiditeiten/polyfarmacie, vaker dan Reumatoïde Artritis, maar minder vaak dan de alledaagse slijtage, wat we uiteindelijk allemaal krijgen.

In Europa schommelt de prevalentie van 0,9 in Frankrijk tot wel 1,4% in Engeland. In de VS is het wel 3,9%. Bij de Maori's in Nieuw Zeeland komt het nog het meeste voor: de helft van de mannen krijgt het daar. Zowel de incidentie als de prevalentie nemen de laatste jaren toe.

Toetsvraag 2

Slide 8 – Test uw kennis

Welke van de volgende moleculen zijn bij de mens een bron van urinezuur productie?

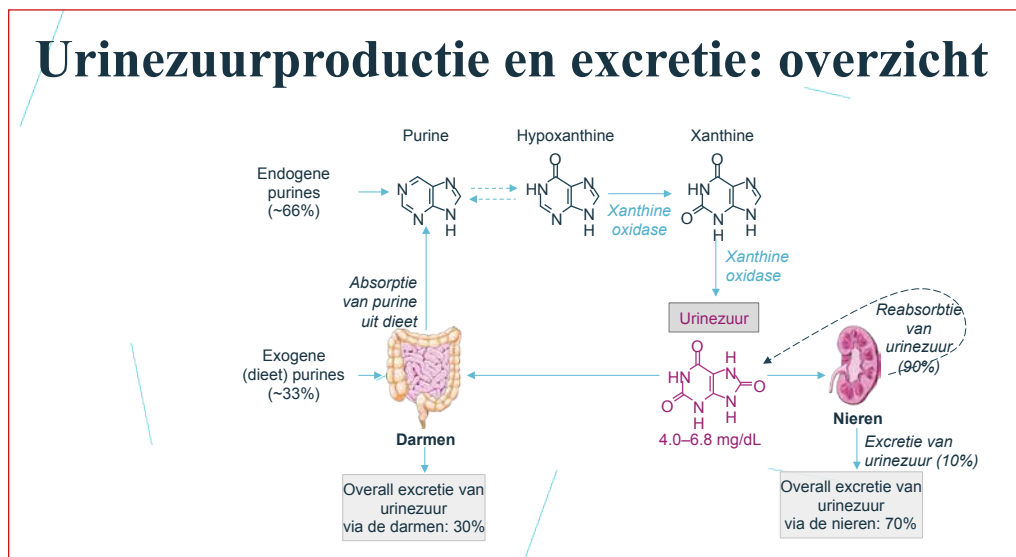
Slide 9 – Antwoord

Welke van de volgende moleculen zijn bij de mens een bron van urinezuur productie?

- A. Aminosuren
- B. Purinebasen**
- C. Pyrimidinebasen
- D. Glycogeen
- E. Vrije vetzuren

Slide 10 – Pathogenese van jicht

Urinezuur productie en excretie: overzicht



[Keenan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). *Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition)*. Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013. Fam AG. *J Rheumatol* 2002;29:1350-1355. Rock KL, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:13-23.]

De kostbare purines zitten in onze eigen cellen en elke minuut is er een zeker verval, waardoor de endogene productie verklaard wordt. Twee derde komt van endogene productie. Ook bevat onze voeding purines en dit levert veelal een derde van de totaal productie. De uitscheiding vindt voor twee derde plaats via de nieren en ook nog voor een derde via het maagdarmkanaal.

Bij mensen is urinezuur het eindproduct van het purinemetabolisme.

Omzetting van purines naar urinezuur vindt continu plaats. Daarom is urinezuur een normaal bestanddeel in cellen en lichaamsvloeistoffen.¹

Het enzym uricase, dat verantwoordelijk is voor oxidatie van urinezuur tot allantoïne, is niet aanwezig bij mensen. Daardoor eindigt de stofwisseling van purines met de vorming van urinezuur.^{2,3} Het uricase-gen is bij mensen en primaten verloren gegaan tijdens de evolutie.^{2,3} Allantoïne is een relatief oplosbaar molecuul dat kan worden afgebroken tot ureum en uitgescheiden door de nieren.^{2,3}

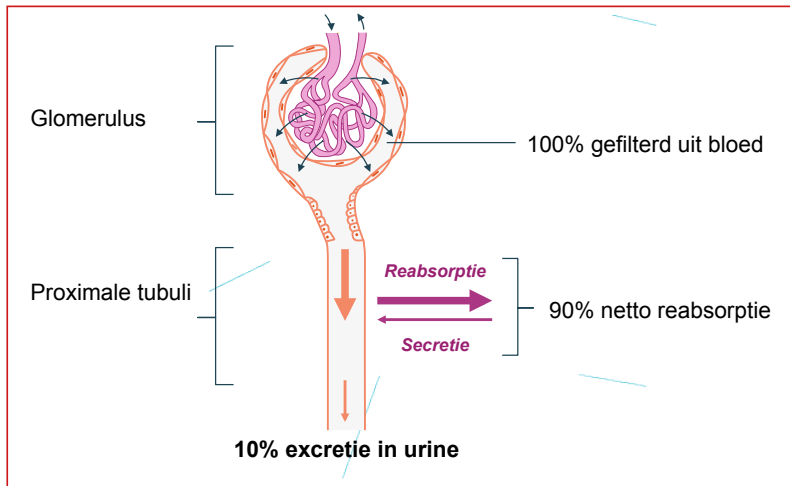
Bij fysiologische pH bestaat urinezuur als het anion uraat in het bloed.³ Urinezuur is een zwak organisch zuur (pKa van 5,75).² Ongeveer 98% van het urinezuur bestaat in de vorm van MSU bij fysiologische pH.²

Normale spiegels in het bloedbereik tussen 4,0-6,8 mg/dL.^{1,2} Uraat bindt niet aan plasmaproteïnen en wordt gemakkelijk gefilterd door de glomerulus.²

Het totale uraat pool in het lichaam is normaal ~ 1000 mg.²

[1. Rock KL, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:13-23. 2. Keenan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. 3. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). *Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition)*. Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.]

Slide 11 – Renale excretie van urinezuur



[Keenan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). *Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition)*. Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.]

Uraat wordt voor 100% met de voorurine uitgescheiden in de glomerulus, maar daarna vindt in de tubuli actief transport plaats, zodat meestal 90% weer wordt geresorbeerd in de tubuli. Daardoor wordt slechts 10% uiteindelijk uitgescheiden.

Het laboratorium heeft in de huidige populatie een norm gedefinieerd, en met 2 standaarddeviaties levert dan een zogenaamde MD-normaalwaarde voor serum uraatspiegel. De waarde daarboven noemen we hyperurikemie en heeft verder geen directe betekenis voor kristalvorming of ziekten, zoals jicht. Uitkristalliseren van natriumuraat vindt alleen plaats bij overschrijding oplosbaarheidsproduct, wat eerder gebeurt bij koudere oplossingscompartiment en zuurdere pH. Dit wordt vaak het eerste bereikt aan de uiteinden, zoals de tenen.

Urinezuur is bijna volledig ongebonden aan plasmaproteïnen, wat betekent dat bijna alle uraat in het bloed dat in de nieren komt, reeds door de glomerulus is gefiltreerd.¹

Bijna al het urinezuur dat in de proximale tubulus komt, wordt geresorbeerd, waarvan het meeste vervolgens worden uitgescheiden in het lumen van de proximale tubulus.¹

Verdere reabsorptie vindt plaats, waardoor ongeveer 90% van de gefilterde uraatlading wordt geresorbeerd en 10% wordt uitgescheiden in de urine.^{1,2}

[1. Keenan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013 ; 2. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). *Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition)*. Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.]

Toetsvraag 3

Slide 12 – Test uw kennis

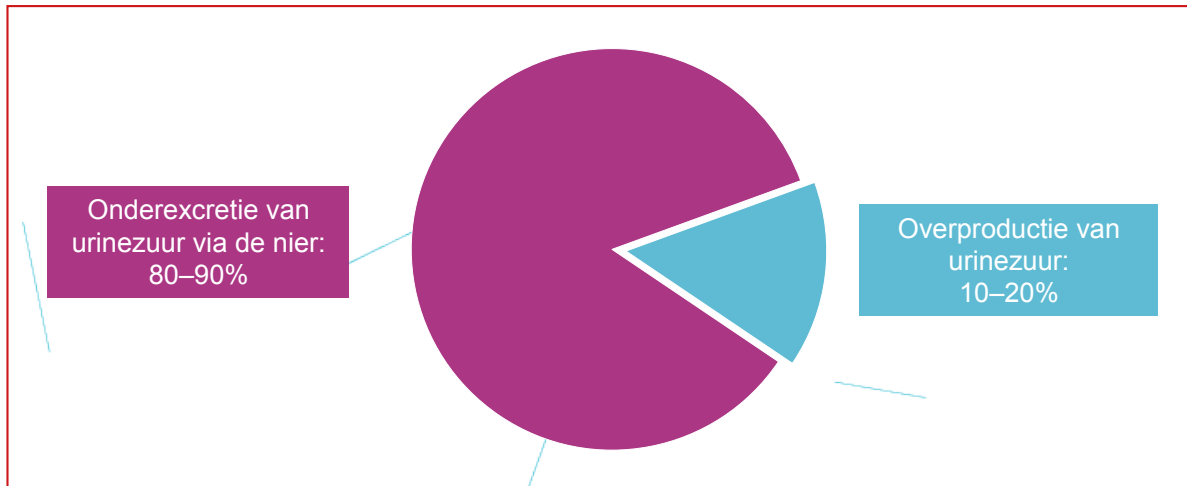
Wat is de meest voorkomende oorzaak van hyperurikemie bij patiënten met jicht?

Slide 13 – Antwoord

Wat is de meest voorkomende oorzaak van hyperurikemie bij patiënten met jicht?

- A. Overproductie van urinezuur
- B. Verminderde excretie van urinezuur vanuit maag-darmstelsel
- C. Verminderde excretie van urinezuur via de nieren**
- D. Voeding-gerelateerd

Slide 14 — Inadequate excretie van urinezuur via de nier is de belangrijkste oorzaak van hyperurikemie



[Burns CM, Wortmann RL. Chapter 95. In: Firestein GS, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Seegmiller JE, et al. *J Clin Invest* 1961;40:1304-14; 3. Boss GR, Seegmiller JE. *N Engl J Med* 1979;300:1459-68.]

Toetsvraag 4

Slide 15 — Test uw kennis

Welk voedingsmiddel leidt niet tot een verhoging van de serum urinezuurspiegel?

Slide 16 — Antwoord

Welk voedingsmiddel leidt niet tot een verhoging van de serum urinezuurspiegel?

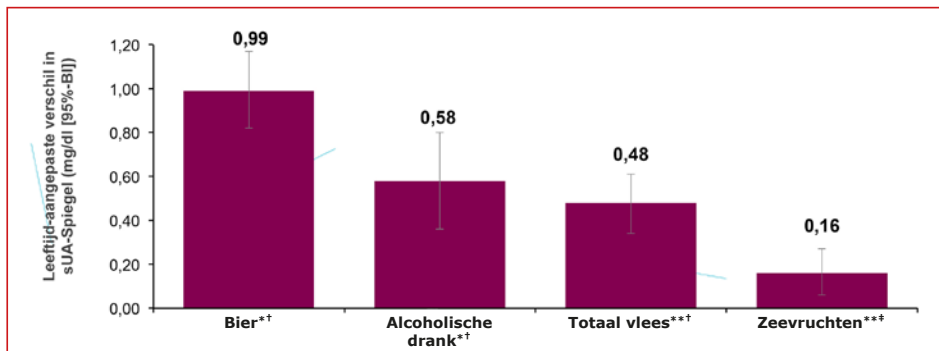
- A. Rundvlees
- B. Zeevruchten
- C. Frisdrank
- D. Bier
- E. Dieetproducten met 'laag vetgehalte'**

De serum uraatspiegel zal slechts een klein beetje dalen met dieetmaatregelen. Berucht bij jicht zijn de inname van bier, sterke drank, totale vleesconsumptie en fikse hoeveelheden zeevruchten. Bij fikse inname zal de serum uraatspiegel stijgen, het oplosbaarheidsproduct overschreden worden en natriumuraat uitkristalliseren op sommige plekken.

Dieetmaatregelen resulteren in een geringe verlaging van serum urinezuur (slechts 0,059 mmol/l)

De impact van purine-rijke voeding op serum urinezuur spiegels was onderzocht in twee populatie studies (NHANES III data (n=14,809))^{1,2}

Slide 17 – Dieetmaatregelen resulteren in een geringe verlaging van serum urinezuur (slechts 0.059 mmol/l)



*No servings per day vs ≥ 1 servings per day.

**Quintile 1 (no servings) vs quintile 5 (highest consumers).

$\dagger p < 0.001$. $\# p = 0.005$.

CI=confidence interval; NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey; sUA=serum uric acid.

[1. Choi HK, Curhan G. Arthritis Rheum 2004;51:1023–29. 2. Choi HK, et al. Arthritis Rheum 2005;52:283–89.]

Slide 18 – Mononatriumuraat kristallen in gepolariseerd licht

Typisch voor het natriumuraatkristal is de vorm en de negatieve dubbelbreking onder de microscoop.



Toetsvraag 5

Slide 19 – Test uw kennis

Wat is het doel van de behandeling van jicht wanneer het gestart wordt met urinezuurverlagende therapie?

Slide 20 – Aantwoord

Wat is het doel van de behandeling van jicht wanneer het gestart wordt met urinezuurverlagende therapie?

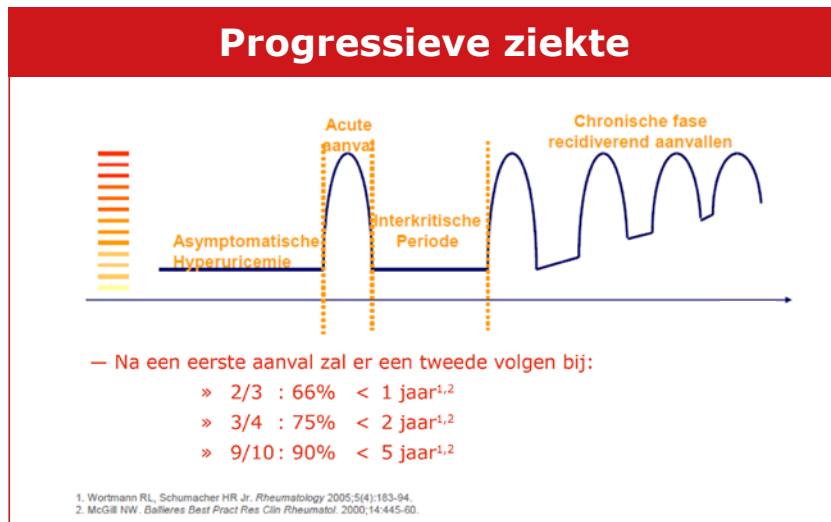
- A. Geen nieuwe aanvallen
- B. Tophi oplossen
- C. Serum urinezuur < 0.360 mmol/l**
- D. Bereiken van juiste dosering van het geneesmiddel

In feedback/tweede dia wordt verwezen naar de richtlijnen

- A. Geen nieuwe aanvallen ACP
- B. Tophi oplossen ACR
- C. Serum urinezuur < 0.360 mmol/l ACR/EULAR
- D. Bereiken van juiste dosering van het geneesmiddel ?

Het doel hangt af met welke optiek je naar jicht kijkt. De ACR en EULAR stellen zich tot doel het SUA te verlagen onder een zekere grens: 0,36 mM of EULAR soms zelfs onder 0,30 mM.

Slide 23 – Ziekte karakteristieken



Als arts kennen we jicht als een beeld met heftige aanvallen met pijn. Tussen de pijnlijke aanvallen door zijn er weinig tot geen problemen, mogelijk wel wat subklinische ontsteking. Uiteindelijk worden de korte aanvallen langduriger en heftiger. Daarnaast treedt uraatstapeling als tophi op: onderhuids, als laagje op kraakbeen etc.

Jicht is vaak een progressieve ziekte, tenzij de patiënt direct een andere leefstijl start. Na een eerste aanval krijgen velen binnen het jaar een tweede. Een heftige jicht arthritis treedt nogal eens in de grote teen, maar ook wel in enkel/knie op. Los van de aanvallen is het een chronisch beeld met positieve uraatbalans. Hiermee is het woord chronische jicht tot een pleonasme, want eigenlijk is de jichtaanval de top van de ijsberg en de chronische stofwisselingsstoornissen de onderlegger.

Slide 24 – Symptomen van jichtaanvallen

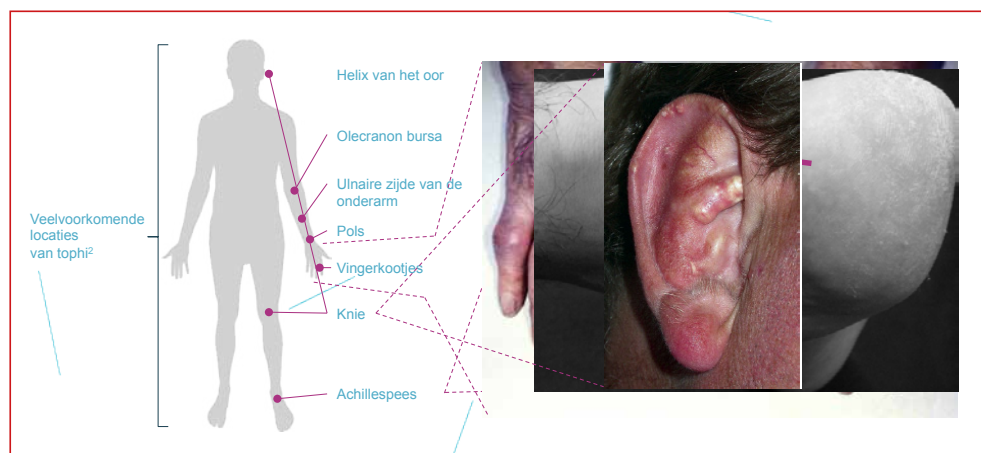
Ernstige pijn, ontsteking, zwelling, roodheid en functieverlies
Systemische symptomen (b.v. milde temperatuursverhoging en malaise)
Toenemende pijn en ontsteking < 4–12 uur



[Images courtesy of Dr Fernando Perez-Ruiz, Cruces University Hospital, Baracaldo, Spain. MTP=metatarsophalangeal.]

De symptomen bij jicht zijn pijnlijke ontstekingen, roodheid over gewricht, acuut begin. Onbehandeld zullen velen uraat stapelen en in enkele decennia tophi ontwikkelen. De tophi leiden tot ontstekingsreacties, waarbij ook kraakbeen en bot erodeert/aangetast raakt. Op deze dia ziet u de erosies op de plekken waar tophi liggen.

Slide 25 – Ongeveer 70% van de patiënten ontwikkelt topheuze jicht binnen 20 jaar, wanneer zij niet behandeld worden.¹



[Images one and three taken from Taylor and Grainger (2012); Image two taken from Girish, et al (2013). 1. Gutman AB. Arthritis Rheum 1973;16:431-45.]

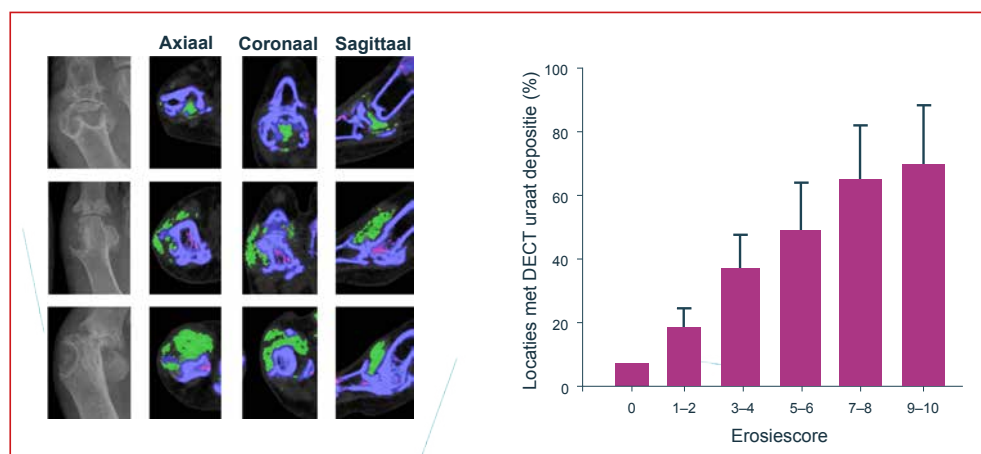
Aanhoudende hyperurikemie kan leiden tot het ontstaan van tophi, die gewrichtsschade en vervormingen kunnen veroorzaken en kan dus leiden tot progressieve handicaps.¹ Complicaties van tophi kunnen bestaan uit afzichtelijke/ontsierende ulceraties in geval van ernstige ziekte.²

Veelvoorkomende locaties waar tophi ontstaan, omvatten de helix van het oor, de elleboog en de knie, hoewel ze vaak het meest zichtbaar zijn en opvallend in de bovenste ledematen bij gevorderde jicht.³

Zonder behandeling zal ongeveer 70% van de patiënten binnen 20 jaar tofeuze jicht ontwikkelen.⁴

[1. Taylor W, Grainger R. Chapter 9. In: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. ; 2. Falidas E, et al. J Med Case Reports 2011;5:397. ; 3. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 3. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Durant: Professional Communications, Inc, 2013; 4. Gutman AB. Arthritis Rheum 1973;16:431-45.]

Slide 26 – Tophi kunnen leiden tot bot- en gewrichtsschade.



[Figures taken/adapted from Dalbeth N, et al. (2015).

DECT=dual-energy computerised tomography. Dalbeth N, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1030-6.]

De hoge urinezuurbelasting bij jichtpatiënten, en de daardoor resulterend tophi, kan leiden tot bot- en gewrichtsschade.¹ De botschade kan middels beeldvorming worden waargenomen en bestaan uit onder andere erosie, gewrichtsspleetvernauwing, nieuwe botvorming en overhangende botranden.²⁻⁵

MSU kristalafzetting kan gevisualiseerd worden met behulp van DECT.^{5,6} In deze studie van dr. Nicola Dalbeth en collega's wordt het eerste MTP-gewricht van drie aparte tofeuze jichtpatiënten getoond.² Er is een krachtig verband

tussen de MSU kristalafzetting - in groen weergegeven door de DECT-scans - en de radiologische structurele schade. Het niveau van MSU kristalafzetting correleert met radiologische erosie score. Deze gegevens ondersteunen het concept dat MSU kristallen interactie hebben met weefsels, wat leidt tot structurele schade.

DECT = dual-energy computed tomography; MSU = monosodium uraat; MTP = metatarsofalangeale

[1. Taylor W, Grainger R. Chapter 9. In: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. ; 2. Dalbeth N, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1030-6. ; 3. Dalbeth N, Doyle AJ. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012;26:823-38. ; 4. Girish G, et al. Arthritis 2013;673401:1-10. ; 4. Neogi T, et al. Arthritis Rheum 2015;67:2557-68. ; 5. Baer AN, et al. BMC Musculoskelet Disord 2016;17:91.]

Toetsvraag 6

Slide 27 – Test uw kennis

Ernstige jicht met herhaalde aanvallen en tophi is geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven dan reumatoïde artritis

Slide 28 – Antwoord

Ernstige jicht met herhaalde aanvallen en tophi is geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven dan reumatoïde artritis

- A. Waar
- B. Niet waar

Slide 29 – Impact van jicht op QoL vergeleken met andere reumatische ziekten.



[Figure adapted from Khanna PP, et al. (2012) showing health utilities outcomes as assessed with the SF-6D measurement. Error bars represent standard error of the mean. OA=osteoarthritis; RA=rheumatoid arthritis; SF=Short Form; SLE=systemic lupus erythematosus. Khanna PP, et al. Health Qual Life Outcomes 2012;10:117.]

Uitleg in video van de online nascholing

Herhaalde aanvallen en topheuze stapeling veroorzaken een fikse daling van de kwaliteit van leven, erger dan bij chronische RA. Als we de SF6D als maat voor kwaliteit van leven nemen, dan is jicht vergelijkbaar met artrose, en beter dan RA. Bij meer dan 3 aanvallen is er wel een significant verlies in kwaliteit van leven. Ook gaat dan de kosten voor de gezondheidszorg fiks omhoog met jichtaanvallen alsook met tophi versus geen tophi. De ziekenhuisopnames voor jicht gaan de laatste jaren omhoog en de kosten voor jicht gaan fiks omhoog. Dit toont hoe relevant een goede behandeling van de ziekte jicht is.

Uitleg bij slide

De gemiddelde gezondheidsuitkomsten die in de grafiek staan weergegeven, zijn ongewijzigde waarden van het 2010 National Health and Wellbeing Survey (paars) uit de VS en de huidige studie (blauw).¹

Deze studie beoordeelde de zelf-gerapporteerde gegevens uit de VS en EU versies van het 2010 National Health and Wellness Survey en het Lightspeed Research Ailment Panel (n = 620) bij patiënten met jicht uit de VS, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en Frankrijk.¹

Het doel van de studie was om de ziektelast van tophi en flares beter te begrijpen bij patiënten met jicht.¹ Aan patiënten werd gevraagd naar het aantal flares in de voorafgaande 12 maanden (0, 1-2, 3, 4-5 of 6+) en de aanwezigheid van tophi (niet zeker, 0, 1 of 2+).¹

De kwaliteit van het leven werd beoordeeld aan de hand van de medische uitkomsten kort formulier 12 (SF-12v2) vragenlijst.¹ De SF-12v2 bevat 12 items over acht domeinen (fysiek functioneren, lichamelijke rol, lichamelijke pijn, algemene gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren, emotionele rol en mentale gezondheid), die worden gescoord op 3-punts of 5-punts Likert scales.² Hogere scores geven een betere kwaliteit van leven aan.

Dit maakt het mogelijk om MCS en PCS te berekenen, die afgemeten zijn aan de Amerikaanse bevolking (gemiddelde = 50, SD = 10), waarbij hogere scores wijzen op een hogere levenskwaliteit.¹

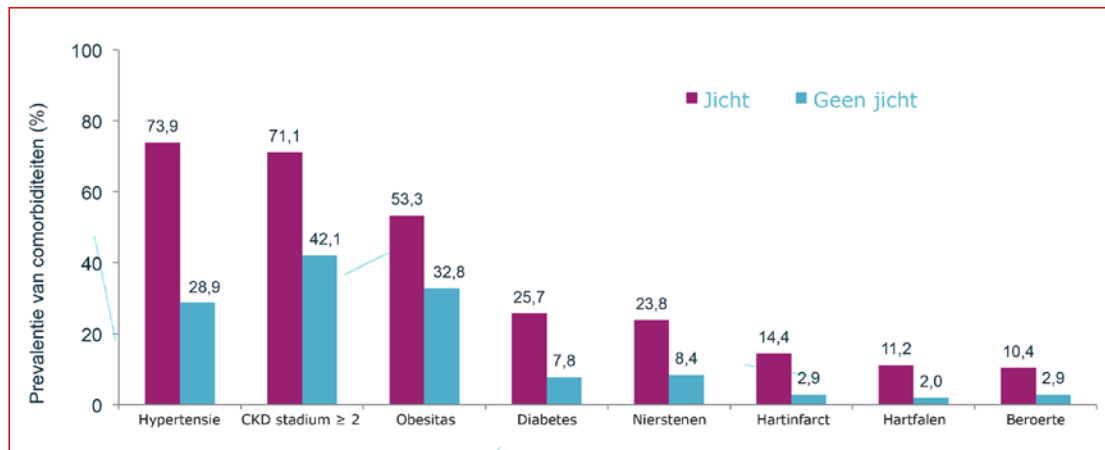
SF-6D gezondheidszorgbedrijven werden ook berekend uit reacties op de SF-12v2.¹ SF-6D-hulpprogramma's (health utilities) zijn een enkele, op de voorkeur gebaseerde indexmaat die de gezondheid beschrijft, en zijn afgeleid van een selectie van SF-36 / SF-12 items. SF-6D biedt een middel om de resultaten van SF12 / SF36 in een economische evaluatie te gebruiken.³ De scores variëren van 0,29 (extreem slechte gezondheid) tot 1 (perfecte gezondheid).¹

MCS = Samenvatting van de mentale component; PCS = Samenvatting van de fysieke component; SD = standaardafwijking; SF = Korte vorm; SF-12v2 = Medisch resultaat Kort formulier 12.

[1. Khanna PP, et al. Health Qual Life Outcomes 2012;10:117. ; 2. SF-12v2® Health Survey. <http://www.researchchrom.com/masterlist/view/122> (Accessed 3 October 2013). ; 3. Health economics and decision science. <http://www.shef.ac.uk/scharr/sections/heds/mvh/sf-6d> (Accessed 28 November 2013).]

Slide 30 – Jicht en comorbiditeiten

Slide 31 – Jicht gaat vaker gepaard met comorbiditeiten



[Figure adapted from Zhu Y, et al. (2012) showing the calculated prevalence and population estimates from participants in the NHANES 2007–2008 (n=5707) of comorbidities in those with and without gout.

CKD=chronic kidney disease; NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey.

Zhu Y, et al. Am J Med 2012;125:679–87.]

Uitleg in video van de online nascholing

Bij jicht zien we vaker ook voorkomen hoge bloeddruk, nierfunctiestoornissen, overgewicht, diabetes, nierstenen en hartinfarct/hartfalen en CVA.

Uitleg bij slide

Comorbiditeiten worden vaak waargenomen bij patiënten met jicht.¹

Een analyse van de cross-sectionele National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data van 2007-2008 vergeleek de prevalentie van comorbiditeiten tussen patiënten met en zonder hyperuricemie en jicht.¹

De meest voorkomende comorbiditeiten bij Amerikaanse patiënten met jicht waren hypertensie, chronische nierziekte (CKD) stadium ≥ 2 , obesitas en diabetes.¹ Obesitas en diabetes zijn componenten van het metabool syndroom.^{2,3} Bijgevolg hebben studies aangetoond dat hyperurikemie op onafhankelijke wijze gepaard gaat met een aantal comorbiditeiten, waaronder een verhoogd risico op: CKD⁴, hypertensie⁵, coronaire hartziekten (CHD) en myocardinfarct (MI)⁶ en metabool syndroom².

De relatie tussen serum urinezuur (sUA) en cardiovasculaire (CV) ziekte blijft echter controversieel, met studies die tegenstrijdige resultaten opleveren.⁷⁻¹²

1. Zhu Y, et al. *Am J Med* 2012;125:679–87.
2. Choi HK, Ford ES. *Am J Med* 2007;120:442–7.
3. Billiet L, et al. *ISRN Rheumatol* 2014;2014:852954.
4. Obermayr RP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407–13.
5. Gaffo AL, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1321–7.
6. Bos MJ, et al. *Stroke* 2006;37:1503–7.
7. Baker JF, et al. *Am J Med* 2005;118:816–26.
8. Palmer TM, et al. *BMJ* 2013;347:doi: 10.1136/bmj.f4262.
9. Krishnan E, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2688–96.
10. Fang J, Alderman MH. *JAMA* 2000;283:2404–10.
11. Moriarty JT, et al. *Ann Epidemiol* 2000;10:136–43.
12. Culleton BF, et al. *Ann Intern Med* 1999;131:7–13.

Toetsvraag 7

Slide 32 – Test uw kennis

Een patiënt met jicht heeft gewoonlijk meer dan 1 comorbiditeit

Slide 33 – Antwoord

Een patiënt met jicht heeft gewoonlijk meer dan 1 comorbiditeit

- A. Waar
- B. Niet waar

Slide 34 – Diagnose en beeldvorming van jicht

Slide 35 – Achtergrond

De gouden standaard voor de diagnose jicht is het aantonen van uraatkristallen ¹

In synoviaal vocht: tijdens jichtaanvallen en perioden tussen de crises²

In noduli verdacht voor jicht¹: subcutaan en intra-articulair (echo geleid)³

Slechts bij circa 10–26% van de patiënten met verdenking op jicht worden synoviaal vocht of tophi microscopisch onderzocht.^{4–6} In 80% van de gevallen werd synoviaal vocht onderzocht om een infectie uit te sluiten.⁵

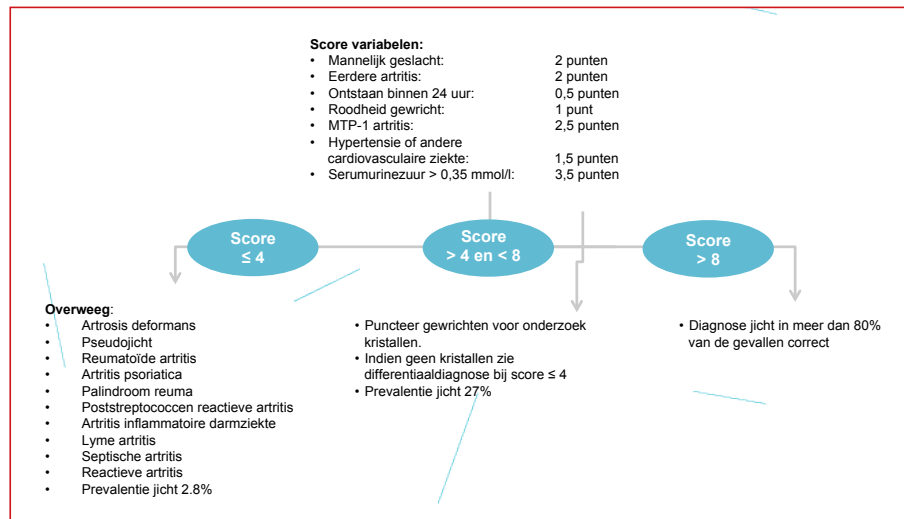
MSU = monosodium uraat.

[1. Zhang W, et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301–11. 2. Pascual E, et al. *Ann Intern Med* 1999;131:756–9. 3. Pérez-Ruiz F, et al. *J Rheumatol* 2007;34:1888–93. 4. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 4. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). *Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia* (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013. 5. Pérez-Ruiz F, et al. *J Clin Rheumatol* 2011;17:349–55. 6. Schlesinger N. *Minerva Med* 2007;98:759–67.]

De gouden standaard is aantonen van uraatkristallen in het punctaat. Vaak te verkrijgen tijdens begin van aanval, soms uit knobbels of n.a.v. echografie als er een dubbelcontour wordt gevonden. In een minderheid wordt er echter microscopisch onderzoek gedaan. Bij ons in Nederland zal de reumatoloog in alle gevallen proberen bewijs te verkrijgen door punctie. Een gewone microscoop met een polarisatiefilter voor en achter het preparaat zal dubbelbreking kunnen aantonen. Gele naaldjes in de richting van de lambda betekent uraatsbewijs, andere kristallen doen dit niet.

Slide 36 – Nederlandse jicht calculator

(verkrijgbaar als APP: "Gout Diagnosis Calculator")



[Hein Janssens et al, Arch Internal Med 2010; 170;1120-6]

In de regio Lobith-Arnhem is voor de huisarts de jichtcalculator ontwikkeld, waarbij een score onder de 8 betekent: overweeg een punctie voor kristalbewijs.

In de herziene NHG-Standaard (2017) is een belangrijke plaats ingeruimd voor de door dr. Matthijs Janssen c.s. ontwikkelde en gevalideerde diagnostische beslisregel, de jichtcalculator. Deze is gratis als APP te downloaden via de APP store: gout calculator.

Toetsvraag 8

Slide 37 – Test uw kennis

Röntgenonderzoek, echografie, MRI, CT-scan en *dual energy* CT (DECT) kunnen gebruikt worden voor de diagnostiek van jicht. Sommige van deze technieken kunnen neerslagen van uraatkristallen zichtbaar maken in de gewrichten.

Slide 38 – Antwoord

Röntgenonderzoek, echografie, MRI, CT-scan en *dual energy* CT (DECT) kunnen gebruikt worden voor de diagnostiek van jicht. Sommige van deze technieken kunnen neerslagen van uraatkristallen zichtbaar maken in de gewrichten.

A. Waar

B. Niet waar

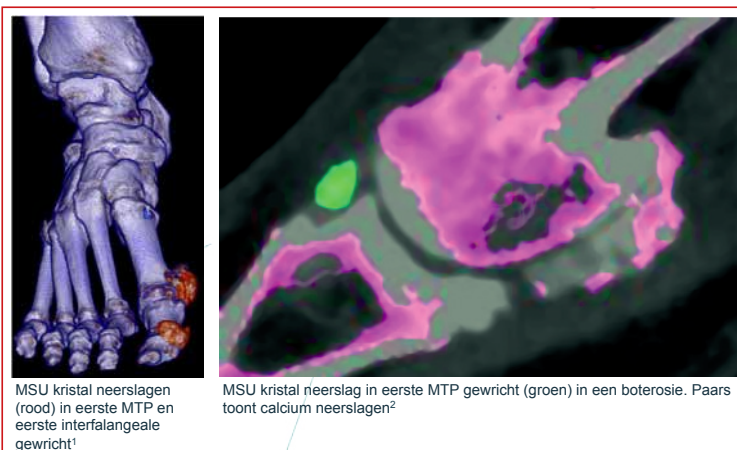
Slide 39 – Röntgenonderzoek



[Images courtesy of Dr. Fernando Pérez-Ruiz, Cruces University Hospital, Baracaldo, Spain.]

Op röntgenfoto's kunnen na verloop van tijd erosies en botophelderings worden gevonden, maar dan staan we wel met 10-0 achter. Met echografie kunnen we een dubbelcontour vinden als er uraat gestapeld licht, veelal fraai geordend tegen het kraakbeen: eerste laagje is bot, tweede laagje is uraatcoating. Bij chondrocalcinose/ calcium-pyrosfosfaat het welk in het kraakbeen zit, ziet dat er heel anders uit.

Slide 40 – DECT beelden



MSU kristal neerslagen (rood) in eerste MTP en eerste interfalangeale gewricht!

MSU kristal neerslag in eerste MTP gewricht (groen) in een boterosie. Paars toont calcium neerslagen?

[DECT=dual energy computed tomography; MSU=monosodium urate; MTP=metatarsophalangeal.

1. Dalbeth N, Doyle AJ. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:823-38.

2. McQueen FM, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:173-81.]

Uitleg in video

In sommige centra vindt in de experimentele setting de *dual energy* CT-scan plaats: met wel extra röntgenstralen kunnen calciumzouten van bot en uraatzout hier groen van elkaar worden onderscheiden.

Uitleg bij dia

Naast kenmerken van jicht, gedetecteerd door gewone computertomografie (CT)-scan, kunnen met *dual energy computed tomography* (DECT) kristalafzettingen van monosodium uraat (MSU) vastgesteld en visueel onderscheiden van andere materialen van verschillende chemische samenstelling (bijvoorbeeld calcium).^{1,2}

Met behulp van DECT is het mogelijk om verschillende kleuren toe te wijzen aan materialen met een verschillende chemische samenstelling, zoals uraat.¹

MSU kristalafzetting (rood) in metatarsophalangeale (MTP) gewrichts- en interfalangeale gewricht van de grote teen.¹

MSU kristalafzetting (groen) in eerste MTP-gewricht binnen een boterosie. Roze gebieden tonen calciumafzetting.²

[1. Dalbeth N, Doyle AJ. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:823-38. ; 2. McQueen FM, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:173-81.]

Slide 41 – Differentiaal diagnostiek van jicht

Acute klinische presentatie	Chronische klinische presentatie
• Septische artritis ¹	• Reumatoïde artritis ¹
• Pseudojicht ¹	• Osteoartrose ¹
• Reumatoïde artritis ¹	• Pseudojicht ¹
• Trauma ¹	• Artritis Psoriatica ¹
• Non-axiale spondyloartropathien ²	• Non-axiale spondyloartropathien ²
• Overige (b.v. stress, avasculaire necrose) ¹	

[CPPD=calcium pyrophosphate dihydrate.

[1. Gaffo AL. Chapter 8. In: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

2. Wolfe F, Cathey MA. J Rheumatol 1991;18:1232-4.]

Uitleg in video van de online nascholing

Vaak is de differentiaal diagnose waar je als arts voor staat in de acute fase een septische artritis of pseudojicht en in de chronische fase RA of artrose.

Uitleg bij dia

Er zijn andere aandoeningen die met vergelijkbare klinische kenmerken als jicht.¹

Overweging moet worden gegeven aan een grondige differentiële diagnostiek bij patiënten met verdenking op jicht.²

[1. Gaffo AL. Chapter 8. In: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. ;

2. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 4. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.]

Diagnostiek in de NHG-Standaard [NHG-Standaard 2017]

- Laboratoriumonderzoek: Bepaal bij twijfel over het bestaan van een jichtartritis het urinezuurgehalte (referentiewaarde 0,35 mmol/l)
- Een jichtartritis gaat vaak samen met en geeft een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Let daarom bij patiënten met een jichtartritis extra op cardiovasculaire risico's, en stel daarvoor een risicoprofiel (zoals gebruikelijk inclusief bepaling van de nierfunctie) op.

Toetsvraag 9

Slide 42 – Test uw kennis

Serum urinezuurspiegels kunnen worden gebruikt om de diagnose jichtaanval te stellen.

Slide 43 – Antwoord

Serum urinezuurspiegels kunnen worden gebruikt om de diagnose jichtaanval te stellen.

- A. Waar
- B. Niet waar**

Slide 44 – Urinezuurverlagende therapie

Slide 45 – Voorlichting van de patiënten is essentieel

Patiënt informeren en adviseren

- kan één tot drie weken duren, waarna volledig herstel optreedt
- enige tijd rust op geleide van de pijn
- koelen van het gewricht met ijs kan de pijn verlichten

Behandeling van een aanval met medicijnen vermindert de pijn binnen één tot twee dagen

Indien zich meerdere aanvallen voordoen, dan dient urinezuurverlagende therapie te worden gestart

Slides 46 en 47 – NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017

[Herziene NHG-standaard Artritis 2017, <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>]

Herziene NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017

[Herziene NHG-standaard Artritis 2017, <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>]

Slide 46 – Jichtartritis

- Geef een NSAID (zie artritis algemeen) of 1 dd 30 mg prednisolon gedurende 5 dagen. Verleng tot tien dagen bij onvoldoende verbetering
- Geef colchicine bij uitblijvend effect van bovengenoemde middelen: geef 2-3 dd 0,5 mg tot pijn verdwenen is gedurende maximaal 5 dagen; stop bij maagdarmklachten (=toxiciteit)
- Overweeg een intra-articulair corticosteroïd bij onvoldoende effect van of contra-indicaties voor NSAID, prednisolon of colchicine
- Let bij patiënten met jicht extra op cardiovasculaire risico's (zoals hypertensie) en nierschade.

Uitleg bij dia

Allereerst begint het beleid met voorlichting over het feit dat het tot 3 weken kan duren voordat volledig herstel plaatsvindt. Men moet rust nemen op geleide van de pijn. Het koelen van aangedane gewricht speelt een rol.

Om de aanval te laten ophouden, zijn specifieke medicamenten zoals prednison en colchicine nodig, en die hebben dit effect in 1-3 dagen.

Herziene NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017 - vervolg

[Herziene NHG-standaard Artritis 2017, <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>]

- Start alleen een urinezuurverlagende behandeling als de diagnose voldoende zeker is. Dit is het geval als er urinezuurkristallen in de gewrichtsvloeistof zijn aangetoond of als een patiënt een score van ≥ 8 heeft volgens de diagnostische beslisregel (zie Evaluatie) een verhoogd urinezuurgehalte.
- De patiënt kan met een urinezuurverlagende behandeling starten terwijl de artritis nog aanwezig is.

Herziene NHG-standaard Artritis (M90) uit 2017 - vervolg [Herziene NHG-standaard Artritis 2017, <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>]

Slide 47 – Urinezuurverlagende therapie (ULT):

Uitleg bij dia

- Overweeg ULT bij een aanvalsfrequentie van meer dan 3x per jaar, bij jichttophi of wanneer de patiënt de aanvalsfrequentie onaanvaardbaar vindt.
- Bepaal voor aanvang het urinezuur en controleer elke 4 weken tot een aanvaardbare aanvalsfrequentie bereikt is ener een daling van de spiegel is onder 0,35 mmol/l.

- Start alleen als de diagnose voldoende zeker is. Dat is alleen zo bij aangetoonde urinezuurkristallen in de gewrichtsvloeistof of als een patiënt een score van 8 of hoger heeft volgens de diagnostische beslisregel
- Bij twijfel over de diagnose: verwijfs voor een gewrichtspunctie.
- Start met allopurinol 1 dd 100 mg, verhoog de dosis met 100 mg per vier weken. Ook bij een verminderde nierfunctie tot een aanvaardbare aanvalsfrequentie bereikt is, maximaal 2 dd 300 mg. Meestal is één dosis van 300 mg voldoende.
- Verhoog bij tophi de dosis tot 300 mg in stappen van 100 mg per 4 weken, tophi verdwijnen pas na 6-12 maanden
- Bepaal de creatinineklaring voor aanvang van en jaarlijks tijdens de behandeling en pas de dosering aan; maximaal 300 mg per dag bij klaring 50-80 ml/min, 200 mg bij klaring 30-50 ml/min en 100 mg bij klaring 10-30 ml/min
- Bij onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen: start benzbromaron 1 dd 50-100 mg, maximaal 1 dd 200 mg
- Vervolg het therapeutische effect van allopurinol aan de hand van de frequentie van de jichtaanvallen en/of het verdwijnen van eventuele jichttophi.25) Bepaal voor het ophogen van de dosering tijdens de instelfase, naast een uitgangswaarde, om de vier weken het urinezuurgehalte totdat de aanvalsfrequentie aanvaardbaar is. Houd hierbij een referentiewaarde van $\leq 0,35$ mmol/l aan.

Toetsvraag 10

Slide 48 – Test uw kennis

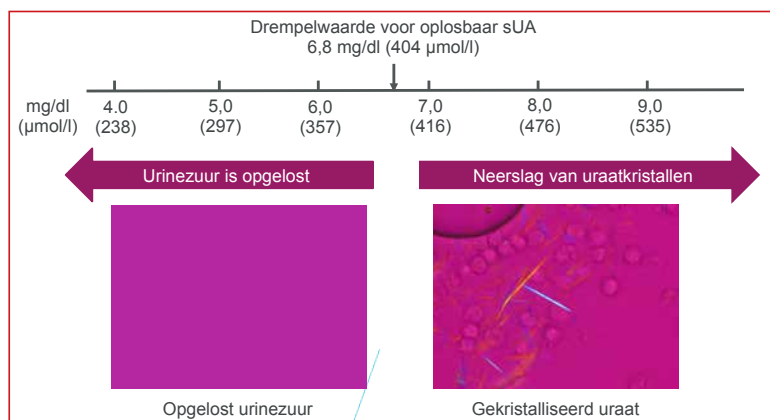
Wat zijn de voordelen van urinezuurverlagende therapie?

Slide 49 – Antwoord

Wat zijn de voordelen van urinezuurverlagende therapie?

- A. Oplossen van uraatkristallen
- B. Voorkomt vorming van nieuwe uraatkristallen
- C. Voorkomt recidieven
- D. Vermindert de afmeting van tophi
- E. Alle bovenstaande antwoorden zijn correct**

Slide 50 – Hyperurikemie leidt tot natriumuraatkristallvorming



[Image of crystallised urate courtesy of Dr Eliseo Pascual. MSU=monosodium urate; sUA=serum uric acid.

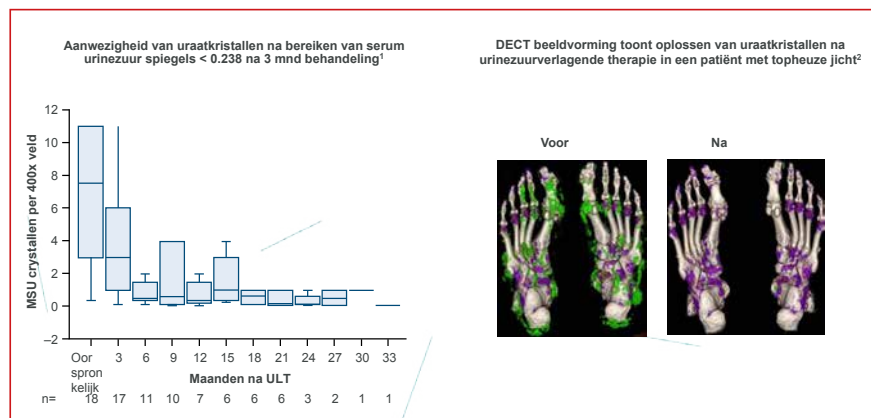
Schumacher R. Cleve Clin J Med 2008;75:S2-S4. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1312-24. Terkeltaub R, Edwards NL. Chapter 1. In: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition).

Durant: Professional Communications, Inc, 2013.]

Hyperurikemie leidt tot de afzetting van mononatriumuraat (MSU)-kristallen door het lichaam.^{1,2}

[1. Schumacher R. Cleve Clin J Med 2008;75:S2-S4. ; 2. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1312-24.]

Slide 51 – Verlaging van serum urinezuur lost uraatkristallen in het synoviale vocht op



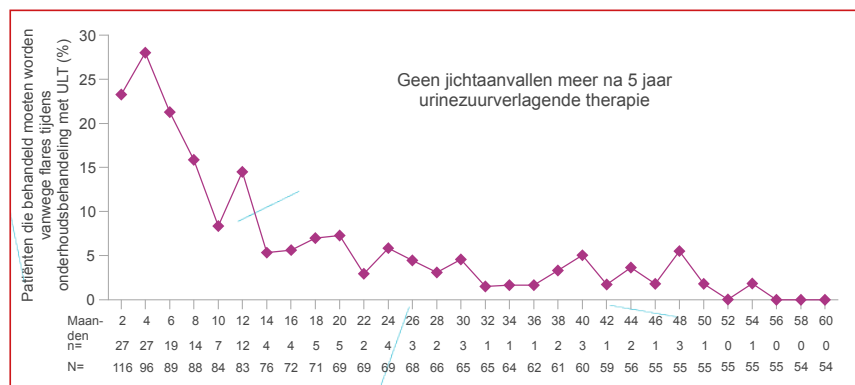
DECT=dual-energy computed tomography; MSU=monosodium urate; sUA=serum uric acid; ULT=uric acid-lowering therapy.

1. Pascual E, Sivera F. Ann Rheum Dis 2007;66:1056–8. 2. Araujo EG, et al. RMD Open 2015;1:e000075.

Uraatkristallen lossen op en tophi gaan in regressie. Bij een lagere serum uraatspiegel zal er op enig moment geen kristallen meer gevormd kunnen worden. Kristallisatieomslagpunt ligt bij 0,404 mM, afhankelijk van de temperatuur en pH.

Slide 52 – Lange termijn urinezuurverlagende therapie kan jichtaanvallen voorkomen

Open-label extensie van de FOCUS studie (5 jaar follow up van patiënten met jicht (n=116))



FOCUS=Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate-lowering efficacy and Safety; ULT=uric acid-lowering therapy. Schumacher HR Jr, et al. Rheumatology (Oxford) 2009;48:188–94.

Uitleg in video van de online nascholing

Na een vijf jaar durende behandeling met uraatverlagers komen jichtaanvallen ook zonder beschermende maatregelen niet meer voor.

Uitleg bij slide 52

Dit was een vijf jaar durende, open-label, extensie van de fase 2 FOCUS-trial en werd uitgevoerd in 23 centra in de VS.¹ Patiënten werden gerekruteerd na afronding van een 28-daagse, multicenter, placebogecontroleerde fase 2-studie naar eenmaal daags febuxostat 40 mg, 80 mg of 120 mg bij patiënten met jicht volgens de voorlopige criteria van de American Rheumatism Association (ARA) uit 1977 voor de classificatie van de acute arthritis van primaire jicht.^{1,2} Van de 145 patiënten die de fase 2-studie afrondden, kwamen 116 in de open-label extensie FOCUS-studie (Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate-lowering efficacy and Safety).¹

Elke patiënt kreeg aanvankelijk febuxostat 80 mg/dag gedurende 4 weken.¹

Tussen week 4 en 24 kon de dosis febuxostat titreren tussen dagelijkse doses van 40 mg, 80 mg of 120 mg, om sUA

tussen 3,0 mg/dl en < 6,0 mg/dl te houden, om te reageren op een bijwerkingen of naar goedgevoelden van de onderzoeker.¹

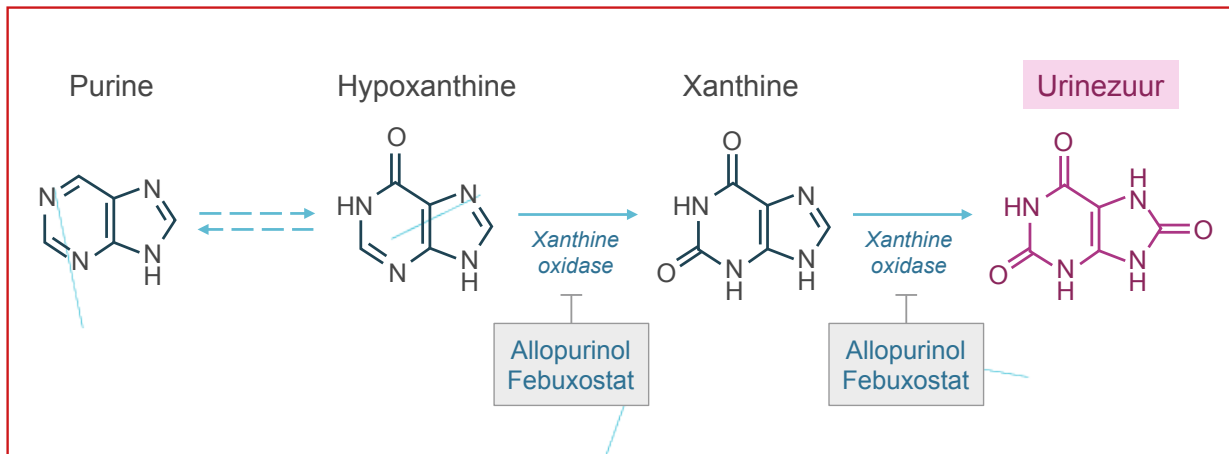
In week 28 moesten alle patiënten gedurende ten minste 4 weken een stabiele dosis ontvangen.¹

Alle patiënten kregen colchicine 0,6 mg BID gedurende de eerste 4 weken van de studie als profylaxe van jicht flares.¹

1. Schumacher HR Jr, et al. *Rheumatology* (Oxford) 2009;48:188–94.
2. Becker MA, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:916–23.

Slide 53 – Xanthine-oxidaseremmers

Slide 54 – Xanthine-oxidaseremmers, Allopurinol en febuxostat



Xanthine-oxidaseremmers

Allopurinol is sinds 1963 beschikbaar en later Febuxostat. Allopurinol wordt wereldwijd het meeste gebruikt (95%) vanwege langste ervaring, 1 maal daagse dosering in de meeste patiënten en lage kosten.

Slide 55 – Dosering en toediening van allopurinol en febuxostat

	Allopurinol	Febuxostat
Toediening	• Oraal eenmaal daags of BID (> 400 mg) ¹	• Oraal eenmaal daags ^{2,3}
Dosis	• Startdosis: 50–100 mg/dag ¹ • Verhoging iedere 2–4 weken ¹ • Vaakst gebruikte dosis: 300 mg/dag ¹ – Tot 800 mg/dag (FDA) ⁴ – Tot 900 mg/dag (BSR) ⁵	• Pas dosis aan, om streef-sUA-spiegel te bereiken: – USA: 40 mg of 80 mg/dag ² – EU: 80 mg of 120 mg/dag ³
Dosisaanpassing voor nierfunctie	• Dosis aanbevelingen gebaseerd op creatinineklaring ⁶	• Geen voor milde tot matige nierfunctiestoornis; weinig gegevens over ernstige ^{2,3}

BID=twice daily; BSR=British Society of Rheumatology; FDA=Food and Drug Administration; sUA=serum uric acid.

[1. Neogi T, et al. *N Engl J Med* 2011;364:443–52. 2. Uloric (febuxostat). US prescribing information. Revised March 2013. 3. Adenuric (febuxostat). European Public Assessment Report. Revised January 2013. 4. Khanna D, et al. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012;64:1431–46. 5. Jordan KM, et al. *Rheumatology* (Oxford) 2007;46:1372–4. 6. Hande KR, et al. *Am J Med* 1984;76:47–56.]

Uitleg in video van de online nascholing

De gebruikte doseringen zijn 100 tot 800 mg allopurinol en 80-120 mg febuxostat. Bij 20% komen allopurinol-afhankelijke bijwerkingen: misselijk en diarree en mobilisatie flares en soms een huid rash. We dienen te waken voor de allergische huidaandoening van Stevens Johnson, want dit is een in potentie dodelijk gevolg: vlot bij huidlast even controleren dus.

Uitleg bij slide 55

Bij toediening van allopurinol > 300 mg/dag kan het nuttig zijn tweemaal daags verdeelde dosering te gebruiken, om bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel (CNS) en maagarmkanaal (GI) te verminderen.

Dalbeth N, Stamp LK. Chapter 13. In: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal Arthropathies (First edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Probenecid, sulfinpyrazon en benzbromaron

Toetsvraag 11

Slide 57 – Test uw kennis

Wat is het primaire werkingsmechanisme van uricosurica?

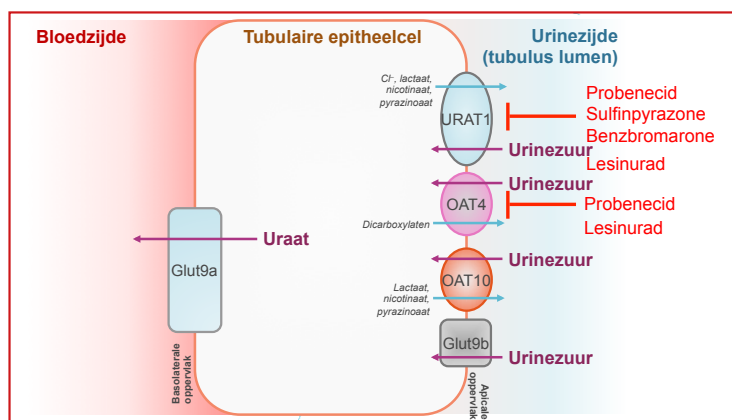
Slide 58 – Antwoord

Wat is het primaire werkingsmechanisme van uricosurica?

- A. Remmen van de urinezuur productie
- B. Verhogen van de renale filtratie van urinezuur
- C. Verhogen van de renale uitscheiding van urinezuur
- D. Verminderen van de reabsorptie van urinezuur**
- E. Alle bovenstaande antwoorden

Als we targets niet halen, valt te denken aan uricosurics.

Slide 59 – Uricosurica remmen de renale reabsorptie van urinezuur



Cl⁻=chloride anion; Glut=glucose transporter; OAT=organic anion transporter; URAT=urate transporter. Burckhardt G, Burckhardt BC. Handb Exp Pharmacol 2011;201:29–104. Keenan RT, et al. Chapter 94. In: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Mikuls TR, et al. Chapter 65. In: Firestein GS, et al. (eds). Shin HJ, et al. Nephrology (Carlton) 2011;16:156–62.

Er zijn speciale uraattransporters in de tubuli, om uraat weer terug uit de voorurine te absorberen naar de bloedbaan. Deze transporters kunnen we blokkeren met benzbromaron en probenecid op URAT1 en probenecid en lesinurad op OAT4. Als je zo meer uraat laat wegplassen, zal de bloedpool verder afnemen. Deze uricosurica doen we veelal naast de maximaal verdragen dosering van de productieremmer.

Slide 60 – Casus

Hr. Van Loon, 46 jaar, vrachtwagenchauffeur heeft sinds twee dagen heftige pijn in zijn grote teen van zijn linkervoet. Hij komt moeizaam lopend uw spreekkamer binnen en ploft op de eerste de beste stoel. U ziet een rood, opgezet, warm MTP1 gewricht.

Nooit eerder gehad. Hr. Van Loon is toch wel wat te zwaar met zijn 102 kg bij 174 cm lengte. Hij rookt en lust wel een biertje op zijn tijd.

De diagnose ligt voor de hand: een eerste manifestatie van jicht.

Wat zijn de belangrijkste zaken in dit eerste consult?

Na 4 weken laat u de hr. Van Loon terugkomen

Wat gaat u nu met hem bespreken?

Overweegt u verwijzing?

Slide 61 – Acute aanval

Begin direct met de behandeling.

Voorlichting

NSAID of corticosteroïd. Bij onvoldoende effect: colchicine

IJs, rust

Na 4-6 weken:

Bespreek leefstijlfactoren

Beoordeel CV-risicofactoren, bloeddruk

Medicijn gebruik (diuretica)

Bepaal urinezuur, creatinine, glucose, cholesterol

Bespreek urinezuur verlagende therapie

Slide 62 – Profylaxe en behandeling van jichtaanvallen

Slide 63 – EULAR 2016 aanbevelingen voor profylaxe

Colchicine gedurende de eerste 6 maanden van urinezuurverlagende therapie

Aanbevolen dosering colchicine: 0,5–1,0 mg/dag/po: verlagen van dosering bij verminderde nierfunctie

Lage doses NSAID's kunnen overwogen worden bij intolerantie voor colchicine of contra-indicaties voor colchicine

EULAR=European League Against Rheumatism; MSU=monosodium urate; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; QD=once daily; ULT=uric acid-lowering therapy.

Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016; Epub ahead of print.

De EULAR beveelt aan gedurende langere tijd colchicine of NSAID, zoals naproxen, in te zetten tijdens uraatverlaging.

Toetsvraag 12

Slide 64 – Test uw kennis

Wat is het doel van profylaxe?

Slide 65 – Antwoord

Wat is het doel van profylaxe?

- A. Voorkomen van recidief aanvallen
- B. Voorkomen van jichtaanvallen tijdens opstarten van urinezuurverlagende therapie**
- C. Behandelen van de symptomen tijdens de jichtaanval

Slide 66 – Therapeutische doelen voor de behandeling van jichtaanvallen

Primaire doel: snelle en veilige vermindering van pijn en ongemak door afname van de ontstekingsreactie¹
Moet < 24 uur na begin van de aanval gestart worden²

[1. Becker, MA. UpToDate: Treatment of acute gout. Available at: www.uptodate.com (accessed September 2016). ; 2. Khanna P, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1447–61.]

Het doel voor de jichtaanvalsbehandeling is een snelle en veilige vermindering van ongemak; bij voorkeur te starten vlot na start van aanval: dus in de kiem smoren.

Slide 67 – EULAR 2016 aanbevelingen voor de eerstelijns behandeling van jichtaanval

Orale colchicine en/of NSAID's (plus op indicatie een protonpompremmer) of glucocorticoiden

- Aanbevolen dosering colchicine (< 12 uur na begin van de aanval):
1.0 mg (oplaaddosis), gevolgd door 0.5 mg na 1 uur
- Aanbevolen dosis glucocorticoiden: Prednison 30–35 mg/dag/po gedurende 3-5 dagen: intra-articulare aspiratie en injectie van een glucocorticoïd wordt eveneens aanbevolen
- De dosis van NSAID's wordt niet nader gespecificeerd
- Combinatie therapie kan overwogen worden bij patiënten met ernstige aanvallen

Overweeg IL-1 blokkers bij contra-indicaties voor colchicine, NSAID's en corticosteroiden

EULAR=European League Against Rheumatism; IL-1=interleukin-1; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016; Epub ahead of print.

De EULAR adviseert colchicine 3 dd 0,5mg en na 3 dagen 2 dd 0,5 mg of prednison 30 mg daags dan wel intra-articulare injectie. Eventueel NSAID's of IL-1-blokker. Uraatverlaging tijdens aanval of pas erna? Maakt niet veel uit als er een goede profylaxe wordt gegeven.

Slide 68 — Start urinezuurverlagende therapie tijdens een jichtaanval?

- Standaard wordt aanbevolen om urinezuurverlagende therapie niet te starten tijdens een aanval¹⁻³
- Leidt tot fluctuaties in urinezuur spiegel hetgeen aanleiding kan geven tot verergering van inflammatie³

ACR-richtlijn geeft aan dit niet nodig is⁴

Volgens de NHG standaard: "De Patiënt kan met een urinezuurverlagende behandeling starten terwijl de artritis nog aanwezig is"

ACR=American College of Rheumatology; sUA=serum uric acid; ULT=uric acid-lowering therapy.

[1. Neogi T, et al. N Engl J Med 2011;364:443-52. 2. Terkeltaub RA. N Engl J Med 2003;349:1647-55. 3. Eggebeen AT. Am Fam Physician 2007;76:801-8.

4. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46. 5. Hill E, et al. Arthritis Rheum 2013;65(Suppl 10). Abstract 1722.]

De American College of Physicians (ACP) stelt in hun diagnostische richtlijn dat punctie voor synoviaalvocht alleen nodig is in situaties met mogelijke jicht en de arts de situatie als twijfelachtig/ambigu inschat en de mogelijkheid van infectie overweegt. Er wordt niet specifiek een plek toebedacht aan de jichtcalculator of de 2015 EULAR-ACR classificatiecriteria.

Verder stelt de ACP dat je bij acute jicht de keuze hebt uit een glucocorticoïd, laag gedoseerd colchicine of NSAID (2 en 3), en stelt geen uraat-verlagende therapie te starten na een eerste jichtaanval of bij patiënten met laagfrequente jichtaanvallen. In stelling 5 wordt het belang van adequate informatie aan de patiënt geborgd.

Het meest correcte antwoord is inderdaad bij een vermeende aanval vlot te kunnen starten met prednison, colchicine of een NSAID. Snel doorsturen of snel starten met uraatverlagers duidelijk niet.

Slide 69 — Take Home messages

Jicht is een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten en nierziekten

Jicht is een te genezen aandoening!

Overweeg daarom langdurig actieve urinezuurverlagende therapie

Als beschouwing van de richtlijnen moeten we ervoor zorgen om lokaal een effectief netwerk te hebben voor gevallen waar snel een adequate diagnose nodig is. Dit geldt niet alleen voor de diagnostische fase, maar ook voor de behandel-fase. Daarnaast moeten we vlot remmers van de auto-inflammatie starten. Patiënteneducatie heeft een belangrijke plek, wat overigens niet mogelijk is als niet eerst de professionals een goed begrip van de materie heeft. In de juiste gevallen moeten uraatverlagers gestart worden, natuurlijk wel met een vooraf besproken profylaxe. Heroverweeg de behandeling op gezette tijden om overbodige behandeling te voorkomen.

Slide 70 — Bedankt voor uw aandacht

Ik hoop dat deze nascholing voldoet aan uw verwachtingen, wij houden ons aanbevolen voor suggesties ter verbetering.

Wij verwijzen u ook graag naar de online nascholingsvariant van deze nascholing. Als wij uw e-mail adres hebben ontvangt u van ons de link.

Vergeet niet uw handtekening op de presentielijst te plaatsen.

