

Uric acid, blood pressure, and gout management

Citation for published version (APA):

Scheepers, L. (2017). *Uric acid, blood pressure, and gout management: Beneath the surface*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.201707071s>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.201707071s](https://doi.org/10.26481/dis.201707071s)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

Jicht is de meest voorkomende reumatologische aandoening en ontstaat door het neerslaan van urinezuur kristallen in en rondom de gewrichten. Dit zorgt voor een pijnlijke ontstekingsreactie in het gewricht of de omringende weefsels. De belangrijkste risicofactor voor jicht is een verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed (hyperurikemie), hetgeen wordt veroorzaakt door een verstoring in urinezuurproductie en/of -excretie. Daarnaast gaan jicht en asymptomatische hyperurikemie vaak gepaard met ongunstige cardio-metabole uitkomsten, zoals overgewicht en hoge bloeddruk (hypertensie). Jicht en de bijbehorende nevenaandoeningen vormen een grote last voor zowel de patiënt als voor de gezondheidszorg. Het is daarom van belang meer inzicht te krijgen in de samenhang van jicht en andere aandoeningen en de zorgverlening omtrent jicht.

Het doel van dit proefschrift was tweeledig:

- I. Het onderzoeken van de rol van productie van urinezuur in de relatie tussen urinezuur en bloeddruk
- II. Het in kaart brengen van therapietrouw aan urinezuur verlagende medicatie bij patiënten met jicht en in de zorg omtrent jicht door huisartsen.

Het onderzoek in dit proefschrift werd uitgevoerd in verschillende observationele studies. Voor het beantwoorden van doelstelling II werd daarnaast de literatuur omtrent medicatie inname systematisch bestudeerd en werden huisartsen ondervraagd.

DEEL I: URINEZUUR EN BLOEDDRUK: DE ROL VAN URINEZUURPRODUCTIE

De laatste decennia is er veel belangstelling voor de rol van urinezuur bij de ontwikkeling van hoge bloeddruk. De oorzakelijkheid van het verband tussen urinezuur en bloeddruk is omstreden en de mogelijke onderliggende mechanismen zijn onduidelijk. Tot dusver is alleen het verband tussen urinezuurconcentraties en bloeddruk bestudeerd, en ontbrak onderzoek dat onderscheid maakte tussen de oorzaak van een verhoogd urinezuur, namelijk verhoogde productie of verminderde excretie. Er zijn aanwijzingen dat niet alleen het urinezuur zelf, maar ook de oxidatieve stress die ontstaat in de laatste fase van de productie van urinezuur verantwoordelijk is voor de nadelige invloed op bloeddruk. De oxidatieve stress die vrijkomt, kan mogelijk de perifere weerstand in de bloedvaten vergoten wat kan leiden tot een verhoogde bloeddruk.

De hypothese die getoetst wordt in deel I van dit proefschrift is dan ook dat een verhoogd productie van urinezuur, en niet alleen het urinezuur zelf kan leiden tot een hogere bloeddruk. Aangezien het vaststellen van urinezuurproductie niet uitvoerbaar is in grotere studies, hebben we drie verschillende maten als proxy voor urinezuurproductie gebruikt. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen en conclusies.

Hoofdstuk 2: variatie in het xanthine oxidoreductase gen

Binnen de Vlaamse FLEMENGHO en de Europese EPOGH studie onderzochten wij de associatie tussen varianten van het xanthine oxidoreductase (*XOR*) gen en bloeddruk. Het *XOR* gen codeert voor het enzym xanthine oxidoreductase (*XOR*) dat verantwoordelijk is voor het aanmaken van urinezuur. Daarbij keken wij of variaties van het *XOR* gen, als proxy voor 'urinezuur productie', geassocieerd waren met het risico op hypertensie en bloeddrukverandering over de tijd. De resultaten laten zien dat drie van de 25 onderzochte varianten in het gen samenhangen met een grotere toename in bloeddruk en een groter risico op hypertensie. Urinezuurconcentraties in het bloed hingen niet samen met variaties van het *XOR* gen.

Hoofdstuk 3: ratio's van verschillende purine metabolieten

Vervolgens onderzochten we de associatie tussen urinezuurconcentratie, urinezuurproductie en bloeddruk bij kinderen van de KOALA studie. In het bloed van deze 7-jarige kinderen hebben we de concentratie van urinezuur en de purines xanthine en hypoxanthine gemeten, en gekeken of deze samenhangen met een hogere systolische en diastolische bloeddruk. Ditmaal dienden ratio's van de verschillende metabolieten als proxy voor activiteit van het *XOR* enzym. Het hebben van een hogere urinezuur/xanthine en xanthine/hypoxanthine ratio, wijzend op een hogere *XOR* enzym activiteit, hing samen met een hogere diastolische bloeddruk. Daarnaast hing een hogere concentratie van urinezuur samen met een hogere diastolische bloeddruk. Dit suggereert dat al op jonge leeftijd zowel een verhoogde *XOR* activiteit als een hogere urinezuurconcentratie samenhangt met een hogere diastolische bloeddruk.

Hoofdstuk 4: urinezuur excretie in urine

Binnen De Maastricht Studie keken wij wederom naar de relatie tussen urinezuurproductie en bloeddruk. Ditmaal werd "overproductie" van urinezuur gedefinieerd op basis van de mate van urinezuurexcretie in urine. De aanwezigheid van een hogere concentratie urinezuur, bleek inderdaad samen te hangen met een hoger gemiddelde arteriële bloeddruk en de aanwezigheid van hypertensie.

Concluderend, de bevindingen van **hoofdstuk 2 – 4** suggereren dat een hoge urinezuurproductie samenhangt met een hogere bloeddruk. Het effect was vooral zichtbaar in de bloeddrukcomponenten die de perifere weerstand reflecteren, oftewel diastolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële bloeddruk. Of een langdurig verhoogde urinezuurproductie uiteindelijk zal lijden tot vaatstijfheid dient verder te worden onderzocht. De resultaten van deze studies geven aanleiding tot vervolgonderzoek dat zich richt op de validatie van de bestudeerde proxies en het verder bevestigen van de hypothese, gevolgd door het bepalen van de klinische relevantie. Bijvoorbeeld welke afkapwaarden voor productie dienen te worden

gehanteerd om te bepalen of iemand een verhoogd risico heeft op een hypertensie en cardiovasculaire ziektes en of het zinvol is XOR remmers voor te schrijven om urinezuurproductie te verminderen bij patiënten die geen jicht hebben.

DEEL II: THERAPIETROUW BIJ PATIËNTEN MET JICHT EN JICHTMANAGEMENT DOOR DE HUISARTS

Jicht wordt beschouwd als een goed behandelbare ziekte. Een acute jichtaanval wordt behandeld met ontstekingsremmers en in geval van chronische jicht is het verlagen van urinezuurconcentraties aanbevolen. Jicht wordt als chronisch beschouwd indien het recidiverend is of bij aanwezigheid van jichtknobbels, ook wel tofi genoemd. Ondanks de goede behandel mogelijkheden lijden veel patiënten aan recidiverende jicht, waaruit blijkt dat de behandeling niet optimaal is. Om de zorg omtrent jicht te verbeteren is het relevant de barrières van zowel de patiënt als behandelaar in kaart te brengen.

Bij veel chronische aandoeningen is het niet trouw gebruiken van medicatie een veelvoorkomend probleem. Therapie-ontrouw kan zorgen voor suboptimale controle van de ziekte, met alle nadelige gevolgen van dien. Eerder onderzoek wees uit dat therapie-ontrouw vaak voorkomt bij patiënten met jicht. Jongere patiënten en patiënten die niet ook bekend zijn met andere chronische aandoening zoals hypertensie of diabetes hebben een verhoogd risico om therapie-ontrouw te worden. Echter, het merendeel van deze studies is uitgevoerd in de Verenigde Staten en maak gebruik van verzekeringsdata. Of deze gegevens representatief zijn voor de jichtpatiënt in andere wereldregio's dient nader te worden onderzocht. Tevens ontbreekt er een overzicht van factoren die van invloed zijn op therapie-ontrouw.

Naast de patiënt speelt ook de huisarts een belangrijke rol bij de behandeling van jicht. Het handelen van de huisarts is afhankelijk van (i) de kennis over de pathofysiologie, oorzaken, en symptomen van jicht en (ii) de persoonlijk ideeën die de huisarts heeft over jicht (ziekteperceptie). De complexe interactie tussen kennis, ziekteperceptie en het daadwerkelijk handelen van de huisarts vraagt erom om gelijktijdig onderzocht te worden. Echter, dit ontbreekt nog.

Deel II van dit proefschrift richt zich daarom op het onderzoeken van therapietrouw bij jichtpatiënten die urinezuurverlagende medicatie voorgeschreven kregen. We keken naar de verschillende fases van therapietrouw: het starten, de uitvoering, en het stoppen of onderbreken van medicatie-inname. Daarnaast onderzochten we of de bevindingen van therapietrouw verschillend waren bij het gebruik van verschillende meetmethoden, bijvoorbeeld wanneer therapietrouw bepaald was aan de hand van het afhaalbewijs van de medicatie bij de apotheek, zelf-rapportage, of het elektronisch monitoren van het openen en sluiten van medicatiepotjes etc. Tot slot onderzochten we de kennis, ziekteperceptie en het daadwerkelijk handelen van de huisarts omtrent de zorg van jicht. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen en conclusies.

Hoofdstuk 5: therapietrouw bij jichtpatiënten

Binnen de huisartsendatabase 'Clinical Practice Research Datalink' (CPRD) uit het Verenigd Koninkrijk bestudeerden we therapie-ontrouw bij jichtpatiënten die allopurinol voorgeschreven kregen, de meest voorgeschreven urinezuurverlagende medicatie. Meer dan 50% van de patiënten was therapie-ontrouw. Slechts één-derde van de patiënten gebruikte meer dan 80% van de voorgeschreven medicatie gedurende de tijd dat patiëntgegevens aanwezig waren in het databestand (gemiddeld 5,5 jaar). Daarnaast onderbrak 40% van de patiënten hun medicatiegebruik met minimaal 90 dagen in het eerste jaar, oplopend tot bijna 60% in de eerste 5 jaar. Van deze patiënten herstartte bijna de helft, maar ondanks dit stoptte meer dan de helft wederom in het eerste jaar na herstart. Vrouwen en rokers hadden een verhoogd risico om therapie-ontrouw te worden, terwijl patiënten die antihypertensiva voorgeschreven kregen of leden aan overgewicht, dementie, diabetes, hoog cholesterol, en/of depressie vaker therapietrouw waren.

Hoofdstuk 6: systematische literatuur weergave van therapietrouw bij jichtpatiënten

In dit hoofdstuk wordt een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse naar therapietrouw bij jichtpatiënten gepresenteerd. In totaal werden 23 observationele studies geïdentificeerd. Verschillende meetmethodes van therapietrouw en kenmerken van studiepopulaties werden bestudeerd om te achterhalen of zij een deel van de therapietrouw konden verklaren. Wij zagen dat de mate van therapietrouw sterk samenhang met de gebruikte meetmethode. De waargenomen therapietrouw was velen malen hoger bij het gebruik van elektronisch monitoren van medicatiepotjes, het tellen van pillen door de behandelaar of zelf-rapportage, dan wanneer voorschrijf gegevens van de apotheek / huisarts werd gebruikt. Of dit enkel komt door de andere meetmethode of doordat andere meetmethodes ook vaak gepaard gingen met andere patiëntenpopulaties, zoals jichtpatiënten onder behandeling bij de reumatoloog in plaats van bij een andere behandelaar, kon niet worden afgeleid. De 13 studies die therapietrouw definieerden als "ten minste 80% van de observatietijd was gedekt met medicatie" werden samengenomen en lieten zien dat gemiddeld genomen nog geen 50% van de patiënten therapietrouw was. De mate van therapie-ontrouw in studies uitgevoerd in de Verenigde Staten waren vergelijkbaar met de resultaten van studies uit andere wereldregio's. Vijf studies onderzochten of patiënten hun medicatiegebruik onderbraken, hieruit bleek dat meer dan 50% van de patiënten hun therapie onderbraken met ten minste 30 dagen.

Therapietrouw hing samen met lagere urinezuurconcentraties. Daarnaast was er overtuigend bewijs dat patiënten die ouder zijn, lijden aan meerdere chronische aandoeningen, of lijden aan diabetes en/of hypertensie beter therapietrouw zijn. De reden voor therapie-ontrouw was slechts in enkele studies bestudeerd en hier konden geen conclusies aan worden verbonden.

Hoofdstuk 7: management van jicht door de huisarts

Tot slot werden zowel het kennisniveau als de percepties van huisartsen over de ziekte jicht bestudeerd. Hierbij maakten wij gebruik van bestaande vragenlijsten en aanvullende verdiepende vragen. De kennis over de pathofysiologie, symptomen en de behandeling van acute jicht was nagenoeg uitstekend onder huisartsen. Echter, wij vonden een grote variatie betreft de zorg van chronische jicht. Met name op het gebied van leefstijladvies, het voorschrijven van urinezuurverlagende medicatie en de bijkomende controle van therapietrouw en urinezuurbepaling in het bloed. Een gebrek aan tijd en het neerleggen van de verantwoordelijkheid bij de patiënt waren hiervoor voornaamste redenen.

Concluderend, de resultaten van **hoofdstuk 5 – 7** laten zien dat management van jicht nog veel te wensen over laat. Een meerderheid van de patiënten was therapie-ontrouw in het nemen van urinezuurverlagende medicatie. Echter, we vonden grote verschillen in de mate van therapietrouw bij de verschillende meetmethodes. Of dit kwam door de gebruikte methode, studieduur of –populatie konden we niet achterhalen. Op basis van onze bevindingen adviseren wij dat toekomstige studies kwantitatief en kwalitatief onderzoek combineren. Zo kan meer inzicht in de dynamiek van medicatiegebruik worden verkregen en kan de reden achter stoppen en herstarten worden achterhaald.

Ten slotte zagen we dat ondanks de goede kennis van de huisarts over de pathofysiologie, oorzaken en symptomen van jicht de lange termijn zorg vaak onvoldoende. Duidelijke richtlijnen voor de lange-termijn zorg van jicht zijn hierbij belangrijk. Bij het bewerkstelligen van dit doel is het belangrijk te realiseren dat de gegeven zorg van de huisarts en reumatoloog van elkaar kunnen verschillen. De patiënt onder behandeling bij de huisarts heeft mogelijk een ander ziekteverloop en daarom andere zorg nodig dan de patiënt onder behandeling bij een reumatoloog. De richtlijnen voor de huisarts zouden dan ook gebaseerd moeten worden op wetenschappelijk onderzoek bij eerstelijns jichtpatiënten en niet, wat nu meestal het geval is, op patiënten uit de tweedelijns zorg.