

huisarts & praktijk

Op de dagelijkse praktijk van de huisarts gerichte nascholing, welke voor zover niet anders is aangegeven, is ontleend aan Update, Journal of Post-graduate General Practice, waarvan huisarts en wetenschap het copyright voor Nederland verwierf.

Hyperuricemie 451
 Uit de praktijk:
 Het echtpaar Klaassen 454

Hyperuricemie

Bij bevolkingsonderzoekingen is het niet mogelijk gebleken, een duidelijke grenswaarde aan te geven met betrekking tot een normale of afwijkende plasmaconcentratie van urinezuur. Afgezien van het feit dat de bepalingen van verschillende laboratoria in eenzelfde monster verschillende uitkomsten opleveren, gaat het optreden van complicaties bij hyperuricemie niet parallel aan het stijgen van de plasmaconcentratie van urinezuur. Voor mannen houdt men als normale waarden aan 0,20 – 0,42 mmol/l voor vrouwen 0,14 – 0,34 mmol/l. Voorts behoeft een hogere dan de gemiddelde plasmaconcentratie van urinezuur niet altijd gepaard te gaan met klachten of verschijnselen.

wordt, afhankelijk van de samenstelling van de voeding, meer of minder purinen aan de in het lichaam aanwezige voorraad toegevoegd. De endogene productie bedraagt bij volwassenen 35 tot 42 mmol per dag. Via de voeding wordt 18 tot 35 mmol per dag opgenomen.

De plasmaconcentratie van urinezuur hangt enerzijds af van de productie, anderzijds van de excretie. Deze concentratie weerspiegelt het totaal aanwezige urinezuur. De purinen adenine en guanine zijn twee van de vier bouwstoffen welke met de pentosen desoxyribose en ribose respectievelijk D.N.A. (desoxyribonucleïnezuur) en R.N.A. (ribonucleïnezuur) vormen. Purinen komen ook gecombineerd met fosfaten voor, als „mediators” bij de energie-overdracht, waarbij adenosine-trifosfaat (A.T.P.) en cyclisch adenosine-mono-fosfaat (A.M.P.) een rol spelen.

Een verhoogde endogene productie van urinezuur komt voor als een primaire, erfelijke abnormaliteit welke zogenaamde „primaire jicht” tot gevolg kan hebben. Bij een verhoogde celafbraak, zoals bij myeloproliferatieve aandoeningen en bij psoriasis, vindt men een verhoogd urinezuurgehalte van het plasma als secundair verschijnsel. Bij het zeldzame syndroom van Lesch-Nyhan, een aangeboren stofwisse-

Men kan zich bij het vaststellen van een grenswaarde, waarboven men de plasmaconcentratie van bijvoorbeeld urinezuur als pathologisch wil beschouwen, baseren op hetzij een statistisch dan wel een biochemisch uitgangspunt. In het eerste geval zou men die grens kunnen leggen bij een waarde welke tweemaal de standaardafwijking van het gemiddelde representeert. Vanuit biochemisch gezichtspunt kan men uitgaan van de oplosbaarheid, in dit geval van natriumuraat, de concentratie waarboven zich uraatkristallen vormen.

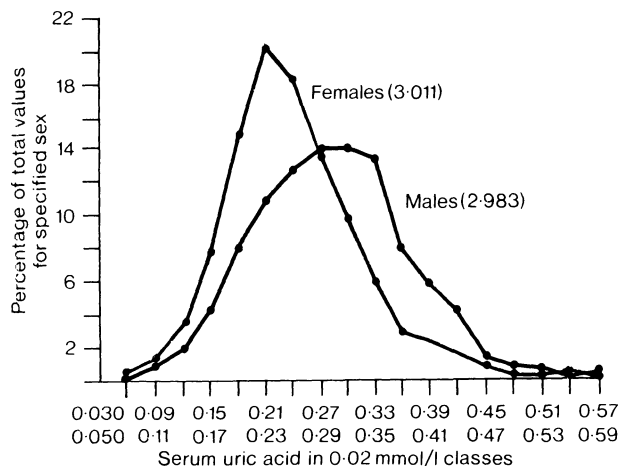
delde plasmaconcentratie van urinezuur, is op te merken dat deze is verdeeld volgens een Gausse kromme. De concentraties bij mannen zijn gemiddeld enigszins hoger dan bij vrouwen. Dit verschil treedt eerst na de puberteit op (figuur 1).

R. K. JACOBY, REUMATOLOOG
 NEDERLANDSE BEWERKING
 DR. H. G. M. VAN DER VELDEN

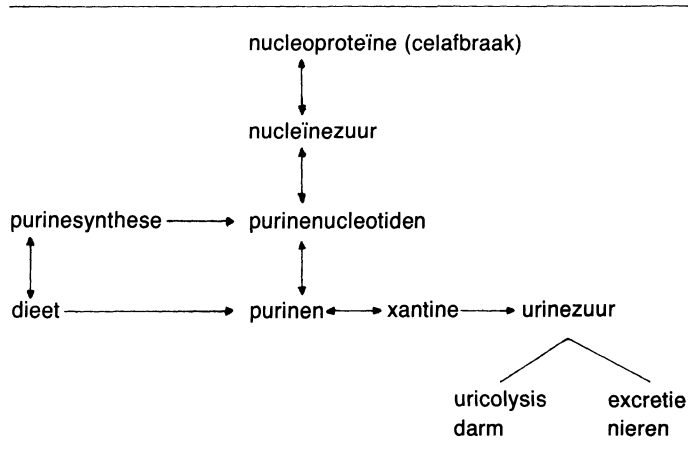
Wat betreft het statistische gegeven van de in een bevolking voorkomende gemid-

Urinezuur is het eindproduct van de purine-stofwisseling (schema). Bij de celafbraak komen grote hoeveelheden purinen vrij. Behalve deze endogene bron

Figuur 1. Verdeling plasmaconcentraties van urinezuur bij mannen en vrouwen, Tecumseh study, 1959-1960.



Schema. Purinestofwisseling.



lingsziekte, is de productie van urinezuur sterk verhoogd. Deze aandoening berust op een deficiëntie van het enzym hypoxanthine-phosphoribosyl-transferase.

Urinezuur wordt voor het grootste deel op actieve wijze via de nieren uitgescheiden. Slechts 25 tot 35 procent verlaat het lichaam via het maagdarmkanaal. De uitscheiding in de nieren is afhankelijk van het aantal functionerende nefronen. Bij chronische nierinsufficiëntie kan de excretie van urinezuur dusdanig afnemen dat een stijging van de plasmaconcentratie optreedt. Bij lichtere gevallen van nierinsufficiëntie blijft de plasmaspiegel nog normaal, tenzij de endogene productie van urinezuur verhoogd is of de voeding rijk is aan purine.

De actieve uitscheiding van urinezuur in de nieren kan worden beïnvloed door sommige medicamenten of stofwisselingsproducten. Bij acidose neemt de excretie van urinezuur door de nieren af. Acidose kan door allerlei oorzaken optreden, zoals zware lichamelijke inspanning, alcohol-intoxicatie, diabetes, glucogeenstapelingsziekte, enzovoort.

Diuretica uit de thiazidegroep (Chlotride, Hygroton, Navidrex, Esidrex, enzovoort) en in het algemeen alle diuretica die op de functie van de tubuli aangrijpen, kunnen de plasmaconcentratie van urinezuur doen stijgen. Sommige medicamenten hebben een verschillend effect naar gelang de dosering waarin zij worden gegeven. Acetosal bijvoorbeeld, veroorzaakt in lage dosis toegediend retentie en bij hogere doseringen juist een toename van de excretie van urinezuur. Probenecid (Benemide), pyrazolon-derivaten, adrenocorticoïde hormoon en andere steroïden maar ook coumarine-derivaten kunnen alle de excretie van urinezuur negatief beïnvloeden en de plasmaconcentratie ervan doen toenemen.

Ziektebeelden

De twee ziektebeelden welke het gevolg zijn van een verhoogde plasmaconcentratie van urinezuur zijn jicht en urinezuurnefropathie. Jicht in primaire vorm is een

Tabel 1. pH van de ochtendurine bij 80 controlepersonen, respectievelijk 325 patiënten met jicht (Gutman & Yu, 1974).

Urine pH	Con- troles	Jicht-patiënten	
		met steenvorming	zonder
4.8-5.0	12 (15%)	65 (48%)	68 (36%)
5.1-5.3	27 (34%)	36 (27%)	61 (32%)
5.4-5.6	20 (25%)	23 (17%)	46 (24%)
5.7-5.9	10 (13%)	9 (7%)	8 (4%)
> 5.9	11 (14%)	2 (1%)	7 (4%)

Tabel 2. Prevalentie van jicht, gerelateerd aan de plasmaconcentratie van urinezuur, bij mannen en vrouwen, in absolute getallen en tussen haakjes in procenten.

Plasmaconcentratie urinezuur (mmol/l)	Mannen		Vrouwen	
	Totaal	Jicht	Totaal	Jicht
<0.35	1281	11 (0.9)	2665	4 (0.15)
0.35-0.41	970	27 (2.8)	151	7 (4.6)
0.415-0.47	162	28 (17.3)	23	6 (26.1)
0.475-0.54	40	11 (27.5)	4	0 (0)
>0.545	10	9 (90.0)	1	0 (0)
Totaal	2463	86 (3.5)	2844	17 (0.6)

erfelijke stoornis in de urinezuur-stofwisseling. Er is een te geringe excretie door de nieren of een te grote endogene productie van urinezuur. Het klinisch beeld bestaat uit een synovitis, waarbij zich meestal in één gewricht, bij voorkeur van de benen, uraatkristallen vormen, een gecompliceerd pathofysiologisch mechanisme, waarbij zich een heftige en pijnlijke arthritis kan ontwikkelen. Vroeger, toen de behandeling met de thans beschikbare urinezuur verlagende middelen nog niet plaatsvond, ontwikkelde zich in een aantal gevallen een chronische jicht. Hierbij slaan uraten neer in de lichaamsweefsels, waardoor onderhuidse knobbels ontstaan, zogenaamde tophi. Deze tophi kunnen op hun beurt allerlei anatomische en functionele afwijkingen veroorzaken.

Secundair kan jicht ontstaan als gevolg van een verhoogde productie of door een verminderde excretie van urinezuur. Soms is een combinatie van beide factoren in het geding. Het klinisch beeld is bij secundaire jicht niet anders dan bij de primaire vorm. In de regel betreft het oudere mensen en relatief vaker vrouwen dan het geval is bij primaire jicht. Dikwijls en in toenemende mate is secundaire jicht het gevolg van een of andere medicamenteuze therapie, dus iatrogeen van origine. Door neerslag van uraten kunnen de nier-tubuli worden beschadigd en ontstaat een interstitiële fibrose. De uraatkristallen zetten zich niet alleen in het parenchym af maar hopen zich ook op in de tubuli en in de afvoerwegen van de nieren. Jichtpatiënten vormen in het algemeen een relatief zure urine, hetgeen de oplosbaarheid van uraten belemmert. Hierdoor kunnen uraatsenen ontstaan. Gelukkig is bij de meeste patiënten met jicht geen sprake van een toegenomen secretie van urinezuur in de tubuli. In de regel zetten de uraten zich af in weefsels en gewrichten. Quod vitam is dit minder gevaarlijk dan neerslag van uraten in het nierweefsel.

Bij de minderheid van de jichtpatiënten (circa 25%) slaan uraten echter neer in nierweefsel of nierafvoerwegen. Bij deze patiënten dient de productie van zo mogelijk alkalische urine te worden bevorderd. Door toediening van natriumbicarbonaat

kan men de pH van de urine verhogen, waardoor de oplosbaarheid van urinezuur sterk toeneemt en de risico's op steenvorming afnemen (tabel 1). Bij een pH van bijvoorbeeld circa 7 is de oplosbaarheid ongeveer 15 maal groter dan bij een pH van 5. Urinezuurnefropathie kan een gevolg zijn van zowel primaire als secundaire jicht.

Risico's van hyperuricemie

Zoals in de inleiding werd opgemerkt, is het niet mogelijk een grens aan te geven, waarboven men kan spreken van een pathologische plasmaconcentratie van urinezuur. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt slechts dat iemand met een plasmaconcentratie van bijvoorbeeld 0,54 mmol/liter een honderdvoudige kans heeft op het verwerven van jicht ten opzichte van iemand met een plasmaconcentratie van 0,35 mmol/liter.

Samenhang tussen de plasmaconcentratie van urinezuur enerzijds en het optreden van jicht, nierstenen en coronairziekte is een van de vele bevindingen bij de in 1949 gestarte en nog steeds voortgezette Framingham-study. In tabel 2, welke aan dit onderzoekproject is ontleend, wordt geïllustreerd hoe de kans op het optreden van jicht stijgt naarmate de plasmaconcentratie van urinezuur hoger is.

De gemiddelde leeftijd bij de eerste aanval van jicht is lager naarmate de desbetreffende patiënten een hogere plasmaconcentratie van urinezuur hebben (tabel 3).

De gegevens van de tabel 4 en 5 zijn eveneens ontleend aan de Framingham-study. Nier- of ureterstenen en coronairziekten komen, zoals uit deze gegevens blijkt, frequenter voor bij patiënten met een relatief hoog gehalte aan urinezuur in het bloed.

Behandelen of niet behandelen?

Het blijkt dikwijls verleidelijk een laboratoriumresultaat te „behandelen” zonder zich af te vragen of dit voor de gezondheid van de patiënt wenselijk, noodzakelijk of

Tabel 3. Gemiddelde leeftijd bij de eerste aanval van jicht.

Plasmaconcentratie urinezuur (mmol/l)	Aantal	Gemiddelde leeftijd
<0.35	11	51
0.35 -0.41	27	56.6
0.415-0.47	28	50.1
0.475-0.54	11	49.7
>0.545	9	43.4

misschien zelfs schadelijk is. De bevinding van een afwijkende laboratoriumwaarde vormt zelden het enige uitgangspunt voor het al of niet behandelen van de patiënt. Menig laboratoriumgegeven is bovendien niet voldoende „hard” om „zieken” van „gezonden” te onderscheiden. Het is dan ook niet eenvoudig richtlijnen voor de praktijk te geven terzake van een afwijking als een verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed. Er zal bij dit nog maar gedeeltelijk opgehelderde probleem altijd enig verschil van mening bestaan. Toch zijn de belangrijkste indicaties om tot behandeling over te gaan wel aan te geven.

Absolute indicaties voor de toepassing van urinezuurverlagende middelen zijn:

- twee of meer aanvallen van jicht, bij voorkeur geverifieerd door onderzoek van het synoviale vocht;
- urinezuurnefropathie waarbij uraatkristallen in de urine voorkomen, ondanks alkaliseren van de urine;
- bij de behandeling van myeloproliferatieve ziekten met cytostatica, zodra kan worden verwacht dat de urinezuurconcentratie zal stijgen;
- „inborn errors of metabolism” die samengaan met een sterk gestegen urinezuurconcentratie in het bloed.

Relatieve indicaties voor de toepassing van urinezuur-verlagende middelen zijn:

- Één aanval van jicht, geverifieerd door onderzoek van de synoviale vloeistof, indien het urinezuurgehalte in het bloed hoger is dan 0,42 mmol/liter. Het is de vraag, of in dit stadium met een levenslange therapie moet worden begonnen. In het algemeen kan men aanvankelijk volstaan met regelmatige controle (bijvoorbeeld om de drie maanden) van de urinezuurcon-

centratie in het bloed. Voor de pijnbestrijding kan dan worden volstaan met een tijdelijke behandeling met twee- tot drie-maal daags 200 mg fenylbutazon (Butazolidine), of drie- tot viermaal daags 50 mg indomethazin (Indocid).

– De vorming van nier- of ureterstenen bij een verhoogde plasmaconcentratie van urinezuur (boven 0,42 mmol/liter) en een verhoogde uitscheiding van urinezuur in de urine (> 47 mmol/per 24 uur). Deze patiënten moeten veel drinken, terwijl hun urine moet worden gealkaliseerd door toediening van bijvoorbeeld natriumbicarbonaat.

– Bij herhaling optredende hoge urinezuurconcentraties in het plasma, bijvoorbeeld als gevolg van behandeling met thiazide-diuretica en bij nierfunctiestoornissen. Men kan hierbij gebruik maken van middelen die de aanmaak van urinezuur verminderen dan wel de uitscheiding door de nieren stimuleren.

Xanthine-oxidase-remmers, zoals allopu-

Tabel 4. Plasmaconcentratie van urinezuur en de cumulatieve prevalentie van uraatstenen bij mannen en vrouwen in procenten.

Plasmaconcentratie urinezuur (mmol/l)	Mannen		Vrouwen	
	Aantal	Perc. stenen	Aantal	Perc. stenen
>0.42	212	12.7	28	7.1
>0.47	50	22	5	0
>0.54	10	40	1	0

rinol (Zyloric), verminderen de productie van urinezuur doordat zij de enzymatische omzetting van xanthine (een tussenproduct bij de afbraak van purinen in urinezuur) in urinezuur remmen. De excretie van urinezuur wordt bevorderd door de zogenaamde uricosurica, waarvan probenecid (Benemide) een voorbeeld is. Eerder werd opgemerkt dat ook andere stoffen zoals acetosol bij bepaalde doseringen een urinezuuruitdrijvend effect hebben.

In het algemeen dient levenslange behandeling met urinezuurverlagende middelen te worden overwogen bij patiënten met urinezuurconcentraties in het bloed welke hoger zijn dan 0,54 mmol/liter.

Al met al is hyperuricemie moeilijk te omschrijven, zowel naar de grens normaal-abnormaal als met betrekking tot de met een verhoogde waarde samenhangende

Tabel 5. Incidentie per tien jaren van coronair aandoeningen bij mannen van 30-59 jaar naar urinezuur-plasmaconcentratie.

Plasmaconcentratie urinezuur (mmol/l)	Coronair-aandoeningen (%)
<0.235	7
0.235-0.349	9.8
0.35 -0.41	9.1
>0.42	14.5
0.38 (gemiddeld bij jicht)	18.6 (betreft jicht-patiënten)

risico's. Het is onjuist zonder meer een behandeling in te stellen bij de bevinding van een verhoogd urinezuurgehalte. Anderzijds kan een therapie met urinezuurverlagende middelen aangewezen zijn indien de plasmaconcentratie bij herhaalde controles verhoogd blijft en mogelijke oorzaken van urinezuurretentie zijn overwogen respectievelijk zijn uitgesloten.

Zoals gewoonlijk is het antwoord op de vraag: „behandelen of niet?”, resultaat van een afwegen van de mogelijke voordelen tegen de risico's en nadelen (in dit geval onder andere een levenslange therapie) voor de patiënt.

Dieet-maatregelen hebben weinig risico en kunnen zinvol zijn. De voeding dient weinig purine te bevatten. Purine-rijk zijn hersenen, lever, nieren en bepaalde vissoorten. Bij het instellen van een medamenteuze therapie moet men verdacht zijn op ongewenste effecten en bijwerkingen. Zowel uricosurica als middelen die de productie van urinezuur remmen, kunnen bijvoorbeeld nieuwe aanvallen uitlokken. Dit mechanisme is nog slechts ten dele begrepen. Probenecid remt in lage dosis de actieve excretie, maar remt de terugresorptie bij hogere dosering. Merkwaardig genoeg treedt in het begin van de behandeling met allopurinol eveneens een tijdelijke verhoging van de plasmaconcentratie aan urinezuur op.

Ernst en verloop van jicht en andere complicaties van hyperuricemie zijn individueel zeer verschillend. In de meeste gevallen kan de huisarts de behandeling van jicht in eigen hand houden. Hij dient echter op de hoogte te zijn van de basis-principia van de urinezuurstofwisseling, de verschijnselen en complicaties die het gevolg kunnen zijn van een verhoogde concentratie van urinezuur in het bloed, en van de mogelijke bijwerkingen van urinezuurverlagende middelen.