Jicht

Inhoudsopgave

Jicht 1

Inhoudsopgave 2

Risicofactoren voor jicht en preventieve interventies 11

- Uitgangsvraag 11
- Aanbeveling 11
- Inleiding 11
- Conclusies 11
- Samenvatting literatuur 11
- Zoeken en selecteren 12
- Referenties 12
- Evidence tabellen 12
- Overwegingen 13
- Autorisatiedatum en geldigheid 13
- Initiatief en autorisatie 13
- Algemene gegevens 13
- Doel en doelgroep 13
  - Afbakening van de richtlijn 13
  - Beoogde gebruikers van de richtlijn 14
- Samenstelling werkgroep 14
  - Samenstelling van de werkgroep 14
- Belangenverklaringen 14
- Inbreng patiëntenperspectief 15
  - Verslag patiënteninterviews 15
- Methode ontwikkeling 16
- Implementatie 16
- Werkwijze 16
  - AGREE 16
  - Knelpuntenanalyse 16
  - Uitgangsvragen en uitkomstmaten 16
  - Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 16
  - Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 16
  - Samenvatten van de literatuur 16
  - Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 16
  - Formuleren van de conclusies 17
  - Overwegingen 17
  - Formuleren van aanbevelingen 17
  - Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 17
  - Indicatorontwikkeling 17
  - Kennislacunes 17
  - Commentaar- en autorisatiefase 17
- Zoekverantwoording 17
- Bijlage 18
  - Indicatoren 18
    - Indicator 1 18
    - Indicator 2 18
    - Indicator 3 19
    - Mogelijk ongewenste effecten 20
  - Algemene inleiding 20
  - Zoekfilter patiëntenperspectief 20
  - Methodologische checklist 21
  - Kennislacunes 26

De waarde van klinische criteria en diagnostische tests bij de diagnose van jicht. 27
Uitgangsvraag 27
Aanbeveling 27
Inleiding 27
Conclusies 27
Samenvatting literatuur 28
4.1 Wat is de waarde van de ACR-criteria en andere criteria sets in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij het stellen van de diagnose jicht? 28
Zoeken en selecteren 28
4.2 Wat is de waarde van echografie in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij de diagnose van jicht? 28
4.3 Wat is de waarde van een nodulaire laesie die klinisch op een tofus lijkt bij de diagnose van tofeuze jicht? 29
Referenties 29
Evidence tabellen 30
Overwegingen 38
Autorisatiedatum en geldigheid 38
Initiatief en autorisatie 38
Algemene gegevens 38
Doel en doelgroep 39
Afbakening van de richtlijn 39
Beoogde gebruikers van de richtlijn 39
Samenstelling werkgroep 39
Samenstelling van de werkgroep 39
Belangenverklaringen 39
Inbreng patiëntenperspectief 40
Verslag patiënteninterviews 40
Methode ontwikkeling 41
Implementatie 41
Werkwijze 41
AGREE 41
Knelpuntenanalyse 41
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 41
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 41
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 42
Samenvatten van de literatuur 42
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 42
Formuleren van de conclusies 42
Overwegingen 42
Formuleren van aanbevelingen 42
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 42
Indicatorontwikkeling 42
Kennislacunes 42
Commentaar- en autorisatiefase 43
Zoekverantwoording 43
Bijlage 44
Indicatoren 44
Indicator 1 44
Indicator 2 44
Indicator 3 45
Mogelijk ongewenste effecten 46
Algemene inleiding 46
Zoekfilter patiëntenperspectief 46
Methodologische checklist 47

Kennislacunes 52
Effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen. 53
Uitgangsvraag 53
Aanbeveling 53
Inleiding 53
Conclusies 53
Samenvatting literatuur 54
5.2 Glucocorticoïden (per os; intra-articulair; intramusculair) versus placebo, colchicine 56
5.3 Colchicine versus placebo 56
Zoeken en selecteren 57
Referenties 57
Evidence tabellen 57
Overwegingen 72
Autorisatiedatum en geldigheid 72
Initiatief en autorisatie 72
Algemene gegevens 72
Doel en doelgroep 72
Afbakening van de richtlijn 73
Beoogde gebruikers van de richtlijn 73
Samenstelling werkgroep 73
Samenstelling van de werkgroep 73
Belangenverklaringen 73
Inbreng patiëntenperspectief 74
Verslag patiënteninterviews 74
Methode ontwikkeling 75
Implementatie 75
Werkwijze 75
AGREE 75
Knelpuntenanalyse 75
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 75
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 75
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 75
Samenvatten van de literatuur 75
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 76
Formuleren van de conclusies 76
Overwegingen 76
Formuleren van aanbevelingen 76
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 76
Indicatorontwikkeling 76
Kennislacunes 76
Commentaar- en autorisatiefase 76
Zoekverantwoording 76
Bijlage 78
Indicatoren 78
Indicator 1 78
Indicator 2 78
Indicator 3 79
Mogelijk ongewenste effecten 80
Algemene inleiding 80
Zoekfilter patiëntenperspectief 80
Methodologische checklist 81
Kennislacunes 86
Preventie van recidiverende jicht 87

Uitgangsvraag 87
Aanbeveling 87
Inleiding 87
Conclusies 87
Samenvatting literatuur 88
Zoeken en selecteren 92
Referenties 92
Evidence tabellen 93
Overwegingen 106
Autorisatiedatum en geldigheid 108
Initiatief en autorisatie 108
Algemene gegevens 108
Doel en doelgroep 108
Afbakening van de richtlijn 108
Beoogde gebruikers van de richtlijn 108
Samenstelling werkgroep 108
Samenstelling van de werkgroep 108
Belangenverklaringen 109
Inbreng patiëntenperspectief 110
Verslag patiënteninterviews 110
Methode ontwikkeling 111
Implementatie 111
Werkwijze 111
AGREE 111
Knelpuntenanalyse 111
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 111
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 111
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 111
Samenvatten van de literatuur 111
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 111
Formuleren van de conclusies 112
Overwegingen 112
Formuleren van aanbevelingen 112
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 112
Indicatorontwikkeling 112
Kennislacunes 112
Commentaar- en autorisatiefase 112
Zoekverantwoording 112
Bijlage 114
Indicatoren 114
Indicator 1 114
Indicator 2 114
Indicator 3 115
Mogelijk ongewenste effecten 116
Algemene inleiding 116
Zoekfilter patiëntenperspectief 116
Methodologische checklist 117
Kennislacunes 122
Cardiovasculair risicomanagement bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie 123
Uitgangsvraag 123
Aanbeveling 123
Inleiding 123
Conclusies 123

Samenvatting literatuur 124
Zoeken en selecteren 128
Referenties 128
Evidence tabellen 128
Overwegingen 136
Autorisatiedatum en geldigheid 137
Initiatief en autorisatie 137
Algemene gegevens 137
Doel en doelgroep 137
Afbakening van de richtlijn 137
Beoogde gebruikers van de richtlijn 137
Samenstelling werkgroep 137
Samenstelling van de werkgroep 137
Belangenverklaringen 138
Inbreng patiëntenperspectief 139
Verslag patiënteninterviews 139
Methode ontwikkeling 140
Implementatie 140
Werkwijze 140
AGREE 140
Knelpuntenanalyse 140
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 140
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 140
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 140
Samenvatten van de literatuur 140
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 140
Formuleren van de conclusies 141
Overwegingen 141
Formuleren van aanbevelingen 141
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 141
Indicatorontwikkeling 141
Kennislacunes 141
Commentaar- en autorisatiefase 141
Zoekverantwoording 141
Bijlage 143
Indicatoren 143
Indicator 1 143
Indicator 2 143
Indicator 3 144
Mogelijk ongewenste effecten 145
Algemene inleiding 145
Zoekfilter patiëntenperspectief 145
Methodologische checklist 146
Kennislacunes 151
Jicht: Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg) 152
Uitgangsvraag 152
Inleiding 152
Referenties 152
Autorisatiedatum en geldigheid 152
Initiatief en autorisatie 152
Algemene gegevens 152
Doel en doelgroep 152
Afbakening van de richtlijn 152

Beoogde gebruikers van de richtlijn 152
Samenstelling werkgroep 152
Samenstelling van de werkgroep 152
Belangenverklaringen 153
Inbreng patiëntenperspectief 154
Verslag patiënteninterviews 154
Methode ontwikkeling 155
Implementatie 155
Werkwijze 155
AGREE 155
Knelpuntenanalyse 155
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 155
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 155
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 155
Samenvatten van de literatuur 155
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 155
Formuleren van de conclusies 156
Overwegingen 156
Formuleren van aanbevelingen 156
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 156
Indicatorontwikkeling 156
Kennislacunes 156
Commentaar- en autorisatiefase 156
Bijlage 157
Indicatoren 157
Indicator 1 157
Indicator 2 157
Indicator 3 158
Mogelijk ongewenste effecten 159
Algemene inleiding 159
Zoekfilter patiëntenperspectief 159
Methodologische checklist 160
Kennislacunes 165
Optimale organisatie van de diagnostiek van jicht 166
Uitgangsvraag 166
Aanbeveling 166
Samenvatting literatuur 166
Referenties 166
Overwegingen 166
Autorisatiedatum en geldigheid 166
Initiatief en autorisatie 166
Algemene gegevens 166
Doel en doelgroep 166
Afbakening van de richtlijn 166
Beoogde gebruikers van de richtlijn 167
Samenstelling werkgroep 167
Samenstelling van de werkgroep 167
Belangenverklaringen 167
Inbreng patiëntenperspectief 168
Verslag patiënteninterviews 168
Methode ontwikkeling 169
Implementatie 169
Werkwijze 169

AGREE 169
Knelpuntenanalyse 169
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 169
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 169
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 169
Samenvatten van de literatuur 169
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 169
Formuleren van de conclusies 170
Overwegingen 170
Formuleren van aanbevelingen 170
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 170
Indicatorontwikkeling 170
Kennislacunes 170
Commentaar- en autorisatiefase 170
Bijlage 171
Indicatoren 171
Indicator 1 171
Indicator 2 171
Indicator 3 172
Mogelijk ongewenste effecten 173
Algemene inleiding 173
Zoekfilter patiëntenperspectief 173
Methodologische checklist 174
Kennislacunes 179
Optimale organisatie van de zorg bij jicht en comorbiditeit 180
Uitgangsvraag 180
Aanbeveling 180
Samenvatting literatuur 180
Referenties 180
Overwegingen 180
Autorisatiedatum en geldigheid 180
Initiatief en autorisatie 180
Algemene gegevens 180
Doel en doelgroep 180
Afbakening van de richtlijn 180
Beoogde gebruikers van de richtlijn 180
Samenstelling werkgroep 180
Samenstelling van de werkgroep 180
Belangenverklaringen 181
Inbreng patiëntenperspectief 182
Verslag patiënteninterviews 182
Methode ontwikkeling 183
Implementatie 183
Werkwijze 183
AGREE 183
Knelpuntenanalyse 183
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 183
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 183
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 183
Samenvatten van de literatuur 183
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 183
Formuleren van de conclusies 184
Overwegingen 184

Formuleren van aanbevelingen 184
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 184
Indicatorontwikkeling 184
Kennislacunes 184
Commentaar- en autorisatiefase 184
Bijlage 185
Indicatoren 185
Indicator 1 185
Indicator 2 185
Indicator 3 186
Mogelijk ongewenste effecten 187
Algemene inleiding 187
Zoekfilter patiëntenperspectief 187
Methodologische checklist 188
Kennislacunes 193
Organisatie van communicatie tussen zorgverlener en jichtpatiënt. 194
Uitgangsvraag 194
Aanbeveling 194
Samenvatting literatuur 194
Referenties 194
Overwegingen 194
Autorisatiedatum en geldigheid 194
Initiatief en autorisatie 194
Algemene gegevens 194
Doel en doelgroep 194
Afbakening van de richtlijn 194
Beoogde gebruikers van de richtlijn 195
Samenstelling werkgroep 195
Samenstelling van de werkgroep 195
Belangenverklaringen 195
Inbreng patiëntenperspectief 196
Verslag patiënteninterviews 196
Methode ontwikkeling 197
Implementatie 197
Werkwijze 197
AGREE 197
Knelpuntenanalyse 197
Uitgangsvragen en uitkomstmaten 197
Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur 197
Kwaliteitsbeoordeling individuele studies 197
Samenvatten van de literatuur 197
Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs 197
Formuleren van de conclusies 198
Overwegingen 198
Formuleren van aanbevelingen 198
Randvoorwaarden (Organisatie van zorg) 198
Indicatorontwikkeling 198
Kennislacunes 198
Commentaar- en autorisatiefase 198
Bijlage 199
Indicatoren 199
Indicator 1 199
Indicator 2 199

Indicator 3 200
Mogelijk ongewenste effecten 201
Algemene inleiding 201
Zoekfilter patiëntenperspectief 201
Methodologische checklist 202
Kennislacunes 207

Risicofactoren voor jicht en preventieve interventies

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van niet-farmacologische interventies in de preventie van acute jicht aanvallen?

Aanbeveling

Beperk in de behandeling van jicht het gebruik van alcohol, fructoserijke voedingsmiddelen en purinerijk (lees: orgaan of grotere hoeveelheden) vlees, zeevruchten en purinerijke vissoorten.

Bevorder, vooral met het oog op de preventie van comorbiditeit, een gezonde leefstijl inclusief consumptie van vetarme zuivelproducten:

- ruime consumptie van vetarme zuivelproducten
- gewichtsreductie bij overgewicht
- gezond eten
- niet roken
- voldoende bewegen
- ruim vocht innemen

Overweeg naast niet-farmacologische adviezen ook eventuele farmacologische maatregelen zoals het zo mogelijk vermijden of vervangen van medicatie die leidt tot verhoging van de serumuraat spiegel zoals diuretica bij de behandeling van hypertensie.

Inleiding

Risicoreductie betekent voorkomen van jichtartritis. Bij de preventie van een acute jichtaanval kan men een onderscheid maken tussen het voorkomen van de eerste aanval (primaire preventie) en het voorkomen van een recidief van acute jicht (secundaire preventie). Gelet op de in de laatste decennia gerapporteerde toename van de prevalentie van jicht is primaire preventie een belangrijke doelstelling. Echter dit hoofdstuk richt zich, bij het ontbreken (zie ook onder) van evidence over primaire jichtpreventie, geheel op secundaire preventie van acute jichtartritis en daarmee ook van chronisch tofeuze jicht. Secundaire preventie vereist evenwel een correcte en tijdige diagnose.

Het tijdig en op indicatie instellen van urinezuurverlagende therapie, mits in combinatie met medicatie (zoals colchicine) die het risico op aanvallen na het starten van deze behandeling verlaagt, is secundaire preventie. Urinezuurverlagende farmacotherapie komt in hoofdstuk 5 over de medicamenteuze behandeling van jicht aan de orde. Dit hoofdstuk bespreekt de mate van bewijskracht van niet-farmacologische interventies voor de secundaire preventie van acute jichtaanvallen (en impliciet ook chronische jicht). Het sluit daarmee aan bij de klinische praktijk waarbij jichtpatiënten uitleg over de ziekte krijgen en doorgaans ook adviezen ontvangen over alom bekende risicofactoren zoals lichaamsgewicht en alcoholgebruik. Hoe gefundeerd zijn deze adviezen en wat mag men er van verwachten?

Risicofactoren als leeftijd en geslacht zijn niet beïnvloedbaar. Andere zijn dat in beginsel wel. Op basis daarvan mag men veronderstellen dat de kans op acute jichtaanvallen en progressie naar chronische (deformerende) tofeuze jicht effectief verminderd kan worden, althans als er sprake is van tijdige diagnosestelling, therapietrouw en tolerantie van voorgeschreven medicatie. Maatregelen gericht op beïnvloeding van risicofactoren zoals adviezen zijn niet altijd effectief omdat eventuele effecten aantoonbaar in klinische studies in de dagelijkse praktijk minder werkzaam kunnen zijn. De vraag is derhalve: wat is het spectrum van *niet-farmacologische interventies* die het risico op acute jichtaanvallen (en de progressie van jicht) kunnen verminderen? Met andere woorden: wat zijn de thans bekende (positieve en negatieve) risicofactoren en wat kunnen we er effectief aan doen teneinde de plotselinge en zeer pijnlijke jichtaanvallen en verergering van de ziekte te voorkomen?

Risicofactoren voor acute jicht
De kans één of meer keer een acute jichtaanval te krijgen wordt beïnvloed door veel factoren (Singh et al., 2011). Centraal staat de hoogte van de locoregionaal circulerende urinezuurconcentratie welke bepaald wordt door: de endogene productie van urinezuur; de exogene toevoer via spijs en drank en de renale en intestinale uitscheiding van urinezuur. Genetische factoren, waaronder geslacht, constitutionele invloeden (lichaamssamenstelling) en comorbiditeit (metabool syndroom, diabetes mellitus, hypertensie, hyperlipidemie) hebben een sterke invloed, evenals leeftijd en bepaalde medicamenten zoals diuretica. Acute medische, stressvolle situaties als operaties en hartinfarct kunnen een uitlokkend moment vormen voor een acute jichtaanval (Neogi, 2011). Vaak is de uitlokkende factor evenwel onduidelijk. Echter vaak spelen voedingsmiddelen zoals inname van alcohol of fructose hierbij wel een rol van betekenis.

Conclusies

Matig	Het is aannemelijk dat (orgaan)vlees, zeevruchten en purinerijke vissoorten het risico op acute jichtaanvallen verhogen. Het is aannemelijk dat zuivelproducten het serumurinezuur gehalte en daarmee de kans op acute jichtaanvallen verlagen. Het is aannemelijk dat alcohol, met name bier en sterke drank, maar ook (grotere hoeveelheden) wijn, het risico op een jichtaanval verhogen. Bronnen *(Singh et al., 2011)*

Laag	Er zijn aanwijzingen dat fructoserijke dranken en fructoserijk fruit het urinezuurgehalte in het serum verhogen en daarmee het risico op een jichtaanval doen stijgen. Er zijn aanwijzingen dat gewichtreductie (niet in de katabole fase maar wel erna wanneer een stabiele fase is bereikt), gezond eten, stoppen met roken, het bevorderen van bewegen en fitness en ruim innemen van vocht het risico op een jichtaanval doen afnemen; het risico op met jicht geassocieerde comorbiditeit lijkt eveneens af te nemen. Bronnen *(Singh et al., 2011)*

Matig	Het is aannemelijk dat niet-farmacologische interventies bij jicht slechts een beperkt urinezuurverlagend effect hebben van maximaal 10 tot 18% ofwel ongeveer 0,07 mmol per liter. Bronnen *(Singh et al., 2011)*

Samenvatting literatuur

Singh vond 751 referenties waarvan 53 studies voldeden aan de inclusie criteria (origineel vergelijkend onderzoek aan risicofactoren of preventie van jichtaanvallen). Risicofactoren werden in vier categorieën ondergebracht: alcohol, dieet, medicatie en chronische ziekten.

De relatie alcoholinname en jicht werd bestudeerd in 15 studies. Er bestaat een duidelijk verhoogd risico op een jichtaanval bij alcoholgebruik, met name geldt dit voor gebruik van

hogere eenheden per dag van bier en sterke drank. Vergeleken met niet- gebruikers van alcohol was het risico op een eerste jichtaanval in de bekende Framinghamstudie bij vrouwen driemaal verhoogd en bij mannen tweemaal (Bhole et al., 2010). Bier is zeer purinerijk. Het risico op een jichtaanval is voor bier groter dan voor sterke drank (spiritualiën). Het risico is het laagst voor wijn. Bij gebruik van twee of meer alcoholbevattende consumpties per dag zijn de relatieve risico's voor bier, sterke drank en wijn respectievelijk 2,51, 1,60 en 1,05 (Choi et al., 2004b). Alcoholvrij bier bevat weliswaar nauwelijks alcohol (max. 0,1%), maar nog steeds veel purine en elimineert het risico derhalve slechts ten dele.

Hogere consumptie van met suiker verrijkte 'soft drinks' (frisdranken met weinig of geen alcohol [< 0,5%]) en voedingsstoffen met een hoog fructosegehalte verhogen het risico op een eerste aanval van jicht. Suiker (tafelsuiker) is een disaccharide van glucose en fructose en bestaat daarmee voor de helft uit fructose. Gebruik van twee of meer suiker bevattende 'soft drinks' per dag verhogen – in tegenstelling tot suikervrije 'low calorie diet soft drinks' - het risico op een dergelijke aanval met 85%. Het verhoogde risico geldt ook voor fruitsappen en fruit rijk aan fructose. Nuttigen van één of meer appels of sinaasappels per dag verhoogt het risico op de eerste keer jichtartritis met 64% (Choi et al., 2008), hoewel een andere studie juist een beschermend effect aangaf (Williams, 2008).

Een hoger aantal porties per week van vlees of zeevruchten, zoals mosselen, oesters of kreeft, alsmede van purinerijke vissoorten als sardines en ansjovis verhoogt eveneens het risico op een eerste jichtaanval (Choi et al., 2004a). Plantaardig voedsel rijk aan purines of eiwit en genuttigd in matige hoeveelheden verhoogt het risico op een eerste jichtaanval niet. Zuivelproducten verlagen zelfs het risico op acute jichtaanvallen. Allerlei soorten melk bevorderen de renale uitscheiding van urinezuur (Dalbeth et al., 2010). Hoger gebruik van koffie – maar niet van thee – leidt tot een lager risico op jichtaanvallen (Choi et al., 2007). Hetzelfde is gerapporteerd voor foliumzuur en vitamine C (Shibolet et al., 2004; Choi et al., 2009; Lyu et al., 2003) en recent opnieuw voor het nuttigen van kersen en kersen extract (Zhang et al., 2012b). Een aantal medicamenten verhoogt de urinezuurspiegel en veroorzaakt daarmee het optreden van eerste én van recidief aanvallen van jicht blijkens epidemiologische studies. Het meest bekend in dit verband zijn diuretica (thiazides en lis diuretica), ciclosporine en doseringen <1g dd acetylsalicylzuur (Neogi, 2011).

Hypertensie, nierinsufficiëntie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, adipositas, metabool syndroom, vroege menopauze en (uiteraard) hyperurikemie zijn allemaal geassocieerd met het optreden en recidiveren van jichtartritis (Singh).

Bewijskracht
Voor de associaties tussen de diverse risicofactoren en de kans op een acute jichtaanval berust de bewijskracht vrijwel uitsluitend op observationeel onderzoek van niveau-B; derhalve is de bewijskracht matig tot laag (EBRO-methode; niveau-2 tot niveau-3).

Zoeken en selecteren

Bij het zoeken en selecteren van de literatuur naar risicofactoren voor (recidiverende) acute jicht en de werkzaamheid van niet-farmacologische interventies gericht op vermindering van het risico is niet opnieuw systematisch gezocht vanwege de beschikbaarheid van een recent systematische review (Singh) van goede kwaliteit (zie bijlage 'Methodologische checklist') en een zeer recente internationale richtlijn voor de behandeling van jicht van het American College of Rheumatology (Khanna et al., 2012a en 2012b). De ACR-richtlijn geeft dieet- en leefstijladviezen ter preventie van jichtaanvallen die grotendeels berusten op de systematische review van Singh. De werkgroep Jicht heeft besloten de aanbevelingen van de ACR-richtlijn over te nemen.

Referenties

Bhole, V., Vera, M. de, Rahman, M.M., Krishnan, E., & Choi, H. (2010). Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. Arthritis Rheum, 62, 1069-76.

Choi, H.K., Atkinson, K., Karlson, E.W., Willett, W., & Curhan, G. (2004a). Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med, 350, 1093-1103.

Choi, H.K., Atkinson, K., Karlson, E.W., Willett, W., & Curhan, G. (2004b). Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet, 363, 1277-81.

Choi, H.K., & Curhan, G. (2008). Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ, 336, 309-12.

Choi, H.K., Gao, X, & Curhan, G. (2009). Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. Arch Intern Med, 169, 502-7.

Choi, H.K., Willet, W., & Curhan, G. (2007). Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. Arthritis Rheum, 56, 2049-55.

Dalbeth, N., Wong, S., Gamble, G. D., Horne, A., Mason, B., Pool, B., Palmano, K. (2010). Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomized controlled crossover trial. Ann Rheum Dis, 69, 1677-82.

Khanna, D., Fitzgerald, J.D., Khanna, P.P., Bae, S., Singh, M.K., Neogi, T., Terkeltaub, R. (2012a). American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken), 64, 1431-46.

Khanna, D., Khanna, P.P., Fitzgerald, J.D., Singh, M.K., Bae, S., Neogi, T., Terkeltaub, R. (2012b). American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken), 64, 1447-61.

Lyu, L.C., Hsu, C.Y., Yeh, C.Y., Lee, M.S., Huang, S.H., Chen, C.L. (2003). A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. Am J Clin Nutr, 78, 690-701.

Neogi, T. (2011). Gout. New Engl J Med, 364, 443-52.

Shibolet, O., Elinav, E., Ilan, Y., Safadi, R., Ashur, Y., Eid, A., ... Admon, D.(2004). Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart transplantation: a long-term follow-up study. Transplantation, 77, 1576-80.

Singh, J.A., Reddy, S.G., & Kundukulam, J. (2011). Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol., 23, 192-202.

Williams, P.T. (2008). Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. Am J Clin Nutr, 87, 1480-87.

Zhang, W., Doherty, M., Bardin, T., Pascual, E., Barskova, V., Conaghan, P., EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (2006b). EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis., 65, 1312-24.

Zhang, W., Doherty, M., Pascual, E., Bardin, T., Barskova, V., Cohaghan, P., EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (2006a). EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Annals Rheum Dis, 65, 1301-11.

Zhang, Y., Chen, C., Choi, H., Chaisson, C., Hunter, D., Niu, J., & Neogi, T. (2012a). Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis, 71, 1448-53.

Zhang, Y., Neogi, T., Chen, C., Chaisson, C., Hunter, D. J., & Choi, H. K. (2012b). Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. Arthritis Rheum 64:4004-11.

Evidence tabellen

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear/notapplicable**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**
Singh et al 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear*	Unclear**	Unclear**

***Meta-analyses were not performed**

**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I_2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Overwegingen

De review van Singh vond geen enkele studie over de primaire preventie van jicht, doch rapporteert vier studies over de secundaire preventie. Echter geen van deze vier studies betrof een direct (gerandomiseerd) onderzoek naar de effectiviteit van niet-farmacologische interventies. De ACR (Khanna 2012a en 2012b) geeft – mede gebaseerd op de EULAR recommendations (Zhang et al., 2006a, 2006b) - een aantal aanbevelingen met betrekking tot dieet en leefstijl. Deze adviezen zijn deels gericht op urinezuurverlaging en voorkomen van aanvallen; nadruk ligt op het maken van dieet- en leefstijl keuzes gericht op het bevorderen en onderhouden van gezondheid in het algemeen en op de preventie van (verergering van) met jicht geassocieerde comorbiditeit zoals coronaire hartziekte, adipositas, metabool syndroom, diabetes mellitus, hyperlipidemie en hypertensie.

In het bijzonder bevelen de ACR richtlijnen aan om gebruik van purinerijk (orgaan)vlees en zeevruchten te beperken (Zhang et al., 2012a). Hetzelfde geldt voor fructoserijke frisdranken en energiedranken. Verder wordt de consumptie van zuivelproducten met geen tot weinig vet aanbevolen, alsmede het gebruik van groenten, omdat groenten – althans bij gezonden – urinezuurverlagend zouden kunnen werken. Van zuivel is inmiddels het bevorderen van de renale uitscheiding van urinezuur aangetoond (Dalbeth). Ook vermindering van alcoholgebruik wordt aanbevolen. Daarbij betreft het met name bier en sterke drank, maar ook wijn (Bhole). Over het algemeen is men van oordeel dat de niet-farmacologische interventies ten aanzien van dieet en leefstijl voor de meerderheid van de jichtpatiënten onvoldoende effectief zijn (in termen van urinezuurverlaging en preventie van aanvallen). Met andere woorden: deze maatregelen beïnvloeden doorgaans niet de noodzaak (lees: indicatie) voor het instellen van urinezuurverlagende therapie. Diverse studies geven een urinezuurverlagend effect aan dat niet meer bedraagt dan 10 tot 18% (Singh). Andere adviezen betreffen gewichtsreductie bij overgewicht, gezond eten, stoppen met roken, het bevorderen van bewegen en fitness en ruim innemen van vocht.

Er bestaat weinig onderzoek naar de effectiviteit van niet-farmacologische interventies voor de secundaire, laat staan de primaire, preventie van acute jichtaanvallen en daarmee uiteindelijk ook voor de preventie van chronisch tofeuze jicht. De effectiviteit van goede voorlichting – mede met het oog op bevordering van therapietrouw – is geheel onbekend. Dit gemis ligt voor een belangrijk deel in de aard van ideaal onderzoek in de vorm van gerandomiseerde studies. Het is bijvoorbeeld – nog los van ethische aspecten – niet goed uitvoerbaar mensen te randomiseren voor wel of geen alcoholconsumptie, orgaanvleesgebruik, veel of geen zuivelproducten nuttigen of langdurig veel versus niet bewegen.

De bestaande studies geven een beperkt effect aan met betrekking tot het vermogen het serumurinezuurgehalte te verlagen of jichtaanvallen te voorkomen. Doorgaans daalt serumuraat met hooguit 10 tot 18% en blijft urinezuurverlagende therapie desondanks aangewezen. Het is dan ook een open vraag hoe klemmend bij individuele patiënten de hier genoemde adviezen moeten zijn, zeker gelet op de notoire beperkte therapietrouw van zelfs goed voorgelichte jichtpatiënten. Is dan de nadruk op bijvoorbeeld, alcoholvermindering niet effectiever dan een totaal verbod en derhalve te verkiezen? Bij dit alles dient men zich ook terdege te realiseren dat voornoemde adviezen grotendeels betrekking hebben op bevordering van een gezonde leefstijl en beperking of voorkomen van comorbiditeit.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:

- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met	nee

					funding acr/eulaR (SugaR)	
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van

de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)
- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Zoekverantwoording

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

De waarde van klinische criteria en diagnostische tests bij de diagnose van jicht.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests bij de diagnose van jicht?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Wat is de waarde van de ACR-criteria en andere criteria sets in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij het stellen van de diagnose van jicht?
2. Wat is de waarde van echografie in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij de diagnose van jicht?
3. Wat is de waarde van een nodulaire laesie die klinisch op een tofus lijkt bij de diagnose van tofeuze jicht?

Aanbeveling

Stel de diagnose jicht in de tweede lijn door het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen (kristalbewijs).

Streef ook in de eerste lijn kristalbewijs na voordat wordt gestart met urinezuurverlagende therapie.

Stel bij twijfel over de aard van de nodulaire lesie de diagnose tofeuze jicht middels punctie van de lesie en kristalbewijs.

Inleiding

De diagnose jicht wordt in de tweedelijnszorg in de regel gesteld door het aantonen van uraatkristallen in de synoviale vloeistof van het acuut aangedane gewricht, eventueel uit een gewricht dat op dat moment asymptomatisch is (bijvoorbeeld tussen aanvallen), of uit een tofus. Hierbij wordt het aantonen van urinezuurkristallen beschouwd als de gouden standaard. Klinische symptomen in combinatie met de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren, mannelijk geslacht, middelbare leeftijd, verhoogd serumurinezuur en adipositas worden met name in de eerstelijnszorg in het algemeen karakteristiek genoeg gevonden om een diagnose te stellen (zie onder andere de NHG standaard M90, 2009). Bij de helft van ouderen >65 jaar kan echter de typische presentatie van een acute mono-artritis ontbreken (De Leonardis et al., 2007). Een subacuut beeld of bijvoorbeeld een poly-articulair beeld van de kleine handgewrichten kan alseerste manifestatie optreden. Bij cognitieve stoornissen kunnen belangrijke anamnestische clues ontbreken en bij lichamelijk onderzoek kan ‘zomaar’ een artritis of tofus gevonden worden. In deze situatie en bij minder specifieke beelden, zoals een normo-urikemie, een poly-articulair beeld, ongebruikelijke lokalisatie of een geprotaheerde (of langdurige) therapieresistente aanval wordt de diagnose jichtartritis lastiger. De huisarts vraagt aan de reumatoloog de diagnose te bevestigen middels aantonen van uraatkristallen in de synoviale vloeistof. Het stellen van de diagnose jicht op klinische grond wordt o.m. ondersteund door de ACR-criteria (Wallace et al., 1977). Het is echter onduidelijk hoe de exacte performance van deze en eventueel andere (jichtcalculator, CGD) criteria is en hoe de performance verschilt tussen de diverse populaties (in eerstelijns- en tweede lijnszorg).
Het optreden van een wit doorschemerende nodulaire laesie al dan niet in combinatie met acute artritis en soms als eerste manifestatie van jicht leidt meestal niet tot diagnostische problemen, maar moet toch onderscheiden worden van eventueel andere nodulaire laesies, zeker als de kenmerkende aspecten ontbreken. Het is onduidelijk in hoeverre jicht bij deze presentatie moet worden bevestigd door punctie en aantonen van uraatkristallen. De rol van echografie bij het stellen van de diagnose acute jichtartritis/tofus neemt toe, maar is nog onvoldoende helder. De waarde van echografie bij het stellen van de diagnose in verschillende populaties en in vergelijking met het aantonen van uraatkristallen is nog onduidelijk.

Conclusies

Waarde van de ACR-criteria en andere criteria sets bij het stellen van de diagnose jicht.

Matig	Het stellen van de diagnose jicht met behulp van de ACR-criteria (score ≥ 6) in een eerstelijns of tweedelijns patiëntenpopulatie zonder analyse van de synoviale vloeistof heeft een beperkte waarde: sensitiviteit van 70-80% en specificiteit van 64-79%. Bronnen *(B: Malik et al., 2009; Janssens et al., 2010b; Pelaez-Ballestas et al., 2010)*

Laag	Het stellen van de diagnose jicht in een eerstelijns patiëntenpopulatie met behulp van de ACR-criteria (score ≥6) of de jichtcalculator (score ≥8) is van beperkte waarde: sensitiviteit van respectievelijk 80% en 92% en een specificiteit van respectievelijk 64% en 66%. De waarde van de jichtcalculator in de tweedelijns patiëntenzorg is niet vastgesteld. Bronnen *(B: Janssens et al., 2010a; Janssens et al., 2010b)*

Waarde van echografie in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij de diagnose jicht

Matig	Echografie is een non-invasieve methode om de diagnose jicht te stellen: sensitiviteit 79-96% en specificiteit 73-95% *(tweedelijns patiëntenpopulatie)*. Bronnen *(B: Rettenbacher et al., 2008; Thiele et al., 2007)*

Matig	De belangrijkste echografische karakteristieken voor jicht zijn, gerangschikt naar betekenis: de dubbelcontour, inhomogene puntvormige afwijkingen intra-articulair en echorijke zacht weefsel gebieden/echoarm naar echorijk inhomogeen materiaal bij tophi. Bronnen *(B: Rettenbacher et al., 2008; Thiele et al., 2007)*

Laag	Er zijn aanwijzingen dat een differentiële diagnose tussen jicht en pseudojicht mogelijk is met behulp van echografie: dubbelcontour versus intracartilagineuze calcificaties. Bronnen *(B: Thiele et al., 2007)*

Matig	Echografie is een non-invasieve methode voor het monitoren van jicht-geassocieerde afwijkingen en hun respons op urinezuurverlagende therapie in zowel symptomatische als asymptomatische gewrichten. *Bronnen (B: Thiele et al., 2010; Perez-ruiz et al., 2007; Wright et al., 2011)*

Waarde van een nodulaire laesie die klinisch op een tofus lijkt bij de diagnose van tofeuze jicht

	Voor tophi verdachte nodulaire afwijkingen blijken bij verder onderzoek niet altijd tophi

Laag	altijd tophi. Bronnen *(C: Bhadani et al., 2006; Rege et al., 2000)*

Laag	Een definitieve diagnose van tofeuze jicht is mogelijk middels aspiratie van de nodulaire laesies en het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen. Er zijn aanwijzingen dat aspiratie van nodulaire laesies een alternatief kan zijn voor gewrichtsaspiratie in de diagnose van (tofeuze) jicht. Bronnen *(C: Bhadani et al., 2006; Rege et al., 2000)*

Samenvatting literatuur

4.1 Wat is de waarde van de ACR-criteria en andere criteria sets in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij het stellen van de diagnose jicht?

Samenvatting van de literatuur
In een vijftal studies werd deze vraag onderzocht (zie evidencetabel) waarbij in drie studies de juiste tweedelijns patiëntenpopulatie werd onderzocht en in twee van die drie studies kristalbewijs werd gebruikt als gouden standaard.

In een Amerikaanse dwarsdoorsnedestudie (Malik et al., 2009), werden 82 patiënten van een reumatologiekliniek geselecteerd die op enig moment gewrichtsaspiratie hadden ondergaan. De gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar en de knie was het meest voorkomende aangetaste gewricht (76%). Op grond van microscopische analyse van de synoviale vloeistof werden 30 patiënten gediagnostiseerd met jicht en 21 patiënten met pseudojicht; bij drie patiënten waren apatietkristallen aanwezig en bij de overige 28 patiënten waren geen kristallen gedetecteerd. Op grond van patiënteninterviews en medische dossiers werden retrospectief de scores op een aantal criteria sets (ACR, New York, Rome criteria sets; zie evidencetabel) voor jicht berekend en hun diagnostische waarde bepaald in relatie tot de gouden standaard. Er werden geen statistisch relevante verschillen waargenomen in diagnostische waarde tussen de criteria sets en geen van de criteria sets had een sensitiviteit van meer dan 70% of een specificiteit van meer dan 88%. Voor de ACR-criteria bedroeg de sensitiviteit 70% (95% BI; 52-83), specificiteit 79% (66-88), positief voorspellende waarde 66% (48 tot 80) en negatief voorspellende waarde 82% (69 tot 90). De likelihood-ratio voor een positieve test (LR+) is 3,3 (1,9 tot 5,9) en voor een negatieve test (LR-) 0,38 (0,22 tot 0,67). De jicht criteria met de grootste likelihood-ratio (LR+) waren die met aanwezigheid van (vermoedelijke) tophi (LR+ 15,6; 2-115), en een goede respons op colchicine binnen 48 uur (LR+ 4,3; 1,2 tot 16). Dit laatste criterium maakt alleen deel uit van de New York criteria set. De studie concludeert dat klinische criteria de diagnose van jicht kunnen ondersteunen maar dat kristalbewijs de gouden standaard is en dat kristalbewijs met name belangrijk is bij patiënten met een onduidelijke klinische diagnose en/of een onverwachte respons op behandeling.

Een recente Nederlandse prospectieve diagnostische studie (Janssens et al., 2010b) heeft de ACR-criteria getest in een eerstelijns patiëntenpopulatie. Er werden 328 patiënten met monartritis en de diagnose jicht van de huisarts door een reumatoloog onderzocht. De gemiddelde leeftijd bedroeg 58 jaar en het eerste metatarsofalangeale gewricht was het meest voorkomende aangetaste gewricht (42%). De ACR-criteria werden prospectief bepaald en de diagnostische waarde werd berekend in relatie tot de gouden standaard (microscopisch onderzoek). De sensitiviteit bedroeg 80% (95% BI; 75 tot 85), specificiteit 64% (55 tot 72), positief voorspellende waarde 80% (74 tot 85), en negatief voorspellende waarde 65% (56 tot 73). De likelihood-ratio voor een positieve test (≥ 6 ACR-criteria)(LR+) bedroeg 2,2 (1,7 tot 2,9) en voor een negatieve test (LR-) 0,31 (0,23 tot 0,42). De studie toont aan dat de diagnostisch voorspellende waarde van de ACR-criteria in de diagnose van jicht in een eerstelijns patiëntenpopulatie betrekkelijk gering is. De tweedelijnszorg richt zich met name op de diagnostiek en behandeling van patiënten met polyarticulaire, atypische, gecompliceerde en/of heftiger monarticulaire jicht en veel minder op de diagnostiek en behandeling van monoarticulaire acute jicht die overwegend door huisartsen wordt verricht.

In een Mexicaanse dwarsdoorsnedestudie in negen reumatologieklinieken (Pelaez-Ballestas et al., 2010) werden prospectief de klinische gegevens van 549 patiënten met de diagnose jicht verzameld en de scores op een aantal criteria sets voor jicht (ACR, EULAR, CGD criteria sets; zie evidencetabel) bepaald. De gemiddelde leeftijd bedroeg 50 jaar en de ziekteduur 12 jaar; de aangetaste gewrichten werden niet gespecificeerd. De diagnostische waarde van de criteria sets werd bepaald in relatie tot de diagnose jicht van de behandelend reumatoloog. In slechts 15% van de patiënten is de gouden standaard toegepast en is er sprake van kristalbewezen jicht. Omdat een controlegroep ontbreekt kan alleen de sensitiviteit van de criteria sets worden vergeleken: 75% (ACR) en 88% (CGD). In een vervolgstudie bij twee reumatologieklinieken (Vasquez-Mellado et al., 2012) werden de klinische gegevens van 167 patiënten die zijn doorverwezen door de huisarts met de diagnose artritis (alle subtypes) verzameld en gebruikt om de diagnostische waarde van de CGD criteria set te bepalen in relatie tot de gouden standaard. Van de 167 patiënten werden er 75 gediagnosticeerd met jicht (kristalbewezen), 30 met reumatoïde artritis, 31 met artrose en 31 met een spondyl-artropathie. De sensitiviteit van de CGD criteria set (score ≥ 4) bedraagt 97% (95% BI; 91 tot 99), specificiteit 96% (89 tot 98), positief voorspellende waarde 95% (87 tot 98) en negatief voorspellende waarde 98% (92 tot 99). De likelihood-ratio voor een positieve test (LR+) is 22 (8,4 tot 58) en voor een negatieve test (LR-) 0,03 (0,01 tot 0,11). Bij de beoordeling van de diagnostische waarde van de CGD criteria set in deze studie moet wel de kanttekening gemaakt worden dat de studiepopulatie niet representatief is voor patiënten die door de huisarts worden doorverwezen naar de reumatoloog vanwege verdenking op jichtartritis. Omdat er sprake is van een oververtegenwoordiging van patiënten met een andere vorm van artritis en er geen controlepersonen zijn is de diagnostische waarde van de CGD criteria mogelijk overschat.

In een recente Nederlandse prospectieve diagnostische studie (Janssens et al., 2010a) is een diagnostische regel ('jichtcalculator') voor de diagnose jicht ontwikkeld in een eerstelijns patiëntenpopulatie (zie beschrijving hierboven bij Janssens, 2010b). Bij de 328 patiënten met monartritis en de diagnose jicht van de huisarts werden de relevante klinische parameters bepaald en de referentietest (gouden standaard) uitgevoerd door een reumatoloog. Een multivariaat regressiemodel werd berekend met kristalbewezen jicht als uitkomstmaat en aan de statistisch significante predictor variabelen werd een gewicht(score) toegekend evenredig aan de betacoëfficient in het uiteindelijke model. De predictors voor de diagnose jicht waren mannelijk geslacht (gewicht=2), eerdere artritis aanval (2), ontstaan binnen één dag (0,5), roodheid gewricht (1), eerste metatarsophalangeaal gewricht aangetast (2,5), hypertensie of cardiovasculaire ziekte (1,5) en serum urinezuurconcentratie >0.35 mmol/l (3,5). De oppervlakte onder de ROC-curve (AUC) was 0,85 (0,81 tot 0,90). De beste combinatie van sensitiviteit en specificiteit wordt verkregen bij een afkappunt van 8: sensitiviteit 92% (88 tot 95), specificiteit 66% (57 tot 74), positief voorspellende waarde 83% (77 tot 87), negatief voorspellende waarde 83% (74 tot 89), likelihood-ratio voor een positieve test (LR+) 2,7 (2,1 tot 3,5) en voor een negatieve test (LR-) 0,12 (0,07 tot 0,19). De eerdergenoemde CGD criteria set bevat vijf van de zeven criteria uit de jichtcalculator en in de studie van Vasquez-Mellado wordt de CGD criteria set kort vergeleken met de jichtcalculator in een tweedelijns patiëntenpopulatie: de sensitiviteit van de jichtcalculator is 90% (versus 97% voor de CGD criteria set) en de correlatie tussen CGD-score en jichtcalculator is 0,95 (Pearson correlatie).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van deze diagnostische studies is matig (EBRO-methode; niveau-B) door beperkingen in studiekwaliteit (zie tabel quality assessment), met name het inconsequent toepassen van de gouden standaard, de geringe studiegrootte en het ontbreken van een representatieve controlegroep. Een tweetal studies heeft een lage externe validiteit omdat het eerstelijns patiëntenpopulaties betreft (Janssens, 2010a en 2010b).

Zoeken en selecteren

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2005 (deelvraag 4.1) of 2000 (deelvragen 4.2 en 4.3) naar criteria sets en diagnostische tests die van belang zijn bij stellen van de diagnose jicht. De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 74 (deelvraag 4.1), 81 (deelvraag 4.2) en 41 (deelvraag 4.3) treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: origineel vergelijkend onderzoek; het gebruik van echografie (deelvraag 4.1); klinische criteria sets (deelvraag 4.2) of een knobbel die klinisch op een tofus lijkt (deelvraag 4.3) in de diagnose van jicht; het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen als gouden standaard; en diagnostische testkarakteristieken (sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde) als uitkomstmaat.

4.2 Wat is de waarde van echografie in vergelijking met het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij de diagnose van jicht?

Samenvatting van de literatuur
Een tweetal studies heeft deze vraag rechtstreeks onderzocht (zie evidencetabel), waarbij in slechts één studie de diagnose jicht volledig was gebaseerd op het aantonen van urinezuurkristallen in de synoviale vloeistof. Daarnaast wordt in een drietal studies de waarde van echografie in de *aanvullende* diagnostiek van jicht onderzocht.

In een Australische dwarsdoorsnedestudie (Rettenbacher et al., 2008) werden 105 opeenvolgende symptomatische patiënten die waren doorverwezen naar een universitaire reumatologiekliniek met de klinische verdenking op jicht onderzocht met behulp van conventionele röntgendiagnostiek en hoge-resolutie echografie. De definitieve diagnose werd gesteld op grond van microscopische analyse van gewrichtsaspiraat of klinische karakteristieken en laboratoriumbevindingen. Slechts bij 30 patiënten werd de gewrichtsvloeistof geanalyseerd en de definitieve diagnose gesteld op grond van microscopie. Bij 19 patiënten kon geen definitieve diagnose worden gesteld en deze werden geëxcludeerd; 55 patiënten werden gediagnosticeerd met jicht en de overige 31 patiënten met een andere gewrichtsaandoening zoals pseudojicht, artrose of reumatoïde artritis (zie evidencetabel). De volgende echografische criteria voor jicht werden gehanteerd: (1) heldere echorijke puntvormige foci; (2) echorijke weke delen gebieden (tophi); (3) echoarme strepen rondom echorijke gebieden; (4) hypervascularisatie en (5) (peri)articulaire erosies. Aan de eerste twee criteria werd voldaan bij respectievelijk 80% (95% BI [71-88]) en 79% [70-87]) van de betrokken klinische sites in jichtpatiënten. Een gecombineerd criterium voor de diagnose jicht, te weten heldere puntvormige foci en/of echorijke weke delen gebieden (indicatief voor tophi en/of urinezuurkristallen) had een sensitiviteit van 96% [90-99], een specificiteit van 73% [60-84], een positieve voorspellende waarde van 86% [78-92] en een negatieve voorspellende waarde van 91% [80-98]. De matige specificiteit werd vooral veroorzaakt door de aanwezigheid van heldere puntvormige foci in een aantal patiënten met artrose (n=4; 50%), reumatoïde artritis (n=3; 43%), pseudojicht (n=3; 75%) en chondrocalcinose (n=1; 33%). Een vals positieve uitslag voor het tweede criterium, echorijke weke delen gebieden, kwam slechts voor bij twee patiënten met chondrocalcinose (67%) en één patiënt met pseudojicht (25%). De studie concludeert dat echografie vaak extra diagnostische informatie geeft bij patiënten met de klinische diagnose jicht en negatieve of onduidelijke laboratoriumbevindingen of röntgenanalyse. Bij de beoordeling van de diagnostische meerwaarde van echografie in deze studie moet wel de kanttekening gemaakt worden dat de analyse is gebaseerd op klinische sites in plaats van patiënten; dat de definitieve diagnose jicht (referentietest) slechts ten dele berust op detectie van urinezuurkristallen en dat onduidelijk is of en in hoeverre de röntgenanalyse en echografie (indextest) mede zijn gebruikt in het stellen van de definitieve diagnose bij patiënten waarbij geen gewrichtsaspiraat is geanalyseerd. Deze tekortkomingen in studieopzet hebben wellicht geleid tot een overschatting van de diagnostische waarde van echografie.

In een Amerikaanse patiënt-controle studie van een universitaire reumatologiekliniek (Thiele et al., 2007) werden 23 patiënten met kristalbewezen jicht vergeleken met 23 willekeurig gekozen patiënten met een andere reumatische aandoening aan het overeenkomstige gewricht (pseudojicht, osteoartritis, fibromyalgie, artritis psoriatica, reumatoïde artritis; zie evidencetabel). In alle gevallen ging het om patiënten die echografisch waren onderzocht vanwege een onduidelijke klinische diagnose. Als echografische criteria voor jicht werden gehanteerd: (1) echorijke onregelmatige band over gewrichtskraakbeen (‘double contour sign’, indicatief voor urinezuurkristallen); (2) echoarm naar echorijk inhomogeen materiaal (indicatief voor tophi); (3) onderbrekingen in de echorijke contour van cortex (indicatief voor boterosies). Aan het eerste criterium indicatief voor de aanwezigheid van urinezuurkristallen werd voldaan bij 34 van de 37 klinische gewrichtslocaties (92%) in jichtpatiënten en in geen van de overeenkomstige gewrichten bij de controlepatiënten (33 klinische sites; P <0,001). Patiënten met jicht en pseudojicht (n=3) konden duidelijk van elkaar worden onderscheiden. Alle aangedane metatarsofalangeale (24) en metacarpofalangeale (4) gewrichten bij jichtpatiënten voldeden aan het tweede criterium indicatief voor tophi en geen van de overeenkomstige gewrichten bij de controle patiënten (P <0,001). Tenslotte voldeed 65% van de aangedane metatarsofalangeale en 25% van de metacarpofalangeale gewrichten bij jichtpatiënten aan het derde criterium indicatief voor erosies, tegenover slechts één (metatarsofalangeale) gewricht (13%) in de controle groep. De studie concludeert dat echografie een non-invasieve methode is voor de diagnose van jicht. Als er sprake is van duidelijke klinische symptomen en een echografische indicatie voor urinezuurkristallen (‘double contour sign’) vormt echografie mogelijk een alternatief voor aspiratie van gewricht of tofus in de diagnose van jicht. Bij deze conclusie dient te worden opgemerkt dat vrijwel alle patiënten een ziekteduur van zes of meer maanden hadden en dat onbekend is in welke tijdspanne hyperurikemie leidt tot een aggregaat van urinezuurkristallen dat gedetecteerd kan worden met echografie.

De waarde van echografie in aanvullende diagnostiek bij patiënten met jicht is onderzocht in een drietal studies. In een kleine Amerikaanse prospectieve cohortstudie van Thiele et al. (2010) werden vijf patiënten met hyperurikemie en kristalbewezen jicht gevolgd met echografie gedurende hun behandeling (7 tot 18 maanden) met allopurinol (n=4) of colchicine (n=1). Bij aanvang van de studie was er bij alle patiënten sprake van duidelijke echografische kenmerken voor jicht (‘double contour sign’). Echografische kenmerken van jicht werden ook regelmatig waargenomen in klinisch onverdachte asymptomatische gewrichten. De echografische kenmerken van jicht verminderden en/of verdwenen volledig bij patiënten waarbij de serumuraatconcentratie tijdens behandeling met allopurinol afnam tot minder dan 0.36 mmol/l (n=3). Bij één patiënt behandeld met allopurinol en bij de patiënt behandeld met colchicine bleef de serumuraatconcentratie hoog (≥0.42 mmol/l) en het echografische kenmerk van jicht aanwezig. In een Spaanse prospectieve cohortstudie (Perez-ruiz et al., 2007) werden bij 22 patiënten met kristalbewezen tofeuze jicht de intraarticulaire en extra-articulaire tophi gevolgd met behulp van echografie. Urinezuurverlagende therapie (12 maanden) leidde bij 20 van de 38 tophi tot een relevante reductie in grootte. Zo’n reductie in grootte van de tophi werd vrijwel uitsluitend waargenomen bij gemiddelde serumuraatconcentraties beneden 0.36 mmol/l (19 op 28 tophi: 68% van de tophi gereduceerd) en nauwelijks waargenomen wanneer therapie minder succesvol was en de serumuraatconcentratie meer dan 0.36 mmol/l bedroeg (1 op 10 tophi: 10%). Tenslotte wordt in een case-controlstudie (39 jichtpatiënten waarvan 11 kristalbewezen en 28 op grond van de ACR-criteria zonder kristalbewijs) (Wright et al., 2007) echografie gebruikt voor de detectie van boterosies in het eerste metatarsofalangeale gewricht en vergeleken met röntgenanalyse. Met echografie worden aanzienlijk meer boterosies gedetecteerd dan met röntgenanalyse (66% versus 28% van de metatarsofalangeale gewrichten in patiënten met jicht).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van deze diagnostische studies is matig (EBRO-methode; niveau-B) door beperkingen in studiekwaliteit of studieopzet (zie tabel quality assessment), met name het inconsequent toepassen van de gouden standaard, de zeer geringe studiegrootte en het gebruik van case-controlstudies.

4.3 Wat is de waarde van een nodulaire laesie die klinisch op een tofus lijkt bij de diagnose van tofeuze jicht?

Samenvatting van de literatuur
Een tweetal studies heeft deze vraag gedeeltelijk onderzocht.

In een retrospectieve case series (Bhadani et al., 2006) werden de patiëntendossiers geanalyseerd van zeven mannelijke patiënten met periarticulaire nodulaire laesies waarbij de einddiagnose tofeuze jicht was vastgesteld door aspiratie van de nodulaire laesie en kristalbewijs. Bij drie patiënten was de serumuraatconcentratie verhoogd, bij de overige normaal (n=3) of laag (n=1). De initiële klinische diagnose gesteld voorafgaand aan aspiratie en microscopie bleek correct bij drie patiënten (43%); bij vier patiënten werden de nodulaire laesies foutief gediagnosticeerd als tumor metastase (n=1), giant cell tumor van de peesschede (n=1) of giant cell tumor van bot (n=2). In een case report (Rege et al., 2000) worden twee patiënten beschreven waarin de klinische diagnose jicht onzeker is vanwege een normale serumuraatconcentratie en/of het mislukken van gewrichtsaspiratie en waarbij de definitieve diagnose jicht kon worden gesteld door aspiratie van aanwezige nodulaire laesies en kristalbewijs. Ondanks het feit dat de aanwezigheid van (vermoedelijke) tophi één van de sterkste predictors is voor jicht (zie 4.2.1), suggereren bovenstaande studies dat de klinische diagnose van nodulaire laesies moeizaam kan zijn, met name in afwezigheid van gewrichtspijn en hyperurikemie. Een definitieve diagnose van tofeuze jicht is mogelijk door middel van aspiratie van de nodulaire laesies en het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen. De case reports van Rege suggereren ook dat aspiratie van nodulaire laesies een eenvoudiger en minder pijnlijk alternatief kan zijn voor gewrichtsaspiratie, met name bij patiënten in de inter-kritische (asymptomatische) fase; bij patiënten met voor jichttophi verdachte noduli maar zonder (voorafgaande acute) artritis en bij patiënten met voor jichttophi verdachte noduli maar zonder een hoge serumuraatconcentratie (bijvoorbeeld diabetes mellitus en chronisch alcoholisme).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van deze diagnostische studies is laag (EBRO-methode; niveau-C) door beperkingen in studiekwaliteit of studieopzet (zie tabel quality assessment), met name het gebruik van case reports/series.

Referenties

Bhadani, P.P., Sah, S.P., Sen, R., & Singh, R.K. (2006). Diagnostic value of fine needle aspiration cytology in gouty tophi: a report of 7 cases. Acta Cytologica, 50, 101-104.

Janssens, H.J., Fransen, J., Lisdonk, E.H. van de, Riel, P.L. van, Weel, C. van, & Janssen, M.A. (2010a). Diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. Archives of Internal Medicine, 170, 1120-1126.

Gordon, C., Swan, A., Dieppe, P. (1989). Detection of crystals in synovial fluid crystal by light microscopy: sensitivity and reliability. Ann Rheum Dis, 48, 73742.

Janssens, H.J., Janssen, M., Lisdonk, E.H. van de, Fransen, J., Riel, P.L. van, & Weel, C. van (2010b). Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis., 69, 1255-1256.

De Leonardis, F., Govoni, M., Colina, M., Bruschi, M., & Trotta, F. (2007). Elderly-onset gout: a review. Rheumatol Int., 28, 1-6.

Lumbreras, B., Pascual, E., Frasquet, J., Gonza ´lez-Salinas, J., Rodr ´iguez, E., Herna ´ndez-Aguado, I. (2005). Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. Ann Rheum Dis, 64, 612615

Malik, A., Schumacher, H.R., Dinnella, J.E.,& Clayburne, G.M. (2009). Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. Journal of Clinical Rheumatology, 15, 22-24.

Pelaez-Ballestas, I., Hernandez, C.C., Burgos-Vargas, R., Hernandez, R.L., Teran, L., Espinoza, J., Vázquez-Mellado, J. (2010). Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. Journal of Rheumatology, 37, 1743-1748.

Perez-Ruiz, F., Martin, I., & Canteli, B. (2007). Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. Journal of Rheumatology, 34, 1888-1893.

Rege, J., Shet, T., & Naik, L (2000). Fine needle aspiration of tophi for crystal identification in problematic cases of gout. A report of two cases. Acta Cytologica, 44, 433-436.

Rettenbacher, T., Ennemoser, S., Weirich, H., Ulmer, H., Hartig, F., Klotz, W., & Herold, M. (2008). Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. European Radiology, 18, 621-630.

Schlesinger, N. (2005). Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. American Journal of Managed Care, 11,(15:Suppl), Suppl-50.

Thiele, R.G., & Schlesinger, N. (2007). Diagnosis of gout by ultrasound. Rheumatology, 46, 1116-1121.

Thiele, R.G., & Schlesinger, N. (2010). Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. Rheumatology International, 30, 495-503.

Vázquez-Mellado, J., Hernández-Cuevas, C.B., Alvarez-Hernández, E., Ventura-Rios, L., Peláez-Ballestas, I., Casasola-Vargas, J., García-Méndez, S., & Burgos-Vargas, R. (2012). The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD). Clin Rheumatol, 31, 429-34.

Wallace S.L., Robinson, H., Masi, A.T., Decker, J.L., McCarty, D.J., & Yü, T.F. (1977). Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum, 20, 895-900.

Wright, S.A., Filippucci, E., McVeigh, C., Grey, A., McCarron, M., Grassi, W., Taggart, A.J. (2007). High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. Annals of the Rheumatic Diseases, 66, 859-864.

Evidence tabellen

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	**1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?** yes/no/?	**2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?** yes/no/?	**3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?** yes/no/?	**4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?** yes/no/?	**5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?** yes/no/?	**6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?** yes/no/?	**7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa?** yes/no/?	**9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?** yes/no/?	**10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?** yes/no/?	**11 Were withdrawals from the study explained?** yes / no / ?	**Level of evidence** **A1** **A2** **B** **C**
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in	Yes	No (max 55% of gout cases	?	? (index test may have	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded	B

		35% patients)		diagnosed with gold standard)		contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)				because of unclear diagnosis)	
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Hoofdstuk 4, deelvraag 1 ACR

–

Research question: what is the value of ACR criteria as compared to MSU crystal detection, in gout diagnosis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Level of evidence A1 /A2/B/C	Comments
Malik, 2009	Retrospective Cross-sectional Dept Veterans Affairs rheumatology clinic; USA Source of funding: not specified; conflicts of interest not specified	N = 82; average age 64.5 y; 94% men; knee joint affected (76%) Inclusion criteria: synovial fluid aspirated and analyzed at some time for MSU crystals (golden standard) Exclusion criteria: none specified N = 30 crystal-proven gout N = 52 without MSU crystals: 21 had CPPD crystals, 3 apatite crystals, and 28 no crystals (detected)	Patients were questioned on having had clinical features of 3 criteria sets; charts were reviewed for hyperuricemia (>6.8 mg/dl), tophi (proven or suspected), x-rays showing asymmetric swelling within a joint or subcortical cysts without erosions, and joint fluid culture negative for organisms during an attack Patients were not examined by interviewer; interviewer was blinded to golden standard Criteria sets clinical criteria only! ACR (ARA) Prelim Positive ≥6 criteria: >1 acute arthr attack Max inflamm ≤1d Monoarthr attack Redness joints 1st MTP pain or swoll Unilat 1st MTP joint Unilat tarsal joint Tophus (prv or susp) Hyperuricemia Asymm swell (x-ray) Subcort cysts (x-ray)	MSU-crystal presence by polarization microscopy (2 experienced examinators) 76% had aspiration of knee joint	Cross-sectional For how many participants were no complete outcome data available? Not mentioned Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	Sens, Spec, PPV, NPV, LR (**95% CIs not mentioned >> calculated**) **ACR (≥6 criteria)** Sens 70.0 [52.1-83.3] % Spec 78.8 [66.0-87.8] PPV 65.6 [48.3-79.6] NPV 82.0 [69.2-90.2] LR+ 3.31 [1.86-5.88] LR- 0.38 [0.22-0.67] **New York (≥2 criteria)** Sens 70.0 [52.1-83.3] % Spec 82.7 [70.3-90.6] PPV 70.0 [52.1-83.3] NPV 82.7 [70.3-90.6] LR+ 4.04 [2.14-7.66] LR- 0.36 [0.21-0.64] **Rome (≥2 criteria)** Sens 66.7 [48.8-80.8] % Spec 88.5 [77.0-94.6] PPV 76.9 [57.9-89.0] NPV 82.1 [70.2-90.0] LR+ 5.78 [2.61-12.78] LR- 0.38 [0.23-0.63] **Individual Gout criteria** With LR+ >3 Tophus (prov or susp) LR+ 15.6 [2.1-114.7] Resp to cholchicine LR+ 4.3 [1.16-16.2]	**B** Low number of patients; reference and index test did not coincide; recall bias (patients had to recall clinical features); study population ill-defined (combination of acute and chronic gout patients, duration of disease not mentioned); chart review (retrospective)	Concerns mixture of acute and chronic gout patients, duration of disease not mentioned Confidence intervals (and some LRs) were not mentioned, but could be calculated: overlapping CIs, i.e. **no statistically significant differences in Sens/Spec/PPV/NPV/LR between the criteria sets** Study concludes clinical criteria can provide support for diagnosis of gout, but crystal identification should remain the gold standard Study recommends crystal identification for patients clinically diagnosed as having or not having gout by other criteria who are not responding as expected to management

			Syn fluid - for organisms – New York Criteria Positive ≥2 criteria: 2 att pain limb joint swell Abrupt onset/remission 1st MTP attack Presence tophus Resp to colchicine (48 h) Rome Criteria Positive ≥2 criteria: Painf joint swell, abrupt onset/clearing Serum UA>7 (M) or >6 (F) Presence tophi					
Janssens, 2010*	Prospective Cross-sectional Dutch primary care population Source of funding: not specified; conflicts of interest not specified	N = 328; average age 58.0 y; 80% men; MTP1 joint affected (42%) ; recruited 2004-2006 Inclusion criteria: presenting with mono-arthritis at family physician; family physician diagnosed gout Exclusion criteria: patients with FP diagnosis of non-gouty arthritis	Within 24 h, experienced rheumatologist assessed ACR criteria (and analysed synovial fluid = reference)	Analysis of synovial fluid for MSU crystals in all patients; if MSU crystals were identified during follow-up, patient was reclassified as having gout (: 7 of the 209 patients with MSU crystals)	Follow up time at least 1 y for patients with arthritis of unknown cause (see Janssens, 2010; Arch Int Med) For how many participants were no complete outcome data available? Not mentioned (but % missing data is low; see Janssens, 2010) Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned From the 381 patients recruited, 53 were not diagnosed with gout by the family physician, and were excluded from the analysis (MSU crystals were detected in 7 = 13%)	Sens, Spec, PPV, NPV, LR (**95% CI not mentioned >> calculated**) **ACR (≥6 criteria)** Sens 80.4 [74.5-85.2] % Spec 63.9 [54.9-71.9] PPV 79.6 [73.7-84.5] NPV 65.0 [56.0-73.0] LR+ 2.23 [1.74-2.85] LR- 0.31 [0.23-0.42]	**B** No independent interpretation of test results; high number of patients; primary care setting	Concerns patients in whom the family doctor suspects monoarticular gout, i.e. typical primary care population (predominantly acute gout cases; cf Pelaez-Ballestas et al., 2010: ACR criteria do not perform well in diagnosis of acute gout) *Janssens et al (2010) Ann Rheum Dis 69: 1097-1102 (also see Janssens et al, 2010, Arch Int Med 170: 1120-1126)
Pelaez-Ballestas, 2010	Prospective Cross-sectional Case series 9 rheumatol. Dept; Mexico Source of funding: National Council for Science and Technology; conflicts of interest not specified	N = 549; average age 50 y; 96% men; mean disease duration 12 y; Affected joints not specified No controls: all patients have reference diagnosis gout Hyperlipidemia (59%); obesity (53%), hypertension (46%); chronic renal failure (16%); ischemic heart disease (10%) Inclusion criteria: Consecutive patients with diagnosis gout Exclusion criteria: none specified	Data for gout criteria sets (ACRp, EULARr, CGD) obtained prospectively during regular visits to rheumatologist CGD (Chronic Gout Diagnosis) criteria: based on ACRp and EULARr criteria, 8 most frequent and important clinical criteria were selected (in this study population) CGD (≥4 criteria; and or MSU crystals) Current or past history of: >1 attack of acute arthritis; rapid onset of pain and swelling (<24 h); mono and/or oligoarthritis attacks; podagra; erythema;	Diagnosis gout by attending rheumatologist 'according to their expertise'; golden standard (MSU crystals) in only 15% of cases	Follow up time not mentioned For how many participants were no complete outcome data available? Not mentioned Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	Diagnostic rate according to ACRp, CGD ("sensitivity") ACRp (≥6 criteria) With MSU: 461/549 (84.0%) W/o MSU: 413/549 (75.2%) CGD (≥4 criteria) With MSU: 495/549 (90.2%) W/o MSU: 484/549 (88.2%) 51 (9.3%) of patients did not meet ACRp or CGD criteria	**B** Golden standard (reference) not well-defined; CGD criteria not tested in independent study population Because of ill-defined (inaccurate) golden standard, and lack of a control group, key characteristics of diagnostic criteria can not be calculated	Study suggests the use of a new simplified criteria set (CGD) for the diagnosis of chronic gout, however, there are serious problems with study design (in particular, the lack of a proper golden standard and a control group) Concerns patients with chronic gout (mean disease duration was 12 y) No controls: all patients have reference diagnosis gout (diagnostic performance can not be determined) Authors suggest that separate diagnostic criteria are required for acute versus chronic gout (note that most patients presenting with acute gout are managed by family physicians) CGD proposal: radiographic

			probable tophi; unilateral tarsitis; and hyperuricemia					abnormalities not included because they are late manifestations of the disease; response to cholchicine not included because in Mexico, colchicine is mainly used as prophylaxis
Vazquez-Mellado, 2011	Prospective Cross-sectional 2 rheumatol dept Mexico City; Mexico Source of funding: not specified; conflicts of interest none	N=167; of which N=75 (gout), and controls: N=30 (RA) N=31 (OA) N=31 (SpA) Inclusion criteria: Consecutive outpatients, referred by general physicians because of any type of arthritis Exclusion criteria: none specified Diagnoses of RA, OA according to ARC, and SpA according to European Spondylo-arthropath study group prelim criteria	Data for gout criteria sets (CGD, Janssens' score) obtained during patients' regular visit to the clinic and by reviewing clinical records; demographic and comorbidity data also registered CGD (≥4 criteria; and or MSU crystals) Current or past history of: >1 attack of acute arthritis; rapid onset of pain and swelling (<24 h); mono and/or oligoarthritis attacks; podagra; erythema; probable tophi; unilateral tarsitis; and hyperuricemia (defined as >7 mg/dl in men; >6 mg/dl in women) Janssens'score (criteria with variable weight; total ≥8) male gender, prev arthritis, onset within 1 d, joint redness, MTP1 involvement, hypertens or cardiovasc disease, and serum uric acid >5.88 mg/dL	Analysis of synovial fluid for MSU crystals (crystal-proven gout)	Cross-sectional For how many participants were no complete outcome data available? Not mentioned Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	Sens,Spec,PPV,NPV,LR,AUC Corr with Janssens'score Subgroup analysis **CGD (≥4 criteria)** Sens 97.3 [90.8-99.3] % Spec 95.6 [89.2-98.3] PPV 94.8 [87.4-98.0] NPV 97.8 [92.2-99.4] LR+ 22.1 [8.4-57.7] LR- 0.03 [0.01-0.11] AUC 0.96 [0.94-0.99] Among controls, ≥4 on CGD criteria was rare: 1 (3%) for RA; 2 (7%) for SpA; 1 (3%) for OA **Corr with Janssens'score** Pearson r=0.95 (p=<0.001) kappa value 0.85 97.0% of (crystal-proven) gout patients scored ≥4 on CGD criteria 90% of (crystal-proven) gout patients scored ≥8 on Janssens' score - **Subgroup analysis** mean CGD 5.22±1.35 (females) 7.0±1.22 (onset <25 y) 5.4±1.59 (secondary gout)	**B** Unclear if there was independent interpretation of test results (no statement on blinding); an adequate number of patients were enrolled consecutively; unclear if all patients received both tests (or only those with a general physician's diagnosis of suspected gout) patients referred by general physicians because of any type of arthritis i.e. not only (suspected) gout (percentage of cases referred for gouty arthritis is not provided)	Study concludes that presence of 4 or more items from the CGD proposal is highly suggestive of gout; CGD may be appropriate alternative in settings without possibility of MSU crystal confirmation Concerns patients with chronic gout (mean disease duration not specified), 'most in intercritical period' 'Patients,referred by general physicians because of any type of arthritis': unclear what % was referred because of suspected gout: inclusion of suspected non-gouty arthritis patients would be expected to increase the performance of the (CGD) criteria set for gout CGD contains 5 of the 7 criteria of Janssens' score (male sex, and cardiovascular disease are not included in CGD) SpA= spondyloarthropathy
Janssens, 2010*	Prospective Cross-sectional primary care population: participating FPs recruited consecutive patients with monoarthritis and sent them to regional hospital research center (Dept Rheumatol); Netherlands Source of funding: not specified; authors report no financial conflicts of interest	N = 328; average age 58.0 y; 80% men; MTP1 joint affected (42%) ; recruited 2004-2006 Inclusion criteria: presenting with mono-arthritis at family physician; family physician diagnosed gout Exclusion criteria: non-gouty arthritis diagnosis by FP (53; PS. These were included in a 2nd analysis)	Within 24 h, experienced rheumatologist assessed clinical variables (and analysed synovial fluid = reference test) Rheumatologist blinded to FP diagnosis until final diagnosis or end of follow up Logistic regression models Model-1: predictors with univariate p<0.2 included in multivar model; stepwise exclusion p≥0.1 Model-2: male	Analysis of synovial fluid for MSU crystals in all patients; if MSU crystals were identified during follow-up, patient was reclassified as having gout (: 7 of the 209 patients with MSU crystals) If MSU crystals could not be identified and other crystal-induced arthropathies were excluded, patients were classified as meeting accepted diagnostic criteria for joint diseases, or as having arthritis of unknown cause and followed up for at least 1 y	Follow up time at least 1 y for patients with arthritis of unknown cause For how many participants were no complete outcome data available? Not mentioned (but % missing data is stated tp be low) Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned From the 381 patients recruited, 53 were not diagnosed with gout by the family physician (non-gouty arthritis), and were excluded from primary analysis and model building	OR Sens,Spec,PPV,NPV,LR,AUC Model 3 (outperformed 2) Odd ratio (OR) Male sex 3.50 [1.54-8.00] Prev arthr att 3.24[1.63-6.43] Onset ≤1 d 1.03[0.50-2.14] Joint redness 1.64[0.73-3.72] MTP1 involv 4.68[2.34-9.35] Hypert/ ≥1 cardio dis 2.42[1.30-4.50] Ser UA >5.88 mg/dL 9.81[4.32-22.31] ROC curve analysis: AUC 0.85[0.81-0.90] (model 3) 0.89[0.85-0.92] (model 1) 0.87[0.84-0.91] (model 3 in all patients) Model 3	**B** No independent interpretation of test results; high number of patients; primary care setting Diagnostic rule not tested in independent study population (but it was shrunk by bootstrapping); model needs to be validated in other primary care populations Clinical variables accessed by rheumatologist, and not by the participating FPs Rheumatologist blinded to FP diagnosis until final diagnosis or end	diagnostic rule for gout diagnosis using scores for 7 variables that are easily ascertainable in primary care: male sex, previous patient-reported arthritis attack, onset within 1 day, joint redness, MTP1 involvement, hypertension or 1 or more cardiovascular diseases, and serum uric acid level exceeding 5.88 mg/dL helps FPs to select patients with high vs low probability of gout and to restrict MSU crystal detection to patients with remaining uncertainty about the diagnosis (mid-range score between 4 and 8)

			sex, previous patient-reported arthritis attack, onset within 1 day, joint redness, MTP1 involvement, and hypertension or ≥1 cardiovascular diseases Model 3: variables model 2 plus serum UA > 5.88 mg/dL Evaluation models ROC curve analysis; overoptimism reduced using bootstrapping (shrinkage factor) Diagnostic rule Rescaling of regression coefficient		(MSU crystals were detected in 7 = 13%)	Regr coeff, shrunk (weight) Male sex 1.01 (2.0) Prev arthr att 0.95 (2.0) Onset ≤1 d 0.03 (0.5) Joint redness 0.40 (1.0) MTP1 involv 1.25 (2.5) Hypert/ ≥1 cardio dis 0.72 (1.5) Ser UA >5.88 mg/dL 1.85 (3.5) **Max score = 6.21 (13.0)** **AUC 0.85[0.81-0.90]** Characteristics (at diff cut-offs) patients with FP diagnosis gouty arthritis (excl. non-gouty) **cut-off score ≤4** Sens 0.5 [0.1-2.7] % Spec 63.0 [54.1-71.2] PPV 2.2 [0.4-11.6] NPV 26.5 [21.7-31.9] LR+ 0.01 [0.002-0.09] LR- 1.58 [1.38-1.81] **cut-off score (>4- <8)** Sens 7.2 [4.4-11.5] Spec 72.3 [63.6-79.5] PPV 31.3 [19.9-45.3] NPV 30.7 [25.6-36.3] LR+ 0.26 [0.15-0.46] LR- 1.28 [1.14-1.45] **cut-off score ≥8** Sens 92.3 [87.9-95.2] Spec 65.5 [56.6-73.5] PPV 82.5 [77.1-86.8] NPV 83.0 [74.1-89.2] LR+ 2.68 [2.09-3.45] LR- 0.12 [0.07-0.19] **cut-off score ≥8** all patients (incl non-gouty) Sens 91.2 [86.7-94.3] Spec 70.9 [63.6-77.3] PPV 80.4 [75.0-84.9] NPV 86.0 [79.2-90.9] LR+ 3.14 [2.46-3.99] LR- 0.12 [0.08-0.19] **compare to FP diagnosis:** all patients (incl non-gouty) Sens 96.8 [93.5-98.4] Spec 27.9 [21.6-35.2] PPV 63.7 [58.4-68.7] NPV 86.8 [75.2-93.5] LR+ 1.34 [1.22-1.48] LR- 0.12 [0.05-0.25]	of follow up	a score of 4 or less ruled out gout in almost 100% of patients (<3%) a score of 8 or higher is highly suggestive of gout (>80%) At score of 8 or higher, false-positive diagnosis was 17% (PPV 82.5% in patients with FP diagnosis gouty arthritis; 80.4% in all patients), which is better than the FP false-positive diagnosis rate of 36.3% (PPV 63.7 in all patients) Concerns patients in whom the family doctor suspects monoarticular gout, i.e. typical primary care population; rule may not apply to patients with oligo- or poly-articular gout (rare in primary care) *Janssens et al (2010) Arch Int Med 170: 1120-1126
Zhang, 2006								**Not analyzed**: concensus approach and literature analysis used to formulate 10 key recommendations for diagnosis of gout
Schlesinger, 2005								**Not analyzed**: a review of classification criteria for gout diagnosis
Wijnands, 2011								**Not analyzed:** review of the challenges in gout diagnosis
Liote, 2010	Cross-sectional (prospective survey) Nation-wide study; France	N=1003; mean age 61.6 y; 78% M;	ACR and EULAR classification criteria from questionnaire	golden standard (MSU crystals) in only 8% of cases			NA (abstract only); no golden standard (MSU crystal-proven gout in only 7.8% of cases)	**Not further analyzed:** abstract (Ann Eur Cong Rheumatol EULAR 2010, Rome, Italy, 16-19 June 2010), i.e. quality of the data can not be accessed (in addition, golden standar only used in 8% of cases)

Hoofdstuk 4, deelvraag 2 Echo

Research question: what is the value of ultrasonography as compared to MSU crystal detection, in gout diagnosis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Level of evidence A1/A2/B/C	Comments
Rettenbacher, 2008	Prospective Cross-sectional University hospital (referred by rheumatological outpatient department); Austria Source of funding: not specified; conflict of interest: nothing stated	N=105; mean age 59 y (88% M); N=86 after exclusion consecutive patients with clinical suspicion of gout (high, intermediate, low clinical probability) N=55 (102 sites) definitive diagnosis gout N=31 (59 sites) definitive diagnosis other disease N=19 unclear diagnosis (EXCLUDED)	HRUS and conventional X-ray All images from each method applied were independently reviewed by 2 experienced radiologists and consensus opinion was obtained HRUS criteria gout (1) bright stippled foci (2) hyperechoic soft-tissue areas (3) hypoechoic streaks around hyperechoic areas (4) hypervascularisation (5) (peri)articular bone erosions X-ray criteria gout soft-tissue opacifications, (peri)articular bone erosions, and osteophytes at margins of opacifications or erosions	Detection of MSU crystals in synovial fluid using polarization microscopy, or by characteristic clinical and laboratory findings 30/86 diagnosed based on microscopy of aspirates (i.e. max of 55% of gout cases are crystal-proven)	Cross-sectional For how many participants were no complete outcome data available? 19 (18%) Reasons for incomplete outcome data described? Excluded because of unclear diagnosis	Sens, Spec, PPV, NPV, accuracy [95% CI] US signs of gout Bright stippled foci Sens: 80[71-88] Spec: 75[62-85] **Hyperechoic areas** **Sens: 79[70-87]** **Spec: 95[86-99]** **Foci and/or hyperechoic** **Sens: 96[90-99]** **Spec: 73[60-84]** PPV: 86[78-92] NPV:91[80-98] Accuracy: 88[81-92] Bone erosions Sens: 24[16-33] Spec: 69[56-81] Hypoechoic streaks Sens: 80[71-86] Spec: 49[36-63] Hypervascularization Sens: 94[88-98] Spec: 53[39-66] X-ray signs of gout At least 1 sign positive **Sens: 31[23-41]** **Spec: 93[84-98]** PPV: 89[74-97] NPV:44[35-53] Accuracy: 63[55-71]	**B** Relatively small number of patients per group; outcome accessor not blinded (?) to clinical criteria and reference test; golden standard (MSU crystals) not used in all gout patients; index test may be part of definitive diagnosis in patients not subjected to golden standard; 'soft criteria' for US diagnosis; no clear/predifined exclusion criteria PS. compare with Thiele (2007): patients have acute gout (first diagnosis), i.e. likely have shorter disease duration	Study concludes that US provided additional diagnostic information in patients with clinical suspicion of gout when laboratory findings and X-ray results were negative or inconclusive and should therefore be used in these cases 31 controls (59 sites): Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Septic arthritis, pseudogout, Chondrocalcinosis, 'pain without evidence of disease' Note (KB): 'hyperechoic soft tissue areas' should include 'double contour sign' used in other studies Note that only patients with clinical signs of inflammation were included, and only clinically involved sites investigated no patients with gout in whom X-rays indicated gout but US was negative note that (tiny) bright stippled foci can only be efficiently visualized by high resolutionUS
Thiele, 2007	Retrospective case-control University hospital; Nov 2003 – Dec 2004; USA Source of funding: not specified; authors declare no conflicts of interests	N=23 (37 joints) gout patients (crystal-proven); disease duration >6 months in all but 1 patient N=23 (33 joints) rheumatic controls Inclusion criteria: patients and controls selected from US records of rheumatology dept (500 US performed in case of unclear diagnosis): all patients with crystal-proven gout (23), and matching, symptomatic joints of randomly selected rheumatic patients (23)	Ultrasonography (from US records): following published guidelines for US in rheumatology; by certified rheumatologist Reviewed by 2nd rheumatologist, blinded to patients' diagnoses: review of one randomly chosen image of gouty joint next to random control image MSU crystal layer hyperechoic irregular band over articular cartilage (double contour sign) tophaceous hypo to hyperechoic inhomogeneous material erosions breaks in hyper-echoic outline of bony cortex (OMERACT criteria)	Detection of MSU crystals in synovial fluid using polarization microscopy	Cross-sectional For how many participants were no complete outcome data available? None (?)	Detection rate MSU crystal layer, intraarticular tophi, erosions (results 1_{st} reviewer); success rate 2_{nd} reviewer (a double contour sign, tophi or combination of both were considered diagnostic) MSU crystal layer Gout: 34/37 (92%) Controls: 0/33 (0%) P<0.001 (Fisher's exact test) Intraarticular tophi Gout: MTP 23/23 (100%) MCP 4/4 (100%) Controls: MTP 0/8 (0%) MCP 0/0 P<0.001 Erosions Gout: MTP 15/23 (65%) MCP 1/4 (25%) Controls: MTP 1/8 (13%)* MCP 0/0 *patient with psoriatic arthritis	**B** Retrospective; small number of patients; 1_{st} examiner was not blinded for gout diagnosis; 2_{nd} reviewer blinded to patients' diagnosis but has 50% a priori chance of proper diagnosis; analysis of US records which were only recorded in case of unclear diagnosis Not known how long hyperuricaemia must be present before crystalline precipitate can be seen by US (all but one had >6 months of disease duration): **early cases may be missed**	Concludes that US may serve as a non-invasive means to diagnose gout (double contour sign was found in 92% of gouty joints, and exclusively in gout; p<0.001), and suggests that if typical clinical signs and the US double contour sign are present 'it may be possible to make a diagnosis of gouty arthritis without needle aspiration of joint or tophus' US findings for gout were distinct from those for pseudogout (3 control patients) Rheumatic controls: pyrophosphate arthropathy, retrocalcaneal bursitis, inflammatory oligoarthritis, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, epicondylitis, osteoarthritis, fibromyalgia, bursitis, tendinitis, psoriatic arthritis MCP=metacarpophalangeal MTP=metatarsophalangeal

						Success rate 2nd reviewer 36 / 37 (97%) images of gouty joints correctly identified		
Thiele, 2010	Prospective cohort University hospitals, USA Source of funding: not specified; authors have declared no conflicts of interest	N=5 patients (7 joints) Inclusion/ Exclusion criteria: not specified 4 patients received ULD	Ultrasonography: changes in hyperechoic coating of hyaline cartilage (double contour sign) followed in time (after ULD) Performed by 1 rheumatologist certified in musculoskeletal ultrasound (15 y experience); images reviewed by 2nd rheumatologist Images obtained following published guidelines for ultrasound in rheumatology (Backhaus et al, 2001)	Detection of MSU crystals in synovial fluid using polarization microscopy Crystal-proven gout (at or before baseline)	7-18 months For how many participants were no complete outcome data available? None (?)	Serum UA levels Ultrasonographic signs Case-1: SU 7.5 mg/dl; allopurinol; 18 m: SU 5 mg/dl; **disappearance** of hyperechoic coating Case-2: SU 10 mg/dl; probenecid; 8 m: SU 5.5 mg/dl; **disappearance** of echogenic band superficial to hyaline cartilage Case-3: SU 5.5 mg/dl; allopurinol; 12 m: SU 4.5 mg/dl; **disappearance** of crystal layer over humerus and cartilage Case-4: SU 12.9 mg/dl; allopurinol; 10 m: SU 7.4 mg/dl; **no complete resolution** of hyperechoic coating Case-5: SU 11 mg/dl; colchicine; during 12 m: SU 8-10 mg/dl; **no resolution** of hyperechoic coating Overall: 3/5 with SU<6mg/dl: disappearance of hyperechoic layer 2/5 with SU≥7mg/dl: no or incomplete disappearance of hyperechoic layer	**B** Ultrasonography not directly used for diagnosis of gout Indirect outcome (disappearance of ultrasound signs of gout upon succesful ULD; small number of joints analyzed; patients not randomized to ULT; variation in type and duration of ULD; no blinding of outcome accessor Synovial fluid analysis for MSU crystals is only performed at/before baseline (i.e. no formal proof for disappearance MSU crystals at end of followup with serum SU <6 mg/dl) Hyperechoic coating on hyaline cartilage is considered to represent precipitate of MSU crystals (no formal proof)	Sonographic signs of deposition of MSU crystals on the surface of hyaline cartilage ('a hallmark feature of gout') disappeared completely if sustained normouricemia was achieved (>7 months) **Sonographic changes of gout correlate with SU levels and may be a non-invasive means to track changes in the uric acid pool (to follow response to ULD treatment)** Ultrasound also detected hyperechoic layer (MSU crystals) in asymptomatic joints (i.e. that had not endured gouty attacks) Ultrasound findings are highly specific for gout and calcium pyrophosphate deposition (Filippucci et al., 2009) Large prospective trials of patients with crystal proven gout are needed ULD = urate lowering drugs
Wright, 2011	Case-control Rheumatology clinics (cases), hospital (controls); Northern Ireland Source of funding: not specified; authors declare no competing interests	N= 39 gout N= 22 controls (arthritis or other than gout) 22 controls: 14 with inflammatory arthropathy; 8 disease-free MTPJs: gout: 78 disease: 28 healthy: 16	HRUS versus X-ray HRUS: 2 rheumatologists independently scanned 1st MTPJs in all subjects (blinded to clinical details, radiographic findings and sonographic results of other observer); concensus obtained before study by scanning different patients; data obtained by the experienced sonographer were used for the final analysis X-ray: standard dorsiplantar weight-bearing and lateral weight-bearing x ray views of both feet were scored by an experienced musculoskeletal radiologist for presence of erosions, joint space narrowing and visible tophi	Detection of MSU crystals in synovial fluid using polarization microscopy, or on basis of ARC 11/39 with crystal-proven gout 28/39 with gout based on ARC (w/o MSU crystal criterium*) *stated Sens 85%, Spec 93%	Cross-sectional For how many participants were no complete outcome data available? None (?)	Detection rate of erosions Agreement HRUS/X-ray Interobserver agreement Erosion = definite interruption in cortical margin in both longitudinal and transverse views Secondary outcome = (peri) articular soft-tissue abnormalities detection rate (erosions): **in patients with gout** HRUS: 52 (66%) X-ray: 22 (28%) **In disease control** HRUS: 12 (43%) X-ray: 4 (14%) **In healthy control** HRUS: 1 (6%) X-ray: 0 (0%) agreement HRUS/X-ray on erosion detection: K = 0.229	**B** Ultrasonography not used for diagnosis of gout Wrong outcome (detection of erosions; HRUS versus X-ray); not all patients with gout were 'crystal proven'; selection of controls is questionable (hospital controls); HRUS operator not fully blinded (levels of joint tenderness can be elicited when placing probe on joint); no gold standard for outcome=erosion; small study	HRUS detects significantly more erosions than x ray in the 1st MTPJs of patients with gout; pathological findings can occur in clinically silent joints **HRUS allows early detection of (intraarticular) tophi, which may lead to a more timely therapeutic intervention and prevention of joint and other organ damage** Note that only 12/78 (15%) of the joints in the gout patients had clinical signs of inflammation at time of investigation MTPJ = metatarso-phalangeal joint HRUS = high resolution ultrasonography

			(blinded to clinical and sonographic details)			McNemar p<0.001 i.e. high number of false negatives using X-ray Interobserver agreement for HRUS: Erosions: K' = 0.87 Soft tissue abn: K' = 0.76		
Perez-Ruiz, 2007	Prospective cohort Gout clinic; Spain Source of funding: not specified; conflict of interest: nothing stated	N=25 N=22 after excl 3 without tophi N=50 'nodules suspected to be tophi' (detected by US and/or MRI) Crystal-proven gout Inclusion criteria: Consecutive patients giving informed consent; crystal-proven gout Exclusion criteria: Patients with acute gout episode at examination	HRUS versus MRI (measurement of tophi) Operators blinded to the other imaging modality US examiner blinded for baseline results and clinical followup Target joint selected based on restricted motion, in the absence of acute inflammation (suggesting severe chronic gouty arthropathy)	Gold standards For diagnosis gout: MSU crystals For tophi: MRI For face validity of tophi: MSU crystals in tophus aspirate (only 1 puncture per patient and tophus allowed)	Cross-sectional; with follow up after ULT: 12 months serum UA measured every 3 months; proper control of UA defined as ≤6 mg/dl on average during 12-months followup	Detection rate tophi Intra/inter-observer var Correlation US and MRI Size change during ULT Detection rate US: 46/50 MRI: 41/50 US detected 37/41 (90%) of nodules reported to be tophi in MRI Correlation US and MRI max diameter R_2 = 0.65 Intraobserver reliability Intraclass correlation for max diameter 0.95[0.88-0.97] Interobserver reliability Intraclass correlation for max diameter 0.83[0.41-0.95] Size change during ULT 20/38 showed size reduct Only 1/10 tophi in patients with UA>6 mg/dl showed size reduction	**B** Ultrasonography (of tophi) not used for diagnosis of gout Wrong outcome (detection of tophi; HRUS versus MRI); small number of patients (tophi); patients not randomized to ULT	Study concludes that **US is a feasible, valid, and discriminative measurement technique to evalutate changes of tophi during ULT** MSU crystals not detected in all tophi (2/12 w/o MSU detection); MSU crystals were always present in synovial fluid

Hoofdstuk 4, deelvraag 3 Tophi

Research question: H5.3 What is the value of a nodule which is clinically similar to a tophus, in the diagnosis of tophaceous gout?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Level of evidence	Comments
Bhadani, 2006	Retrospective case series University hospital, Nepal Funding not mentioned; authors have no connection to any companies or products mentioned in the article	N=7 6M/1F 31-69 years Inclusion/Exclusion criteria: not mentioned explicitly; 'archival records of 7 men with periarticular soft tissue nodules, diagnosed with gouty tophi on FNA cytology'	Clinical diagnosis (of patients presenting with periarticular soft tissue nodules)	Fine Needle Aspiration (FNA) cytology on the nodules: detection of MSU crystals using polarization microscopy	No details provided	Qualitative comparison of clinical diagnosis and reference test (: diagnosis of gouty tophi) Clinical diagnosis: 3/7: gouty tophi (CORRECT) 4/7: other diagnoses • Metastatic tumor (1) • Giant cell tumor of tendon sheath (1) • Giant cell tumor of bone (2)	**C** non-comparative study Nepal (comparibility NL?)	3/7 (43%) had correct clinical diagnosis serum UA was high (3), normal (3), or low (1) Tophi developing in soft tissues without joint pains and hyperurcemia may mimic neoplasia clinically
Rege, 2000	Case report Hospital, India Funding not mentioned; authors have no connection to any companies or products mentioned in the article	N=2 (M) Inclusion/Exclusion criteria: not mentioned	Clinical diagnosis (2 patients presenting with periarticular soft tissue nodules)	Fine Needle Aspiration (FNA) cytology on the nodules: detection of MSU crystals using polarization microscopy	No details provided	Qualitative comparison of clinical diagnosis and reference test (: diagnosis of gouty tophi) Clinical diagnosis: **uncertain** Case-1: no definite clinical diagnosis because of normal serum UA 36-y chronic alcoholic	**C** non-comparative study India (comparibility NL?)	Study concludes that FNA cytology is an easy alternative to synovial biopsy and joint fluid analysis (simpler, easier and less painful), in the diagnosis of (tophaceous) gout: In particular for: (1) diagnosis of gout in the intercritical phase (: no joint fluid available for aspiration); (2) patients with tophi but without

						(M), w/o history of arthropathy; nodules on both malleoli Case-2: no definite clinical diagnosis because of normal serum UA, and because joint aspiration failed 50-y diabetic male, with history of arthropathy; multiple nodules on feet		(preceding acute) arthritis; (3) patients with tophi but without high serum UA (e.g. in diabetics and chronic alcoholics)
Gerster, 2002	Case report	N=4						**Does not address the question H5.3** (study compares CT, MRI, and ultrasonographic imaging of crystal-proven tophi)
Iglesias, 1996 Not analyzed	Case report	N=1		Needle Aspiration cytology on the nodules: detection of MSU crystals using polarization microscopy		*case study of patient with a 6-y history of multiple subcutaneous nodules w/o history of articular complaints: nodules contain monosodium urate; literature search revealed 28 other cases with a similar presentation*		**Extra: old study, analyze?** Iglesias A, Londono JC, Saaibi DL, Peña M, Lizarazo H, Gonzalez EB. Gout nodulosis: widespread subcutaneous deposits without gout. Arthritis Care Res. 1996 Feb;9(1):74-7

Overwegingen

Over het diagnosticeren van jicht bestaat nog altijd discussie: is kristalbewijs noodzakelijk, of zijn criteria sets ‘voldoende’. Met name als urinezuurverlagende therapie wordt overwogen is het aan te bevelen de diagnose jicht middels kristalbewijs te stellen. Het verkrijgen van kristalbewijs wordt beschouwd als gouden standaard maar er zijn beperkte data over de betrouwbaarheid hiervan. In een studie van Gordon et al. (1989) worden percentages voor de detectie van urinezuurkristallen berekend van 69% (sensitiviteit) en 97% (specificiteit). Na adequate training kunnen deze percentages oplopen naar een sensitiviteit van 95.3% en een specificiteit 97.2% (Lumbreras et al., 2005). Derhalve lijkt het aanbevelenswaardig in toekomstig onderzoek de betrouwbaarheid van microscopisch onderzoek op de detectie van uraatkristallen mee te nemen en daar waar nodig gerichte scholingsprogramma’s op te zetten voor bijvoorbeeld medici betrokken bij kristaldiagnostiek, zoals reumatologen i.o.

Ondanks matige testkarakteristieken lijkt het gebruik van criteria sets in de eerste lijn zijn waarde te hebben. In het kader van het gebruik van criteria sets is het van belang te wijzen op essentiële verschillen (in gerichtheid en daarmee performance) van diagnostische criteria en classificatie criteria. De eerstgenoemde categorie bestaat in feite nauwelijks. Classificatie criteria beogen samenstelling van homogene groepen van patiënten met een bepaalde aandoening (bijvoorbeeld jicht) om studies te doen en vergelijkingen op groepsniveau met resultaten van andere onderzoekers mogelijk te maken. Die homogeniteit vergt een zo laag mogelijke ‘vervuiling’ met fout-positieven, dus een hoge specificiteit. Dit gaat logischerwijs gepaard met verlies aan sensitiviteit, dat wil zeggen men mist terecht-positieven. Vooral personen die de ziekte net ontwikkeld hebben - dus juist waar vroegdiagnositek gewenst is - lopen risico terecht te komen in de groep ‘gemiste terecht-positieven’ bij het gebruik van classificatiecriteria. Diagnostische criteria daarentegen richten zich op individuen met relatief kort bestaande ziekteverschijnselen. Men wil zo weinig mogelijk van deze mensen ongediagnostiseerd laten. Daarom moeten diagnostische criteria een hoge sensitiviteit hebben en dat gaat weer gepaard met verlies aan specificiteit. Samengevat verliezen classificatie criteria het per definitie op het vlak van sensitiviteit. In de eerstelijnszorg is het niet haalbaar elke voor jicht verdachte patiënt te verwijzen en wordt gewerkt met criteria sets. Dit is een pragmatische benadering die zeker bij de ongecompliceerde patiënt niet per definitie tot mindere behandeling hoeft te leiden.
Over de bruikbaarheid van echografie in het vaststellen van jicht: dit lijkt een veelbelovende methode: patiëntvriendelijk, niet invasief, makkelijk. Nadelen zijn de tijdsintensiviteit en de onvermijdelijke subjectiviteit, inherent aan echografie. Huidige studies zijn methodologisch ontoereikend om een betrouwbaar oordeel over de waarde van echografie te geven en dat is jammer. De focus van toekomstig onderzoek moet liggen bij het methodologisch correct bepalen van de sensitiviteit en specificiteit van echografisch onderzoek bij het vaststellen van de diagnose jicht ten opzichte van de gouden standaard kristalbewezen artritis/tophi in nauw omschreven populaties. Wel - en dat blijft in de huidige studies wat onderbelicht - kan echografie een verbetering geven van de plaatsbepaling voor punctie bij patiënten waar de diagnose (nog) middels punctie en kristalbewijs gesteld moet worden. Ook de patiëntvriendelijkheid van de methode moet worden meegewogen. Naast een dringende behoefte aan betere studies, waarbij kristalbewijs als referentietest en observatiegeblindeerdheid voorop moeten staan, is het ook belangrijk om in de opleiding tot reumatoloog de specifieke training voor het echografisch vaststellen van jicht te verbeteren.

Er zijn geen studies die de waarde van de klinische diagnose jichttofus ten opzichte van door punctie en microscopie bewezen diagnose aangetoond hebben. Wel lijkt de diagnose jichttofus klinisch vaak adequaat vastgesteld te kunnen worden. Bij twijfel is punctie en microscopisch onderzoek relatief eenvoudig en weinig pijnlijk in vergelijking met gewrichtspunctie. Gezien de consequenties van de diagnose tofeuze jicht, namelijk behandeling met ULT, is het belangrijk dat de tofeuze aard van de lesie wordt bevestigd.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:
- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:
- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee	nee	lid medische	Projectleider van	nee

		(sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB		adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting
- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico's en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: 'een lage dosering helpt niet' (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico's van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: 'paardenmiddel', 'opgeblazen gezicht' (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve ('wonder') middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)
- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor ‘Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation’ (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje ‘Overwegingen’.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag	Database	Zoektermen	Aantal hits
Wat is de waarde van ACR criteria (diagnostische criteria sets) t.o.v. het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen bij de diagnose van jicht?	Medline (OVID) 2000-okt. 2011 Engels	1 exp gout/ or arthritis, gouty/ (9039) 2 gout*.ti,ab. (8445) 3 toph*.ti,ab. (1006) 4 podagra.ti,ab. (103) 5 1 or 2 or 3 or 4 (11530) 12 acr-criteria.mp. (785) 13 ("American College of Rheumatology" adj4 criteria).ti,ab. (2277) 19 diagnostic criteria.ti,ab. (24275) 20 "diagnostic rule*".ti,ab. (115) 21 (classification adj4 criteria).ti,ab. (3963) 22 "prediction rule".ti,ab. (672) 23 12 or 13 or 19 or 20 or 21 or 22 (30285) 24 5 and 23 (74) 25 limit 5 to "clinical prediction guides (best balance of sensitivity and specificity)" (368) 26 limit 24 to (yr="2000 -Current" and english) (47) 27 diagnosis.fs. (1777245) 28 25 and 27 (71) 29 limit 28 to (yr="2000 -Current" and english) (48) 30 26 or 29 (87) – 81 uniek	81
Wat is de waarde van echografie t.o.v. het microscopisch aantonen van urinezuurkristallen in de diagnose van jicht	Medline (OVID) 2000-okt. 2011 Engels	1 exp gout/ or arthritis, gouty/ (9039) 2 gout*.ti,ab. (8445) 3 toph*.ti,ab. (1006) 4 podagra.ti,ab. (103) 5 1 or 2 or 3 or 4 (11530) 13 exp Ultrasonography/ (220974) 14 ultrasonography.fs. (170886) 15 (ultrasonograph* or ultrasound).ti,ab. (182191) 16 (ultrasonic or echo or sonogra*).ti,ab. (104941) 17 13 or 14 or 15 or 16 (412608) 18 5 and 17 (148) 25 limit 18 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english or german)) (74)	74
Wat is de waarde van een nodulaire laesie die klinisch op een tofus lijkt bij de diagnose van tofeuze jicht?	Medline (OVID) 2000-okt. 2011 Engels	1 exp gout/ or arthritis, gouty/ (9039) 2 gout*.ti,ab. (8445) 3 toph*.ti,ab. (1006) 4 podagra.ti,ab. (103) 5 1 or 2 or 3 or 4 (11530) 30 diagnosis.fs. (1777245) 39 toph*.ti,ab. (1006) 40 5 and 39 (1006) 41 (clinical* adj8 suspected).ti,ab. (10944) 42 (clinical* adj3 judgment).ti,ab. (2944) 43 41 or 42 (13862) 44 40 and 43 (4) 45 "gouty toph*".ti,ab. (159) 46 5 and 45 (159) 47 30 and 46 (63) 48 44 or 47 (65) 49 limit 48 to (english language and yr="2000 -Current") (41)	41

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010_b (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010_a (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen.

Uitgangsvraag

Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Effectiviteit en veiligheid van NSAIDs versus placebo, andere NSAIDs, glucocorticoïden (per os; intra-articulair) en colchicine.
2. Effectiviteit en veiligheid van glucocorticoïden (per os; intra-articulair; intramusculair) versus placebo, colchicine.
3. Colchicine versus placebo.
4. Koelen van het gewricht versus placebo, NSAIDs, glucocorticoïden, colchicine.

Aanbeveling

Behandel een acute jichtaanval met kortdurend NSAIDs of colchicine of glucocorticoïden.

Het is niet mogelijk een voorkeur uit te spreken voor NSAID, colchicine of glucocorticoïden bij de behandeling van de acute jichtaanval. De keuze hangt vooral af van contra-indicaties van het middel en comorbiditeit en comedicatie van de patiënt.

Bij relatieve contra-indicaties (door diabetes mellitus en nierfunctiestoornissen) dient men bij de keuze van medicatie rekening te houden met comorbiditeit en comedicatie.

Overweeg koelen van het gewricht tijdens een acute jichtaanval als een aanvullende behandeling.

Beperk de dosering colchicine tot maximaal drie dd 0,5 mg en zet behandeling met colchicine (zo mogelijk) voort tot de aanval voorbij is.

Inleiding

Een acute jichtaanval is een gevolg van neerslaan van urinezuurkristallen die een aseptische artritis veroorzaken. Een acute jichtartritis behoort tot de meest pijnlijke aandoeningen. Hoewel aanvallen in principe self-limiting zijn is de ernst van de pijn een ernstige inbreuk op de gezondheid van de patiënt en is functioneren tijdens een aanval nagenoeg onmogelijk. Als de onderliggende hyperurikemie niet gecorrigeerd wordt kan jichtartritis overgaan van incidentele aanvallen in een chronisch polyarticulaire gewrichtsziekte.

De behandeling van de acute jichtaanval en vooral ook de correctie van de onderliggende stofwisselingsstoornis zijn niet eenvoudig. De effectiviteit van behandelopties is in de praktijk vaak teleurstellend en de veiligheid van de medicamenten laat te wensen over. De beperkte therapeutische mogelijkheden en effecten geven aanleiding tot onderwaardering van de ziekte door het medische domein. Gebrek aan goed onderzoek over de ziekte en over de schaarse behandelopties bemoeilijken de behandeling. Daarenboven lijden jichtpatiënten aan multiple aandoeningen en is polyfarmacie geen uitzondering. Bij gebrek aan goede behandelingen wordt de patiënt vaak verweten zelf schuldig te zijn door een ongezonde leefstijl en/of bovenmatig gebruik van alcohol. De ongunstige balans van effectiviteit en tolerantie van de huidige behandelingen uit zich regelmatig aan de kant van de patiënt door therapieontrouw en bemoeilijkt de behandeling.

Bij de keuze van de behandeling moeten rekening gehouden worden met bijzondere omstandigheden zoals comorbiditeit en comedicatie. Subgroepanalyse is helaas onmogelijk in de schaarse en beperkte literatuur. Aan het eind van deze module worden wel opmerkingen gemaakt over het gebruik van antijicht medicijnen in bijzondere patiëntengroepen en omstandigheden.

De werkgroep benoemde de volgende uitkomstmaten als kritisch: pijn of (snelheid waarmee) afname pijn (VAS) en (ernstige) bijwerkingen (maagbloeding, nierinsufficiëntie, ontregelen diabetes, diarree en astma cardiale).

Conclusies

NSAIDs versus placebo

Zeer laag	NSAID's (tenoxicam) lijken effectievere pijnbestrijders dan placebo bij een jichtaanval. Bronnen *(Garcia de la Torre, 1987)*

NSAIDs versus andere NSAIDs

Laag	NSAID's in monotherapie (indomethacine, etoricoxib, etodolac, naproxen, ketoprofen en flurbiprofen) hebben een vergelijkbaar pijnstillend effect bij een jichtaanval. Bronnen *(Rubin et al., 2004; Schumacher et al., 2002; Maccagno et al., 1991; Lederman 1990; Altman et al., 1988; Lomen et al., 1986)*

Laag	Etoricoxib lijkt ten opzichte van indomethacine een vergelijkbaar pijnstillend effect te hebben bij een jichtaanval maar met een lager risico op (milde) gastrointestinale en cardiovasculaire bijwerkingen. Het risico op minder frequente bijwerkingen is onbekend. Het risico op bijwerkingen bij patiënten met comorbiditeit is onbekend. Bronnen *(Rubin et al., 2004; Schumacher et al., 2002)*

NSAIDs versus glucocorticoïden

Matig	NSAIDs en orale glucocorticosteroïden (35mg prednison daags gedurende vijf dagen) hebben een vergelijkbaar pijnstillend effect bij een jichtaanval. Bronnen *(Man et al., 2007; Janssens et al., 2008)*

Matig	Naproxen en prednisolon (35mg prednison daags gedurende vijf dagen) hebben een vergelijkbaar pijnstillend effect bij een jichtaanval en ook een vergelijkbaar risico op (milde) bijwerkingen.

	Bronnen *(Janssens et al., 2008)*

–

Matig	Indometacine heeft een met prednisolon vergelijkbare effectiviteit in de pijnbestrijding bij een jichtaanval maar heeft een hoger risico op (milde en ernstige) bijwerkingen. Het risico op bijwerkingen in patiënten met comorbiditeit is onbekend. Bronnen *(Man et al., 2007)*

Colchicine versus placebo

Laag	Colchicine lijkt in vergelijking tot placebo een beter pijnstillend effect te hebben bij een jichtaanval. Colchicine heeft regelmatig milde en soms ernstige bijwerkingen, met name bij de hogere doseringen. Bronnen *(Ahern et al., 1987; Terkeltaub et al., 2010)*

Laag	Een lage dosering colchicine lijkt een vergelijkbaar pijnstillend effect te hebben als een hoge dosering bij een jichtaanval maar met een lager risico op milde en ernstige bijwerkingen. Het risico op minder frequente bijwerkingen is onbekend. Het risico op bijwerkingen bij patiënten met comorbiditeit is onbekend. Bronnen *(Ahern et al., 1987; Terkeltaub et al., 2010)*

Koelen van het gewricht versus placebo, NSAIDs, glucocorticoïden en colchicine

Zeer laag	Koelen van het gewricht lijkt een pijnstillend effect te hebben bij een jichtaanval. *Bronnen (Schlesinger et al., 2002)*

Samenvatting literatuur

NSAIDs versus placebo

Underwood vindt één RCT (Garcia de la Torre, 1987). De aanvullende zoekactie leverde geen nieuwe studies op. In de kleine Spaanse studie (Garcia de la Torre) werden 30 volwassenen met een acute jichtaanval gerandomiseerd naar een behandeling met tenoxicam 30 mg/d of placebo. Na 24 uur was er bij 67% van de tenoxicam groep sprake van tenminste 50% pijnreductie gemeten op een vierpuntsschaal (‘pijn verdwenen’, ‘tenminste 50% afgenomen’, ‘minder dan 50% afgenomen’, ‘toegenomen’) tegen 26% in de placebo groep (gerapporteerd p-waarde, p<0,05). Hierbij moet worden opgemerkt dat de significantie niet juist is bepaald, en in werkelijkheid het verschil in pijnreductie na 24 uur net niet statistisch significant is (berekende p-waarde, p=0,07). Na vier dagen, aan het einde van de behandeling, werden er geen statistisch significante verschillen in pijnscores meer waargenomen.

Bewijskracht

Bij beoordeling van de studie volgens GRADE is de bewijskracht zeer laag; er zijn punten afgetrokken vanwege imprecisie (laag aantal events, verkeerd gebruik van statistiek) en inconsistentie (verschillen in uitkomst afhankelijk van de gebruikte uitkomstmaat).

NSAIDs versus andere NSAIDs

Underwood includeert zes RCT’s. Onze hernieuwde zoekactie leverde geen nieuwe gepubliceerde studies op. Twee van de RCT’s zijn opgezet als equivalentiestudie en vergelijken indometacine met etoricoxib (Rubin et al., 2004; Schumacher et al., 2002). De overige vier studies vergelijken etodolac met naproxen (Maccagno et al., 1991; Lederman, 1990), indometacine met ketoprofen (Altman et al., 1988) of indometacine met flurbiprofen (Lomen et al., 1986). In alle gevallen werden de studies gesponsord door de fabrikant van één van de NSAIDs.

Beide equivalentiestudies zijn internationale multicenter studies gesponsord door de fabrikant van etoricoxib. In Rubin werden 189 patiënten met klinisch, dus niet altijd met kristalbewijs, gediagnosticeerde jicht (ACR-criteria) binnen 48 uur na aanvang van een acute jichtaanval gerandomiseerd naar een behandeling met etoricoxib 120 mg/d (n=101) of indometacine 150 mg/d (n=83), gedurende acht dagen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 52 jaar (93% man); het metatarsophalangeaal gewricht (30%) en de enkel (25%) waren de meest voorkomende aangetaste gewrichten en 96% had al tenminste één eerdere jichtaanval gehad. De pijnsensatie werd dagelijks door de patiënt geschat op een vijfpuntsschaal van nul (geen pijn) tot vier (extreme pijn) en de afname in pijn bepaald als het verschil in gemiddelde pijnscore op dag twee tot en met vijf ten opzichte van baseline. In beide behandelgroepen was sprake van een klinisch relevante afname in pijn, gedefinieerd als een verandering in pijnscore met meer dan 1,46 punten. De afname in pijn in de etoricoxib en indometacine groep bedroeg respectievelijk 1,79 (95% BI, [1.63-1,95]) en 1,71 (95% BI, [1.54-1,88]). Daarmee was het verschil in klinische respons tussen de behandelgroepen slechts 0,08 en viel het 95% betrouwbaarheidsinterval ([0,13-0,29]) volledig binnen het vooraf gedefinieerde criterium voor equivalentie [-0,5; 0,5]. Eenzelfde conclusie werd bereikt met betrekking tot de gemiddelde afname in pijnscore tussen dag twee t/m acht en baseline. Bijwerkingen werden geregistreerd tot veertien dagen na beëindiging van de behandeling; significant minder geneesmiddelengerelateerde bijwerkingen werden waargenomen in de etoricoxib groep (bij 17 patiënten, 16%) dan in de indometacine groep (32 patiënten, 37%; p= 0.002). Het betrof overwegend milde tot matige bijwerkingen die nauwelijks werden gespecificeerd. Gastrointestinale en cardiovasculaire bijwerkingen kwamen vaker voor in de indometacine groep (respectievelijk 20,9% versus 9,7%, en 16,3% versus 6,8%). Er wordt één ernstige bijwerking (nierfalen) gerapporteerd, in de etoricoxib groep (patiënt hersteld na rehydratie). De eerdere equivalentiestudie van Schumacher heeft dezelfde opzet maar is met 150 gerandomiseerde patiënten van geringere omvang. Het verschil in klinische respons tussen de behandelgroepen is 0,11 (95% BI [-0,14; 0,35]) en valt opnieuw volledig binnen het vooraf gedefinieerde criterium voor equivalentie [-0,5; 0,5]. Eenzelfde conclusie wordt bereikt in een subgroepanalyse na uitsluiting van patiënten die dagelijks een lage dosis aspirine gebruiken. Significant minder geneesmiddelengerelateerde bijwerkingen werden waargenomen in de etoricoxib groep (23%) dan in de indometacine groep (47%; p= 0.003), met de grootste verschillen voor duizeligheid (vier patiënten in de etoricoxib groep versus 15 in de indometacine groep), hoofdpijn (1 versus 5) en slaperigheid (1 versus 4). Er wordt één geneesmiddelgerelateerde ernstige bijwerking waargenomen (braken en hoofdpijn), in de indometacine groep. Beide studies concluderen dat etoricoxib 120 mg en indometacine 150 mg een vergelijkbare effectiviteit hebben in pijnbestrijding bij acute jicht en over het algemeen veilig zijn mits kortdurend gegeven. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de studies stringente exclusiecriteria hanteerden waarbij belangrijke risicogroepen zoals patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit grotendeels werden uitgesloten en dat ook de omvang van de studies onvoldoende is om eventuele zeldzamere bijwerkingen op te

sporen.

De overige vier RCT's betreffen oudere studies (voor 1992) van geringere omvang (≤61 patiënten) en met een lagere studiekwaliteit.

In twee studies wordt etodolac vergeleken met naproxen (Maccagno; Lederman), beide studies zijn gesponsord door de fabrikant van etodolac. In de Argentijnse studie (Maccagno) werden 61 patiënten met overwegend klinisch gediagnosticeerde jicht binnen 48 uur na aanvang van een acute jichtaanval gerandomiseerd naar een behandeling met etodolac 600 mg/d (n=31) of naproxen 1000 mg/d, gedurende zeven dagen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 55 jaar (77% man); de aangetast gewrichten zijn niet gespecificeerd. De pijnsensatie bij de patiënt werd gemeten op een vijfpunts-pijnschaal van één (geen pijn) tot vijf (extreme pijn) en de afname in pijn bepaald op dag twee, vier en zeven ten opzichte van baseline. In beide behandelgroepen was sprake van een afname in pijn, op dag twee (27% en 16% pijnafname in respectievelijk de etodolac en naproxen groep), dag vijf (49% versus 38%), dag zeven (62% versus 59%). De studie concludeert dat etodolac en naproxen een vergelijkbare effectiviteit hebben in pijnbestrijding bij acute jicht en suggereert dat etodolac een snellere verlichting geeft van pijnklachten. Statistische tests worden echter niet gerapporteerd en de studieomvang is te gering om een klinisch relevant verschil tussen etodolac en naproxen volledig uit te sluiten. De studie van Lederman is van een vergelijkbare omvang en opzet. In deze Braziliaanse studie werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met etodolac 600 mg/d (n=31) of naproxen 1500 mg/d (n=30), gedurende zeven dagen, en pijn gemeten op een vijfpunts-pijnschaal. In de twee behandelgroepen was sprake van een vergelijkbare afname in pijn, op dag twee (36% en 35% pijnafname in de etodolac en naproxengroep), dag vier (52% versus 54%), en dag zeven (55% versus 51%); alle groepsverschillen worden gerapporteerd als statistisch niet significant. In beide studies werden alleen milde bijwerkingen waargenomen, zonder relevante groepsverschillen.

In Altman worden 52 acute jichtpatiënten gerandomiseerd naar een behandeling met ketoprofen 300 mg/d (tot 450 mg op dag één, gevolgd door 300 mg/d; n= 27), of met indometacine 150 mg/d (tot 225 mg op dag één, gevolgd door 150 mg/d; n= 25). In deze Noord-Amerikaanse studie, gesponsord door de fabrikant van ketoprofen, werd pijn gemeten op een vierpunts-pijnschaal van nul (geen pijn) tot drie (extreme pijn) en werd een vergelijkbare afname in pijn waargenomen in de twee groepen, op dag twee (60% en 67% in de ketoprofen en indometacine groep), dag vijf (81% versus 82%), en dag acht (86% versus 89%). Alle groepsverschillen worden gerapporteerd als statistisch niet significant en dit gold ook voor de overwegend milde bijwerkingen die werden gerapporteerd (bij 52% en 53% van de patiënten in respectievelijk de ketoprofen en indometacine groep). Wel wordt melding gemaakt van een verschil in neurologische bijwerkingen (duizeligheid, hoofdpijn, nervositeit, slaperigheid, slapeloosheid) tussen ketoprofen (bij twee patiënten, 7%) en indometacine (bij zes patiënten, 20%), maar gezien de geringe studieomvang is dit verschil statistisch niet significant.

Tenslotte worden in Lomen 29 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met flurbiprofen 200 mg/d (400 mg op dag één, gevolgd door 200 mg/d; n=15), of indometacine 100 mg/d (200 mg op dag één, gevolgd door 100 mg/d; n=14), gedurende vijf dagen. De Noord-Amerikaanse studie werd gesponsord door de fabrikant van flurbiprofen. Pijn werd gemeten op een vijfpunts-pijnschaal van nul (geen pijn) tot vier (extreme pijn) en een vergelijkbare afname in absolute pijnscore waargenomen in beide groepen, op dag twee (1,8 in de flurbiprofen groep en 1,9 in de indometacine groep), dag drie (2,5 versus 2,1) en dag vijf (3,0 versus 2,9); alle groepsverschillen zijn statistisch niet significant. Overwegend milde bijwerkingen werden waargenomen bij vijf patiënten (36%) in de flurbiprofen groep en twee (13%) in de indometacine groep (statistisch niet significant). Bij één van deze patiënten, in de flurbiprofen groep, was er sprake van vrij ernstig bilateraal voetoedeem (herstel na stoppen medicatie).

Bewijskracht
Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht laag; er zijn punten afgetrokken vanwege gebrekkige studiekwaliteit (vier van de zes studies) en indirectheid (klein aantal vergelijkingen). Omdat alle studies stringente exclusiecriteria hanteerden waarbij belangrijke risicogroepen zoals patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit of nierinsufficiëntie grotendeels werden uitgesloten en ook de omvang van de studies onvoldoende is om het risico op minder frequente bijwerkingen te bepalen, is de bewijskracht met betrekking tot het risico op bijwerkingen zeer laag (één punt aftrek voor gebrekkige studiekwaliteit, één voor imprecisie en één voor indirectheid).

NSAIDs versus glucocorticoïden
Underwood includeert twee RCT's. De aanvullende zoekactie leverde geen nieuwe studies op. Eén van de RCT's is opgezet als equivalentiestudie en vergelijkt naproxen met prednisolon (Janssens et al., 2008). De tweede RCT vergelijkt indometacine/paracetamol combinatietherapie met prednisolon/paracetamol combinatietherapie (Man et al., 2007). Deze studies zijn niet gesponsord door een commerciële partij.

In een Nederlandse equivalentiestudie (Janssens) werden 120 patiënten met kristalbewezen jicht gerandomiseerd naar een behandeling met naproxen (1000 mg/d; n=60) of met prednisolon (35 mg/d; n=60), gedurende vijf dagen. Alle patiënten waren door hun huisarts in het kader van de studie verwezen naar de reumatoloog met de diagnose acute monoartritis. Behandeling werd gestart binnen 24 uur nadat de patiënt zich met pijnklachten had gemeld bij de huisarts. De gemiddelde leeftijd bedroeg 57 jaar (89% man), het metatarsofalangeaal gewricht (63%) was het meest voorkomende aangetaste gewricht en 71% had al tenminste één eerdere jichtaanval gehad. De pijnsensatie werd gemeten op een visueel analoge schaal (VAS) van 0 mm (geen pijn) tot 100 mm (extreme pijn) en de afname in pijn bepaald gedurende 90 uur vanaf het begin van de behandeling (acht tijdsintervallen) en na 90 uur. In beide behandelgroepen was sprake van een klinisch relevante afname in pijn, gedefinieerd als een verandering in pijnscore met meer dan 55% of een absolute afname in pijnscore met tenminste 30 mm. De pijnafname na 90 uur in de naproxen en prednisolon groep bedroeg respectievelijk 46,0 mm (SD=21,2) en 44,7 mm (SD=25,0). Daarmee was het verschil in klinische respons tussen de behandelgroepen 1,3 mm en viel het 95% betrouwbaarheidsinterval ([-9,8; 7,1]) volledig binnen het vooraf gedefinieerde criterium voor equivalentie [-10 mm; 10 mm]. Het gemiddelde verschil in klinische respons gemeten gedurende de behandeling bedroeg 1,57 mm en het 95% betrouwbaarheidsinterval ([-8,7; 11,8]) viel net buiten het a priori equivalentiecriterium. De auteurs beschouwen deze minimale overschrijding van het equivalentiecriterium als klinisch niet relevant, onder verwijzing naar Man, waarin een klinisch relevant verschil in pijnafname wordt gedefinieerd als een verschil van tenminste 13 mm op de VAS pijnschaal. Bijwerkingen werden geregistreerd tot drie weken na start van de behandeling. Er werden uitsluitend milde bijwerkingen van voorbijgaande aard geregistreerd en er werden geen significante verschillen waargenomen tussen de naproxen groep (bij 22 patiënten, 37%) en de prednisolon groep (20 patiënten, 34%; p= NS).

De tweede RCT (Man) betreft een studie uitgevoerd op de afdeling acute zorg van een ziekenhuis in Hong Kong. Negentig patiënten met klinische verdenking op acute jichtartritis werden binnen drie dagen na aanvang van pijnklachten gerandomiseerd naar een behandeling met indometacine (150 mg/d gedurende twee dagen, gevolgd door 75 mg/d gedurende drie dagen; n=46) en een eenmalige injectie met diclofenac (75 mg, intramusculair) of een behandeling met prednisolon (30 mg/d gedurende vijf dagen; n=44). In beide groepen kregen patiënten zonodig paracetamol (1 g per vier uur naar behoefte). De gemiddelde leeftijd bedroeg 65 jaar (82% man), 97% had al tenminste één eerdere jichtaanval gehad. Het aangetaste gewricht bevond zich in de onderste ledematen (96%) maar werd niet nader gespecificeerd. De pijnsensatie werd gemeten op een visueel analoge schaal (VAS) van 100 mm. De gemiddelde afname in pijn werd bepaald tijdens het verblijf op de afdeling acute zorg (gedurende twee uur vanaf de start van de behandeling) en tijdens de vervolgbehandeling (dag één tot en met vijf en dag veertien). Een klinisch relevant verschil in pijnafname werd gedefinieerd als een verschil van tenminste 13 mm op de VAS pijnschaal. Het verschil in gemiddelde pijnafname tussen de behandelgroepen tijdens het verblijf op de afdeling acute zorg was 3,2 [-0,8; 7,1] mm/uur, en statistisch niet significant (p=0,12). Tijdens de vervolgbehandeling bedroeg het verschil 0,5 [0,03; 0,9] mm/dag. Dit verschil, in het voordeel van prednisolon/paracetamol, was weliswaar statistisch significant (p=0,04) maar werd beoordeeld als klinisch niet relevant omdat er op geen moment sprake was van een verschil in gemiddelde pijnscore van 13 mm of meer. Het gemiddelde totale gebruik van paracetamol was overigens significant hoger in de prednisolon/paracetamol groep dan in de indometacine/paracetamol groep (10,3 g versus 6,4 g; p=0.008). Bijwerkingen werden geregistreerd tot twee weken na start van de behandeling en significant meer bijwerkingen werden gerapporteerd in de indometacine/paracetamol groep (63 versus 27%; p=0,0007). Milde tot matige bijwerkingen zoals epigastrische pijn (30 versus 0%), duizeligheid (20 versus 5%), spijsverteringsstoornissen (30 versus 9%), braken (9 versus 0%) en misselijkheid (26 versus 7%) werden significant vaker gemeld in de indometacine/paracetamol groep (p<0,05). Ook ernstige bijwerkingen met ziekenhuisopname (15 versus 0%) en gastrointestinale bloedingen (11 versus 0%) kwamen significant vaker voor in de indometacine/paracetamol groep (p<0,05).

Beide studies concluderen dat prednisolon een met NSAIDs (naproxen, indometacine) vergelijkbare effectiviteit heeft in pijnbestrijding bij acute jicht en over het algemeen veilig is. Daarnaast concludeert Man dat het gebruik van prednisolon minder bijwerkingen met zich mee brengt dan indometacine. In tegenstelling tot de studie van Janssens, die uitsluitend patiënten met kristalbewezen jicht includeert, is de diagnose jicht bij Man gebaseerd op klinische criteria met een risico op inclusie van fout-positieven en exclusie van fout-negatieven. Tenslotte dient bij beide studies te worden opgemerkt dat strenge exclusiecriteria werden gehanteerd en belangrijke risicogroepen zoals patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit of nierinsufficiëntie grotendeels werden uitgesloten en dat de omvang van de studies onvoldoende was om weinig frequente bijwerkingen op te sporen.

Bewijskracht
Bij beoordeling van de studie volgens GRADE is de bewijskracht matig, er is een punt afgetrokken vanwege inconsistentie (verschillen in uitkomst afhankelijk van de gebruikte uitkomstmaat). De bewijskracht met betrekking tot het risico op bijwerkingen is laag (één punt aftrek voor imprecisie en één voor indirectheid).

NSAIDs versus cholchicine
Underwood vindt geen RCT's. De aanvullende zoekactie leverde ook geen studies op.

5.2 Glucocorticoïden (per os; intra-articulair; intramusculair) versus placebo, colchicine

Samenvatting van de literatuur
Glucocorticoïden versus placebo
Underwood vindt geen RCT's. De aanvullende zoekactie leverde ook geen studies op.

Glucocorticoïden versus colchicine: Underwood vindt geen RCT's. De aanvullende zoekactie leverde ook geen studies op.

5.3 Colchicine versus placebo

Samenvatting van de literatuur
Underwood includeert twee RCT's (Ahern et al., 1987; Terkeltaub et al., 2010). De aanvullende zoekactie leverde geen nieuwe studies op. In de recente RCT (Terkeltaub, 2010) worden twee doseringen van colchicine met elkaar vergeleken en met een placebo. De eerdere RCT vergelijkt een hoge dosering van colchicine met placebo (Ahern).

In de Noord-Amerikaanse multicenter studie (Terkeltaub, 2010) werden 575 patiënten met klinisch gediagnosticeerde jicht (ACR-criteria) geprerandomiseerd naar één van drie behandelarmen. De studie werd gesponsord door de fabrikant van een commercieel colchicine preparaat (Colchrys). In alle gevallen betrof het patiënten waarbij in het verleden jicht was vastgesteld met tenminste twee eerdere jichtaanvallen in de laatste twaalf maanden. Van deze patiënten kregen 185 een acute jichtaanval in de studieperiode en zij ontvingen de studiemedicatie: een hoge dosis colchicine (1,2 mg gevolgd door 0,6 mg/uur gedurende zes uur; totale dosis 4,8 mg; n=52); een lage dosis colchicine (1,2 mg gevolgd door 0,6 mg/uur gedurende één uur; totale dosis 1,8 mg; n=74) of placebo (n=59). Alleen patiënten die een jichtaanval meldden binnen twaalf uur na aanvang van de klachten werden geïncludeerd. Naast de studiemedicatie werd geïndividualiseerde noodmedicatie verstrekt in de vorm van NSAIDs, meestal indometacine. De patiënt werd verzocht alleen noodmedicatie te nemen als er sprake was van aanhoudende en ondragelijke pijn na het innemen van de eerste studiemedicatie. De gemiddelde leeftijd bedroeg 51 jaar (95% man) en het gemiddelde aantal jichtaanvallen in het afgelopen jaar 4,3. De aangetaste gewrichten zijn niet verder gespecificeerd. De pijnsensatie werd gemeten op een 11-puntspijnschaal en een klinische relevante respons gedefinieerd als een afname in pijn na 24 uur met tenminste 50% zonder gebruik van noodmedicatie. Na 24 uur was sprake van een klinisch relevante respons bij 32,7%, 37,8% en 15,5% van de patiënten behandeld met respectievelijk een hoge dosering of lage dosering van colchicine of placebo. Daarmee waren beide doseringen van colchicine significant werkzamer dan placebo (odds ratio, OR; respectievelijk 2,64 [1,06; 6,62] en 3,31 [1,41; 7,77] bij hoge en lage dosering colchicine) maar verschilden onderling niet significant (number needed to treat, NNT; respectievelijk 5,8 [3,1; 83,3] en 4,5 [2,8; 14,3]). Patiënten die noodmedicatie namen tijdens de eerste 24 uur werden beschouwd als non-responders (respectievelijk 34,6%, 31,1% en 50,0% bij hoge dosering of lage dosering van colchicine of placebo) en hun aantal verschilde niet significant tussen beide doseringen van colchicine. Bijwerkingen werden geregistreerd tot zeven dagen na start van de behandeling en significant meer bijwerkingen werden gerapporteerd bij de hoge dosering van colchicine ten opzichte van de lage dosering of placebo (respectievelijk 76,9%, 36,5% en 27,1% van de patiënten). Het risico op milde tot matige bijwerkingen was negen maal hoger bij de hoge dosering colchicine dan bij placebo (OR=9,0 [3,8; 21,2]) en bijna zes maal hoger dan bij de lage dosering colchicine (OR=5,8 [2,6; 12,9]). Daarmee is de 'number needed to harm' (NNH) bij de lage dosering colchicine significant hoger dan bij de hoge dosering colchicine (11 versus 2). Hetzelfde beeld ontstaat bij vergelijking van de incidentie van gastrointestinale bijwerkingen (respectievelijk 76,9%, 25,7% en 20,3% bij hoge dosering of lage dosering van colchicine of placebo), waarbij het risico bij hoge dosering colchicine bijna tien maal hoger is dan bij de lage dosering (OR=9,6 [4,2; 22,1]; NNH=2 versus NNH=21). De meest voorkomende bijwerking was diarree (respectievelijk 76,9%, 23,0% en 13,6% bij hoge dosering of lage dosering van colchicine of placebo); tien patiënten hadden ernstige diarree, allen in de hoog colchicine groep (19,2%). Mortaliteit, ernstige bijwerkingen of studie-uitval als gevolg van bijwerkingen werden niet gerapporteerd. De studie concludeert dat een hoge en lage dosering colchicine even effectief zijn in de vroege pijnbestrijding bij een acute jichtaanval maar dat de lage dosering een sterk verbeterd veiligheidsprofiel heeft, vergelijkbaar met een placebobehandeling. Belangrijk bij het beoordelen van de effectiviteit van colchicine in deze studie is dat de deelnemers werden gerandomiseerd en voorzien van geblindeerde medicatie voor thuisgebruik. Deze studieopzet maakte het mogelijk om na een telefonisch consult onmiddellijk, binnen 12 uur na aanvang van de klachten, met de studiemedicatie te beginnen. Het primaire eindpunt was pijn na 24 uur en er zijn geen gegevens verzameld later dan 32 uur na aanvang van de eerste klachten. In de klinische praktijk is een start van behandeling binnen 12 uur na aanvang van klachten zelden haalbaar en strekt de pijnbestrijding zich uit over meer dagen. De studie van Terkeltaub (2010) geeft daarom mogelijk geen realistisch (een te optimistisch) beeld van de effectiviteit van colchicine in de pijnbestrijding na een acute jichtaanval. Daarnaast dient te worden opgemerkt dat strenge exclusiecriteria werden gehanteerd en belangrijke risicogroepen zoals patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit grotendeels werden uitgesloten en dat de omvang van de studie onvoldoende was om weinig frequente bijwerkingen op te sporen.

In een eerdere RCT (Ahern) van geringere omvang werden 43 patiënten met een acute jichtaanval (kristal bewezen) gerandomiseerd naar colchicine of placebo. Deze studie werd uitgevoerd in een algemeen ziekenhuis in Australië en werd niet gesponsord door een commerciële partij. De startdosis bij colchicine behandeling was 1 mg gevolg door 0,5 mg per twee uur tot een volledige respons werd bereikt of bijwerkingen optraden (misselijkheid, braken en diarree). De gemiddelde totale colchicine dosis bedroeg 6,7 mg. De gemiddelde leeftijd bedroeg 70 jaar (93% man), de meest voorkomende aangetaste gewrichten waren de kleine gewrichten (MTP, MCP en IP; 68%) en 70% van de patiënten had een eerdere jichtaanval gehad. De pijnsensatie werd gemeten op een 100 mm VAS pijnschaal en een klinische relevante respons gedefinieerd als een afname in pijn met tenminste 50%. Opmerkelijk is dat ondanks randomisatie de gemiddelde pijnscore bij aanvang van de behandeling (baseline) aanzienlijk lager was in de colchicine groep dan in de placebo groep (56 ± 21 mm versus 68 ± 21 mm). Na 24 uur was er sprake van een klinisch relevante respons bij 41% en 9% van de patiënten behandeld met respectievelijk colchicine en placebo (relatief risico, RR; 4,5 [1,10; 18,5]; NNT=3,1 [1,9; 16,4]). Na 48 uur was er een klinische respons bij respectievelijk 73% en 36% van de patiënten (RR= 2.0 [1,1; 3,7]; NNT=2,7 [1,7; 14,3]). Bijwerkingen werden geregistreerd tot 48 uur na start van de behandeling en significant meer bijwerkingen (diarree en/of braken) werden gerapporteerd in de colchicine groep (respectievelijk 100% en 0% van de patiënten). Bij de meerderheid van de patiënten in de colchicine groep (91%) traden deze bijwerkingen op voorafgaand aan het bereiken van een klinisch relevante respons. De studie concludeert dat colchicine een grotere effectiviteit heeft bij pijnbestrijding na een acute jichtaanval dan placebo maar gepaard gaat met meer bijwerkingen. Belangrijk bij het beoordelen van de effectiviteit van colchicine in deze studie is dat patiënten werden geïncludeerd na het verkrijgen van kristalbewijs en daardoor de behandeling laat startte, gemiddeld 38 uur na aanvang van klachten. In Terkeltaub (2010) wordt de behandeling gestart binnen 12 uur na aanvang van klachten en is zelfs de hoogste dosering van colchicine (4,8 mg) aanzienlijk lager dan de gemiddelde totale colchicine dosis van 6,7 mg gebruikt in Ahern.

Bewijskracht
De omvang en opzet van beide studies is beperkt, uitspraken over effectiviteit hebben daarom beperkte kracht. Daarenboven zijn de studies ontoereikend om weinig frequente bijwerkingen op te sporen; in Terkeltaub (2010) worden belangrijke risicogroepen zoals patiënten met cardiovasculaire en renale comorbiditeit grotendeels uitgesloten. Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht laag, er zijn punten afgetrokken vanwege indirectheid (strenge inclusiecriteria en korte follow-up). De bewijskracht met betrekking tot het risico op bijwerkingen is zeer laag (nauwe inclusiecriteria, imprecisie en indirectheid).

Koelen van het gewricht versus placebo, NSAIDs, glucocorticoïden en colchicine
Samenvatting van de literatuur
De zoekactie levert één RCT op (Schlesinger et al., 2002). In deze kleine Noord-Amerikaanse studie werden negentien patiënten met kristalbewezen jicht en een acute jichtaanval verdeeld over twee groepen middels het trekken van een gevouwen papiertje. Beide groepen werden behandeld met prednison (30 mg per os) en colchicine (0,6 mg/d), maar slechts één groep ontvangt ijstherapie. De ijstherapie bestond uit het viermaal per dag gedurende 30 minuten koelen van het aangetaste gewricht met ice packs. De studie werd uitgevoerd in een reumatologiekliniek van een universitair ziekenhuis en werd niet gesponsord door een commerciële partij. Leeftijd en geslacht werden niet gespecificeerd, de meest voorkomende aangetaste gewrichten waren de knie (47%) en het eerste metatarsofalangeaal gewricht (26%), bij 42% van de patiënten was sprake van oligoarticulaire jicht. De pijnsensatie werd gemeten op een 10 cm VAS pijnschaal en de afname in pijn gemeten aan het einde van de behandeling, na één week. De afname in pijn was significant groter in de met ijs behandelde groep (7,7 ± 2,6 cm versus 4,4 ± 3,0 cm; p=0,02). De patiënten hadden geen klachten over de ijsbehandeling, bijwerkingen werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht
Bij beoordeling van de studie volgens GRADE is de bewijskracht zeer laag, er zijn punten afgetrokken vanwege gebrekkige studiekwaliteit (pseudorandomisatie, geen blindering), imprecisie (laag aantal events).

Koelen van het gewricht versus placebo
De zoekactie leverde geen studies op.

Koelen van het gewricht versus NSAIDs
De zoekactie leverde geen studies op.

Koelen van het gewricht versus glucocorticoïden
De zoekactie leverde geen studies op.

Koelen van het gewricht versus colchicine
De zoekactie leverde geen studies op.

Zoeken en selecteren

In de databases Medline (OVID), Embase (Elsevier) en Cochrane (Wiley) is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2000 naar systematische reviews en RCT's waarin de effectiviteit van middelen in de behandeling van acute jicht wordt vergeleken, met pijn en bijwerkingen als uitkomstmaat. Bij één van de interventies (ijsbehandeling) is gezocht zonder beperking op studiedesign; deze strategie is ook toegepast op bijwerkingen. De zoekstrategieën zijn weergegeven in de tabel in de bijlage 'Zoekverantwoording module 'Behandeling acute jicht'. De literatuurzoekactie leverde 320 treffers op. Bij de deelvragen 1, 2 en 3, is een recente systematische review van zeer goede kwaliteit (Underwood, 2011) als uitgangspunt genomen. Deze systematische review includeerde systematische reviews en RCT's met tenminste enkelvoudige blindering; een studieomvang van tenminste twintig patiënten en een follow-up van tenminste 80%. Underwood dekt de periode 1966 tot september 2010; in voorkomende gevallen zijn aan de literatuurselectie studies gepubliceerd na september 2010 toegevoegd.

Referenties

Ahern, M.J., Reid, C., Gordon, T.P., McCredie, M., Brooks, P.M, & Jones, M. (1987). Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust. N. Z. J. Med., 17, 301304.

Altman, R.D., Honig, S., Levin, J.M., & Lightfoot, R.W. (1988). Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. J Rheumatol, 15, 14221426.

Both, T., Laar, J.A.M. van, Bonte-Mineur, F., Martin van Hagenen, P., Daele, &P.L.A. van (2012). Colchicine heeft geen negatief effect op fertiliteit en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneeskd, 156, A4196.

Finkelstein, Y., Aks, S.E., Hutson, J.R., Juurlink, D.N., Nguyen, P., Dubnov-Raz, G., Bentur, Y. (2010). Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol (Phila), 48, 407-14.

Garcia de la Torre, I. (1987). Double-blind parallel study comparing tenoxicam and placebo in acute gouty arthritis. Invet Med Int, 14, 9297. [In Spanish]

Hsu, W.C., Chen, W.H., Chang, M.T., & Chiu, H.C. (2002). Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. Clin Neuropharmacol, 25, 266-8.

Janssens, H.J., Janssen, M., Lisdonk, E.H. van de, Riel, P.L. van, & Weel, C. van (2008). Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet, 371, 18541860.

Kuncl, R.W., Duncan, G., Watson, D., Alderson, K., Rogawski, M.A., & Peper, M. (1987). Colchicine myopathy and neuropathy. N Engl J Med., 316, 1562-8.

Lederman, R. (1990). A double-blind comparison of etodolac (Lodine) and high doses of naproxen in the treatment of acute gout. Adv Ther, 7, 344354.

Lomen, P.L., Turner, L.F., Lamborn, K.R., Winblad, M.A., Sack, R.L., & Brinn, E.L. (1986). Flurbiprofen in the treatment of acute gout. A comparison with indomethacin. Am J Med, 80, 134139.

Maccagno, A., Di Giorgio, E., & Romanowicz, A. (1991). Effectiveness of etodolac ("Lodine") compared with naproxen in patients with acute gout. Curr Med Res Opin, 12, 423429.

Man, C.Y., Cheung, I.T., Cameron, P.A., & Rainer, T.H. (2007). Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann. Emerg. Med., 49, 670677.

Rubin, B.R., Burton, R., Navarra, S., Antigua, J., Londoño, J., Pryhuber, K.G., Geba, G.P. (2004). Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum, 50, 598606.

Rutkove, S.B., De Girolami, U., Preston, D.C., Freeman, R., Nardin, R.A., Gouras, G.K., Raynor, E.M. (1996). Myotonia in colchicine myoneuropathy. Muscle Nerve, 19, 870-5.

Schlesinger, N., Detry, M.A., Holland, B.K., Baker, D.G., Beutler, A.M., Rull, M., Schumacher, H.R. Jr. (2002). Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J. Rheumatol., 29, 331-334.

Schumacher, H.R. Jr, Boice, J.A., Daikh, D.I., Mukhopadhyay, S., Malmstrom, K., Ng, J., Molina, J. (2002). Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ, 324, 14881492.

Terkeltaub, R.A., Furst, D.E., Digiacinto, J.L., Kook, K.A., & Davis, M.W. (2011). Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum, 63, 2226-37. Erratum in: Arthritis Rheum 63:3521. Dosage error in article text.

Terkeltaub, R.A., Furst, D.E., Bennett, K., Kook, K.A., Crockett, R.S., & Davis, M.W. (2010). High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis Rheum., 62, 10601068.

Underwood, M. (2011). Gout. Clin Evid (Online), 05, 1120.

Evidence tabellen

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)

7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I_2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication) (yes/no/unclear)	**There was adequate concealment of allocation** (yes/no/unclear)	**Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation** (yes/no/unclear)	**Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation** (yes/no/unclear)	**Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention** (yes/no/unclear)	**Use of unvalidated or intermediate outcomes** (yes/no/unclear)	**Selective outcome reporting on basis of the results** (yes/no/unclear)	**Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable** (yes/no/unclear)	**Analysis by intention to treat** (yes/no/unclear)	**Other limitations** (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:

***1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)**
***2 stated ‘double-blind’ but no details provided**
***3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)**
***4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)**
***5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)**
***6 selective outcome reporting of secondary outcome measures**
***7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov**

Research question: what are effective and safe treatments of acute gout?

Study reference	**Study characteristics**	**Patient characteristics**	**Intervention (I)**	**Comparison / control (C)**	**Follow-up**	**Outcome measures and effect size**	**Level of evidence**	**Comments**
NSAIDs versus Placebo								
De la Torre, 1987 [in Spanish] Study characteristics deduced from systematic	RCT double-blinded N=30 Aged 21-70 y	Inclusion criteria:? Exclusion criteria:? Acute gout of knee (14), ankle (7), wrist (4), big toe (2), or elbow	**Tenoxicam** N=15 40 mg Single daily dose (40 mg)	**Placebo** N=15 Single daily dose (identical appearance)	Endpoint of follow-up: 4 d	Improvement in severity of symptoms - Reported: proportion, p-value Extra calculation:	Very small study; statistical flaws; conflicting results at different endpoints (total of 3 points deducted) Only 1 study for	Authors conclude that the onset of improvement was faster in the tenoxicam group (note NNT of 3 for pain reduction after one day)

reviews (Underwood, 2011; Sutaria et al, 2006)		(3) Diagnosis based on clinical criteria + crystals or hyperuricaemia				p-value; NNT [95% CI] Patients ≥ 50% reduction in spontaneous pain, in tenderness (pain on palpatation), or in pain on mobilisation; after 1 day and 4 days Patients with physician-rated improvement "good or excellent"; after 4 days Pain measured on 4-point scale; "disappeared", "improved ≥ 50%", "unchanged or improved <50%", "increased") **≥ 50% reduction in pain** **After 1 d:** I: 10/15 (67%) C: 4/15 (26%) P < 0.05 (reported) Calculated: NNT: 3 [2 to 22] P= 0.067 **After 4 d:** 100% in both groups P= 1 (NS) **≥ 50% reduction in tenderness after 1 d:** I: 6/15 (40%) C: 1/15 (7%) P < 0.05 (reported) Calculated: NNT: 3 [2 to 38] P= 0.084 **≥ 50% reduction in pain on mobilisation** **After 1 d:** I: 4/15 (27%) C: 1/15 (7%) P < 0.05 (reported) Calculated: (NNT: 5) P: 0.327 **After 4 d:** I: 13/15 (87%) C: 14/15 (93%) P= 1 (NS) **Physician-rated improvement (4 days)** I: 7/15 (47%) C: 4/15 (27%) P= NS (reported) Calculated: (NNT: 5) P= 0.449 **Adverse events:** I: 0/15 C: 2/15 (13%)	this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Very low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Statistical flaws: extra calculations show that p-values are non-significant (P>0.05) Note that an (almost) statistically significant difference was observed after 1 day, but not at the end of treatment (4 days) No adverse events were reported in the tenoxicam group Note that less common AEs are unlikely to be detected at small study size, and that RCTs have stringent inclusion and exclusion criterria often excluding vulnerable subgroups (e.g. with CVD comorbidities) Also note that therapy for acute gout requires only a few days of medication, reducing the risk of side effects
NSAIDs versus NSAIDs								

Rubin et al, 2004	RCT Double-blind Double-dummy **Equivalence** N=189 (208 recruited; 19 excluded; 189 randomized); 51.6 y (93% male); Caucasian (50%), Asian (25%), black (5%), Hispanic American (14%), multiracial (5%) Study designed to replicate Schumacher et al (2002) Setting/country: Patients enrolled at 42 study sites (27 US, and 15 Mexico , South America, South Africa, and Philippines) Source of funding: Supported, and some coauthors employed by Merck & Company, Inc (manufacturer of Etoricoxib)	Inclusion criteria: Men and non-pregnant women >18 y; acute gout attack within 48 h from onset; total score of ≥5 for pain (0-4), tenderness (0-3), and swelling (0-3); at least moderate pain score (≥2) Exclusion criteria: concurrent medical/arthritic diseases (incl. history of active CVD) that could confound evaluation or contraindicated study medication; history of gout attacks unresponsive to NSAIDs; polyarticular gout (>4 joints); allergy to NSAIDs Groups comparable at baseline? Yes (randomization was stratified on mono- and polyarticular gout) Diagnosis gout: ACR criteria; 96% had at least 1 previous attack, 67% ≥5 previous attacks; monoaricular (76%), polyaricular (24%); prim. Joint affected: MTP (30%) Ankle (25%) Knee (13%) Great toe prox. IP joint (11%) Other (21%)	**Etoricoxib** N= 103 (101 in mITT) 120 mg 1/d for 8 days Indometacin-dummy, 3-times/d Other treatments: Colchicine (12%) Colch/allopurinol (23%) Patients allowed to continue their therapy of low dose aspirin once enrolled (≤325 mg/d)	**Indometacin** N= 86 (83 in mITT) 150 mg 50 mg, 3-times/d for 8 days Etoricoxib-dummy, 1/d Other treatments: Colchicine (9%) Colch/allopurinol (19%) Patients allowed to continue their therapy of low dose aspirin once enrolled (≤325 mg/d)	Endpoint of follow-up: 8 days (AE upto 14 days after study completion) Office visits on days 2, 5, and 8 For how many participants were no complete outcome data available? I: 11 (10.7%) C: 14 (16.3%) Reasons for incomplete outcome data described? Yes, treatment discontinued because of AE (5/5 in I/C), lack of efficacy (5/7), lost to follow up (1/1), and protocol deviation (0/1) Significant differences between groups? No Modified ITT approach: all treated patients with measurements at baseline and at least once during follow up; missing data imputed (LVCF, last value carried forward) mITT= 101/83 PP= 93/76	Improvement in severity of symptoms Difference (95% CI) from baseline in mean pain decrease over days 2-5 (primary), and days 2-8 (secondary); adverse effects upto 14 days after study completion (self-report, and active query) pre-defined bounds for equivalence (-0.5; 0.5); 95% CI should fall within these bounds change of >1.46 points was prespecified to define a clinical response Patient's assessment of study joint pain on 5-point Likert scale (0= no pain to 4 = extreme pain), at baseline, and 4 h after first daily dose <u>Pain decrease from baseline days 2-5</u> I: -1.79 [-1.95; -1.63] C: -1.71 [-1.88; -1.54] **Diff: -0.08 [-0.29; 0.13]** **Satisfies equivalence** <u>Pain decrease from baseline days 2-8</u> I: -1.99 [-2.14; -1.84] C: -1.92 [-2.08; -1.76] **Diff: -0.07 [-0.27; 0.14]** **Satisfies equivalence** <u>Adverse effects upto 14 days after study completion</u> *Any AE* I: 45/103 (43.7%) C: 49/86 (57.0%) Diff: -13.3 [-26.8; 1.0] P=0.08 *Drug-related AE* I: 17/103 (16.5%) C: 32/86 (37.2%) **Diff: -20.7 [-32.8; -8.1]** **P=0.002** *Serious AE* I: 1/103 (1.0%)	Randomization method not described; modified ITT with imputation using LVCF (may introduce bias); inclusion of placebo group was deemed unethical <u>6 studies for this intervention (comparison)</u>: **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Authors conclude that etoricoxib (120 mg once daily) was comparable in efficacy to indometacin (50 mg 3-times daily), and generally safe and well tolerated; the incidence of drug-related AEs was significantly lower in the etoricoxib group (16.5% versus 37.1%; P<0.05); results confirmed in per protocol analysis 1 patient (etoricoxib) reported serious AE: renal failure (patient recovered after rehydration); AEs of GI tract and CV AEs were more common in indometacin group (20.9% versus 9,7%; and 16,3% versus 6,8%) Additional 2nd outcome measures confirmed comparable efficacy: patient's global assessment of response to therapy, investigator's global assessment of response to therapy, and of tenderness and swelling of study joint, proportion of patients who discontinued treatment because of a lack of efficacy Power calculation: 87 patients/group had 90% power to demonstrate comparability if true mean difference was 0.1 Note that less common AEs are unlikely to be detected at small study size, and that RCTs have stringent inclusion and exclusion criterria often excluding vulnerable subgroups (e.g. with CVD comorbidities) Also note that therapy for acute gout requires only a few days of

						C: 0/86 (0.0) Diff: 1.0 [-3.4; 5.3] P >0.999 *Discontinued due to AE* I:5/103 (4.9%) C: 5/86 (5.8%) Diff: -1.0 [-8.6; 5.9] P >0.999		medication, reducing the risk of side effects
Schumacher et al, 2002	RCT Double-blind Double-dummy **Equivalence** N=150 (161 recruited; 11 excluded; 150 randomized; 143 in primary mITT analysis); 49.0 y (95% male); white (37%), black (9%), Asian (17%), Hispanic (23%), other (13%) Study design identical to Rubin et al (2004) Setting/country: 43 centres (hospital clinics, urgent care centres, and office practices) in 11 countries; between June and December 2000 Source of funding: Supported, and some coauthors employed by Merck Research Laboratories (manufacturer of Etoricoxib)	Inclusion criteria: See Rubin et al (2004) Exclusion criteria: See Rubin et al (2004); note exclusion of patients with history of cerebrovascular events, MI, coronary bypass in previous year Groups comparable at baseline? Yes (randomization was stratified on mono- and polyarticular gout) Diagnosis gout: ACR criteria; monoaricular (66%), polyaricular (34%); prim. Joint affected: Great toe (37%) Ankle (21%) Knee (18%) Other (24%)	**Etoricoxib** N= 75 (72 in mITT) 120 mg 1/d for 8 days Indometacin-dummy, 3-times/d Other treatments: Colchicine (15%) Allopurinol (16%) patients allowed to continue their therapy of low dose aspirin once enrolled (see extra analysis)	**Indometacin** N= 75 (71 in mITT) 150 mg 50 mg, 3-times/d for 8 days Etoricoxib-dummy, 1/d Other treatments: Colchicine (12%) Allopurinol (19%) patients allowed to continue their therapy of low dose aspirin once enrolled (see extra analysis)	Endpoint of follow-up: 8 days (AE upto 14 days after study completion) Office visits on days 2, 5, and 8; post-study visit 14 days after study completion For how many participants were no complete outcome data available? I: 8 (10.7%) C: 15 (20.0%) Reasons for incomplete outcome data described? Yes, treatment discontinued because of AE (3/8 in I/C), lack of efficacy (3/2), other reasons (2/5) Significant differences between groups? No Modified ITT approach: all treated patients with measurements at baseline and at least once during follow up; missing data imputed? (using LVCF?) mITT= 72/71	Improvement in severity of symptoms Difference (95% CI) from baseline in mean pain decrease over days 2-5 (primary), and days 2-8 (secondary); adverse effects upto 14 days after study completion (self-report, active query, laboratory findings) pre-defined bounds for equivalence (-0.5; 0.5) change of >1.46 points was prespecified to define a clinical response Patient's assessment of study joint pain on 5-point Likert scale (0= no pain to 4 = extreme pain), at baseline, and 4 h after first daily dose Pain decrease from baseline days 2-5 **Diff: 0.11 [-0.14; 0.35]** **Satisfies equivalence** Pain decrease from baseline days 2-8 **Diff: 0.09 [-0.14; 0.33]** **Satisfies equivalence** Adverse effects upto 14 days after study completion *≥1 clinical AE* I: 35/75 (46.7%) C: 45/75 (60.0%) P=0.14 *Drug-related AE* I: 17/75 (22.7%) C: 35/75 (46.7%) **P=0.003** *Serious clinical AE* I: 0/75 (0.0%) C: 3/75 (4.0%) P = 0.25 Only 1 serious AE	Randomization by computer generated allocation; modified ITT but imputation method not described (LVCF? (may introduce bias); no placebo group 6 studies for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Authors conclude that etoricoxib (120 mg once daily) was comparable in efficacy to indometacin (50 mg 3-times daily), and generally safe and well tolerated; the incidence of drug-related AEs was significantly lower in the etoricoxib group (P=0.003): in particular dizziness (4 versus 15 patients), headache (1 versus 5), and somnolence (1 versus 4) Additional 2nd outcome measures confirmed comparable efficacy: patient's global assessment of response to therapy, investigator's global assessment of response to therapy, and of tenderness and swelling of study joint, proportion of patients who discontinued treatment because of a lack of efficacy Power calculation: 62 patients/group had 95% power to demonstrate comparability if true mean difference was zero (assuming SD of 0.7) See comments online: analysis may be confounded by aspirin use; however, an extra analysis (author's response) excluding these patients shows identical results Note that less common AEs are unlikely to be detected at small study size, and that RCTs have

						is drug related *Discontinued due to AE* I:2/75 (2.7%) C: 8/75 (10.7%) P = 0.10 Extra analysis: excluding patients on low dose aspirin Pain decrease from baseline days 2-5 **Diff: 0.11 [-0.16, 0.38]** **Satisfies equivalence** Pain decrease from baseline days 2-8 **Diff: 0.07 [-0.19, 0.33]** **Satisfies equivalence**		stringent inclusion and exclusion criterria often excluding vulnerable subgroups (e.g. with CVD comorbidities) Also note that therapy for acute gout requires only a few days of medication, reducing the risk of side effects
Maccagno et al, 1991	RCT Double-blind N=61; 55 y (77% male) Setting/country: Service of rheumatology and outpatient care, university hospital, Argentina Source of funding: Grant from Wyeth-Ayerst Laboratories, USA (manufacturer of etodolac, 'Lodine')	Inclusion criteria: acute gout attack within 48 h from onset with acute pain, tenderness, redness and heat in a single joint Exclusion criteria: Chondrocalcinosis, low grade synovitis caused by gout; other arthritic disorders; history of serious CVD, hepatic or renal disease; pregnancy Groups comparable at baseline? Yes Diagnosis gout: ≥2 previous attacks and hyperuricemia; previous episode involving great toe or tophi, or good response to colchicine; crystal proof in patients taking diuretics Joints affected: not stated	**Etodolac ('Lodine')** N=31 600 mg 300 mg, 2-times daily Other anti-inflammatory medications not permitted ULT not changed within 2 weeks before or during study	**Naproxen** N=30 1000 mg 500 mg, 2-times daily Other anti-inflammatory medications not permitted ULT not changed within 2 weeks before or during study	Endpoint of follow-up: 7 days Office visits on days 2, 4, and 7 For how many participants were no complete outcome data available? I: 1 (3.2%) C: 1 (3.3%) Reasons for incomplete outcome data described? No Significant differences between groups? No	Improvement in severity of symptoms **Score (% change from baseline)**, P value; at baseline, day-2, 4, and 7 Pain intensity, swelling, tenderness, erythema (5-point scale; 1=none, to 5= very severe), joint heat (4-point scale), range of motion (5-point scale); physician's and patient's global assessment of condition (5-point scale); AEs (self report; routine lab tests) Pain intensity Baseline I: 3.6 C: 3.3 Day-2 I: 2.6 (27%) C: 2.8 (16%) Day-4 I: 1.8 (49%) C: 2.0 (38%) Day-7 I: 1.4 (62%) C: 1.4 (59%) Patient's global assessment Improved ≥1 point Day-2 I: 25 (81%) C: 16 (53%) Day-4 I: 28 (93%) C: 26 (90%) Day-7 I: 30 (97%) C: 28 (93%)	Randomization method not described; 'double blind', but blinding details not reported; multiple outcome measures (multiple testing); selective outcome reporting; lack of statistical testing 6 studies for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Authors conclude that etodolac and naproxen are equally effective, but that etodolac may provide more rapid symptomatic relief Differences between etodolac and naproxen are reported at particular time-points and outcome measures, and may be due to chance (multiple testing)

						Adverse effects I: 3 (9.7%) C: 2 (6.7%) mild AEs: dyspepsia, abdominal pain, headache Other outcome measures: significantly better improvement by etodolac reported for particular time-points, and scores for swelling, tenderness, range of motion, and physician's global assessment		
Lederman, 1990	RCT Double-blind N=60; 48.5 y (97% male) Setting/country: Outpatient study, Hospital, Rio de Janeiro, Brazil Source of funding: Grant from Wyeth-Ayerst Laboratories, USA (manufacturer of etodolac, 'Lodine')	Inclusion criteria: acute gout attack within 48 h from onset with acute pain, tenderness, redness and heat in a single joint Exclusion criteria: Chondrocalcinosis, low grade synovitis caused by gout; other arthritic disorders; history of serious CVD, hepatic or renal disease; pregnancy Groups comparable at baseline? No; etodolac group had higher scores for pain intensity and global assessment of condition, at baseline (indicating more severe gout) Diagnosis gout: ≥2 previous attacks and hyperuricemia; previous episode involving great toe or tophi, or good response to colchicine; crystal proof in patients taking diuretics Joints affected: not stated	**Etodolac ('Lodine')** N=31 600 mg 300 mg, 2-times daily 'certain concomitant medications', including other anti-inflammatory medications not permitted ULT not changed within 2 weeks before or during study	**Naproxen** N=30 1500 mg 500 mg, 3-times daily 'certain concomitant medications', including other anti-inflammatory medications not permitted ULT not changed within 2 weeks before or during study	Endpoint of follow-up: 7 days Office visits on days 2, 4, and 7 For how many participants were no complete outcome data available? I: 0 (0%) C: 0 (0%) *No withdrawals* Reasons for incomplete outcome data described? Not relevant (only reason for 'missing data' was remission of symptoms) Significant differences between groups? No	Improvement in severity of symptoms **Score (% change from baseline)**, at baseline, day-2, 4, and 7 Pain intensity, swelling, tenderness, erythema (5-point scale; 1=none, to 5= very severe), joint heat (4-point scale), range of motion (5-point scale); physician's and patient's global assessment of condition (5-point scale); AEs (self report; routine lab tests) **All P-values for group difference stated NS** Pain intensity *Judged from graphics* Baseline I: 4.4 C: 3.7 Day-2 I: 2.8 (36%) C: 2.4 (35%) Day-4 I: 2.1 (52%) C: 1.7 (54%) Day-7 I: 2.0 (55%) C: 1.8 (51%) Adverse effects I: 1 (3.4%) C: 0 (0%) mild AEs: dizzines and tremors (disappeared spontaneously)	Randomization method not described; 'double blind', but blinding details not reported (and number of pills taken per day differs per treatment group); multiple outcome measures (multiple testing); lack of statistical testing 6 studies for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Authors conclude that etodolac and naproxen are equally effective and safe (no patients withdrew for reasons related to safety) Note that the main results (pain score) was represented graphically; the values reported in the evidence table were judged from the graphics (note that lowest pain score is 'none' = 1)
Altman et al, 1988	RCT Double-blind N=52 (59 randomized; 7 excluded post-randomization; 52 in analytic sample); 56.4 y (92% male)	Inclusion criteria: acute gout attack within 48 h from onset with acute pain and tenderness rated	**Ketoprofen** N=27 300 mg 2*50 mg 3-times daily	**Indomethacin** N=25 150 mg 2*25 mg 3-times daily	Endpoint of follow-up: 14 days Office visits on days 1, 2, 5, 8,	severity of symptoms Score (% change from baseline=day-1), at day-1	Randomization method not described; 'double blind', but blinding details not reported; no ITT	Authors conclude that ketoprofen and indomethacin have similar efficacy; ketoprofen may

	Setting/country: 10 hospitals and medical centers; USA Source of funding: Grant from Ives Laboratories (Wyeth-Ayerst Laboratories), USA (manufacturer of ketoprofen)	as at least moderate (score 2) and total score on of at least 9 on 5 symptoms (scale 0-3) Exclusion criteria: Hypersensitivity to NSAIDs; pregnant or lactating; already receiving anti-inflamm or analgesic treatment; active peptic ulcer; bleeding GI disorder; severe impairment of renal, hepatic, or cardiac function; other serious illness Groups comparable at baseline? Unclear; 7 patients excluded post-randomization Diagnosis gout: crystal proof or by clinical criteria Joints affected: not stated	On day-1, an initial dose of 3 capsules taken, followed by doses of 2 capsules 3 or more hours apart, for maximum of 9 capsules (450 mg)	On day-1, an initial dose of 3 capsules taken, followed by doses of 2 capsules 3 or more hours apart, for maximum of 9 capsules (225 mg)	and 15 (day 1 = baseline, start of treatment) For how many participants were no complete outcome data available? I: 4/29 (14%) C: 9/30 (30%) Reasons for incomplete outcome data described? Yes; adverse effects (3/3 in I/C), lack of cooperation (1/0), lack of efficacy (0/1), lost to follow up (0/4), wrong diagnosis (0/1); note that 7 patients (2/5) were excluded post-randomization: analytic sample = 52 Significant differences between groups? Unclear; stated as 'not statistically significant', but exclusions are likely to introduce bias	(baseline), day-2, 5, and 8 Pain intensity, tenderness, restricted motion, swelling (4-point scale; 0=absent, to 3= severe), total score (sum of scores above, plus score for redness); AEs (physician; routine lab tests) **All P-values for group difference stated NS** <u>Pain intensity</u> Day-1 (baseline) I: 2.7 C: 2.8 Day-2 I: 1.1 (60%) C: 0.9 (67%) Day-5 I: 0.5 (81%) C: 0.5 (82%) Day-8 I: 0.4 (86%) C: 0.3 (89%) Adverse effects I: 15/29 (52%) C: 16/30 (53%) mild AEs: digestive (11/9) nervous (2/6) skin (0/1) body as a whole (4/4) withdrawn for AE (3/3) **all group differences NS**	analysis (patients excluded post-randomization) <u>6 studies for this intervention (comparison)</u>: **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	cause fewer neurological side effects Note that the group difference in neurological side effects (somnolence, dizziness, headaches, nervousness, insomnia) was not statistically significant
Lomen et al, 1986	RCT Double-blind N=29; mean age not mentioned (sex, not mentioned) Setting/country: Multicenter trial , 9 investigators (no further details provided); USA? Source of funding: All authors employed by Upjohn Company, USA (manufacturer of flurbiprofen)	Inclusion criteria: acute monoarticular gout attack within 48 h from onset with acute pain, tenderness, redness and heat in a single joint Exclusion criteria: Chondrocalcinosis; hypersensitivity to study drug; active peptic ulcer; serious concomitant disease Groups comparable at baseline? Unclear (only duration of gout, and number of episodes mentioned for majority of patients) Diagnosis gout: crystal proof (10 cases), or hyperuricemia +	**Flurbiprofen** N=15 400 mg, first 24 h 200mg/day, upto 5 days* 50 mg capsules, 4-times/day *shorter if symptoms disappeared Concurrent analgesic or anti-inflammatory medications not permitted PS. 3 patients had inappropriate drugs on their case report form, 'it was assumed that they were discontinued'	**Indometacin** N=14 200 mg, first 24 h 100 mg/day, upto 5 days* 25 mg capsules, 4-times/day 'identical appearing capsules' *shorter if symptoms disappeared	Endpoint of follow-up: 5 days Daily office visits For how many participants were no complete outcome data available? I: 3 (21%) C: 0 (0%); but note that for some patients late timepoints are missing (because symptoms disappeared and treatment was stopped?) Reasons for incomplete outcome data described? Yes; in intervention group only, due to; side effects and lack of	Improvement in severity of symptoms **Improvement in score (% patients showing any improvement)** relative to baseline; day-1 to -5 Pain at rest and on motion (5-point scale; 0=none, to 4= very severe), swelling and erythema (4-point scale), skin temperature; physician's and patient's global assessment of improvement (5-point scale); AEs (self report; non-directed questioning; routine lab tests) **All P-values for group difference stated NS**	Randomization method not appropriate ('first 2 patients assigned to indometacin'); serious violation of protocol (not all 'randomized' patients were included); multiple outcome measures (multiple testing); lack of statistical testing <u>6 studies for this intervention (comparison)</u>: **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	Authors conclude that flurbiprofen and indometacin are effective and safe agents for treatment of acute gouty arthritis; a statistically non-significant trend for greater efficacy was observed with indometacin

		≥2 criteria (definitive history of ≥2 attacks; podagra in previous; tophi; or good response to colchicine) Joints affected: not stated Duration of gout, 5-7 y; previous episodes, 17-20			efficacy Significant differences between groups? Unclear	<u>Pain at rest</u> Score (% patients showing any improvement) Day-2 I: 1.8 (92%) C: 1.9 (92%) Day-3 I: 2.5 (100%) C: 2.1 (100%) Day-5 I: 3.0 (100%) C: 2.9 (100%) <u>Pain on motion</u> Day-2 I: 1.5 (75%) C: 2.1 (58%) Day-3 I: 2.4 (82%) C: 2.3 (58%) Day-5 I: 3.0 (100%) C: 3.3 (75%) <u>Adverse effects</u> I: 5 (36%) C: 2 (13%) mild AEs: abdominal pain, diarrhea, nausea, dizziness, headache serious AEs: 2 cases in flurbiprofen group: bilateral pedal edema (1), and massive gastrointestinal bleeding (1; 8 days after discontinuation of flurbiprofen; not likely due to the drug)		
Schumacher et al, 2010 [**Abstract**]	RCT Double-blind Double-dummy N=402 (443 recruited; 402 randomized; 400 received treatment); mean age not mentioned (sex, not mentioned) Setting/country: Multicenter, multinational (Spain, Mexico, USA, Philippines) Source of funding: Not stated in the abstract	Inclusion criteria: Age ≥18; acute gout attack within 48 h from onset with moderate to extreme pain in index joint over previous 24 h Exclusion criteria: Polyarticular (>4 joints) chronic gout; other forms of arthritis Groups comparable at baseline? Yes (stated comparable; no details provided) Diagnosis gout: Not stated Joints affected: not stated	**Celecoxib** **A**: 50 mg 2-times daily (N=101) **B**: 400 mg + 200 mg on day-1 + 200 mg 2-times daily (N=99) **C**: 800 mg + 400 mg on day-1 + 400 mg 2-times daily (N=98) For 7 days	**Indometacin** **D**: 50 mg 3-times daily (N=102) For 7 days	Endpoint of follow-up: 7 days	Improvement in severity of symptoms Improvement in pain score (95% CIs) relative to baseline (5-point scale) at **day-2** <u>High-dose versus low-dose celecoxib</u> (**C** versus **A**) **Diff: -0.46 favoring C** **P= 0.0014** <u>Indometacin versus celecoxib</u> (D versus A/B/C) **A** (low-dose) Diff: 0.57 favoring D P< 0.0001 **B** (intermediate dose) Diff: 0.33 favoring D P< 0.05	Study quality can not be determined from the information in the abstract **Therefore, this study was not included in the GRADE profile**	Authors conclude that high-dose celecoxib is significantly more effective than low-dose celecoxib; efficacy of the high-dose regime is comparable to indomethacin and appears to offer an improved tolerability profile **This is a meeting abstract: full data may become available in near future (CHECK)** *2010 ACR/ARHP meeting, Atlanta, Georgia, Nov 6-11*

						C (high-dose) Diff: 0.11 P= 0.4331 <u>Adverse effects</u> % Patients with AEs A/B/C/D Total: 33/27/29/43% Headache: 5/4/3/4 Diarrhea: 3/2/2/5 Dizziness: 2/1/2/6 Abdom. pain: 1/0/1/5 Severe AEs: 5/3/2/1		
NSAIDs versus Glucocorticoids								
Janssens et al, 2008	RCT Double-blind Double-dummy **Equivalence** N=120 (381 recruited; 216 with crystal-proven gout; 96 excluded; 120 randomized); March-2004 to July-2006 57 y (89% male) Setting/country: **primary care patients** with family doctor diagnosis monoarthritis; referred to single trial center (rheumatology department of hospital); Netherlands Source of funding: Rheumatology Research Fund Arnhem, Netherlands (non-commercial); conflict of interest: none declared	Inclusion criteria: Diagnosis monoarthritis by family doctor; monoarticular gout (crystal proof) Exclusion criteria: Unstable condition (incl. MI, HF, severe renal failure, cancer); chronic rheumatic diseases; anticoagulants; history of upper GI diseases Groups comparable at baseline? Yes Diagnosis gout: **crystal proof**; 71% had at least 1 previous attack; Joint affected: MTP (63%); Other foot joint, ankle, or knee (29%); elbow, wrist, or hand (8%); tophi (9%)	**naproxen** N= 60 (59 in PP) 500 mg 2-times daily (oral) for 5 days prednisolone-dummy, once daily Other treatments: ULT: 1 (2%) Use of NSAIDs or other analgesics (incl. colchicine) within 24 h before or during trial was not allowed	**prednisolone** N= 60 (59 in PP) 35 mg once daily (oral) for 5 days naproxen-dummy 2-times daily Other treatments: ULT: 0 Use of NSAIDs or other analgesics (incl. colchicine) within 24 h before or during trial was not allowed	Endpoint of follow-up: 3 weeks Daily diaries for 5 days, and telephone follow-up at 3 weeks For how many participants were no complete outcome data available? I: 1 (1.7%) C: 1 (1.7%) Reasons for incomplete outcome data described? Yes; reported VAS in inappropriate way (removed from PP analysis) Significant differences between groups? No ITT= 60/60 PP= 59/59	Improvement in severity of symptoms (assessed by patient) **PP analysis** Pain score on 100 mm VAS at 8 time intervals (0-6 h, followed by 7 12-h intervals) upto 90 h (5 days) Secondary outcomes: general disability due to affected joint; walking disability if arthritis was in leg or foot (100 mm VAS) pre-defined bounds for equivalence [-10; 10]; 95% CI should fall within these bounds reduction of pain of 55% on 100-mm VAS scale, or an absolute reduction of 30 mm prespecified to define a clinical response <u>Pain score</u> Score in mm (SD) [95% CI] - *Baseline* I: 58.9 (20.8) C: 61.5 (22.4) *After 90 h (5 days)* I: 12.9 (18.1) C: 16.8 (24.0) <u>Reduction in pain</u> *After 90 h (5 days)* I: 46.0 (21.2) C: 44.7 (25.0) **Diff: 1.3 [-9.8; 7.1]** **Satisfies equivalence** *Mean difference at 8 fup timepoints*	Study population consists of primary care patients; placebo group is lacking because of ethical considerations <u>2 studies for this intervention (comparison)</u>: **GRADE:** **Symptom severity:** *Moderate* **Adverse effects:** **Low** *See GRADE profile*	Authors conclude that naproxen was comparable in efficacy to prednisolone; adverse effects were similar, minor, in both groups and resolved by 3 weeks follow-up; given the risk profile of gout patients for NSAIDs, systemic corticosteroids may offer better safety, and also reduce costs (direct drug costs + costs of gastro-protective drugs) Results confirmed in ITT analysis Clinically significant improvement in 80% of prednisolone, and 88% of naproxen group 95% CI of difference in the size of change in pain during 90 h was outside the a priori margin (10%) but within the 13% margin used in anouther recent gout trial There was also equivalence within the 13% margin, but not the 10% margin, for general disability and walking disability (further supporting equivalence) Power calculation: 59 patients/group had 80% power to demonstrate comparability Note that this study used crystal proof for gout, preventing

						Diff: 1.57 [-8.7; 11.8] **<u>Not</u> Satisfy equival.** (favours naproxen; NS) <u>Adverse effects</u> Proportion (%) I: 22/59 (37%) C: 20/59 (34%) P=NS Minor AEs (I/C): Gastric or abdominal pain (9/9); itch or dizziness (4/4); dyspnoea or palpitations (3/3); other AEs (12/13)		inclusion of false-positive and exclusion of false-negative cases
Man et al, 2007	RCT Double-blind Double-dummy N=90 (112 recruited; 22 excluded; 90 randomized); Feb-2003 to June-2004 65 y (82% male) Setting/country: **University hospital emergency department**; Hong Kong Source of funding: No external funding or support	Inclusion criteria: Clinical diagnosis of acute arthritis suggestive of gout (see below); within 3 days of the onset of pain Exclusion criteria: Clinical suspision of sepsis or other joint disease; lack of transport or telephone contact; significant comorbidity interfering with assessment; dementia, confusion, active GI symptoms, renal insufficiency, bleeding disorder, allergy to study drug, joint aspirate excluding gout; use of warfarin Groups comparable at baseline? Yes Diagnosis gout: Acute arthritis suggestive of gout defined as warmth and pain in a joint and ≥1 of: MTP involvement; knee or ankle joint, and crystal-proof; gouty tophi or previous crystal proof 97% had at least 1 previous attack; single joint involved (96%); Joint affected: Lower limb (93%); tophi (8%)	**indomethacin** N= 46 <u>Initial (day-1; ED phase)</u> • diclofenac (75 mg) IM • indomethacin (50 mg) • paracetamol (1 g) • prednisolone-dummy observed for 120 min, before giving 5-day prescription: • indomethacin: 150 mg for 2 days, followed by 75 mg for 3 days • paracetamol (1 g) every 4 hours as required • prednisolone-dummy for 5 days	**prednisolone** N= 44 <u>Initial (day-1; ED phase)</u> • diclofenac-dummy IM • prednisolone (30 mg) • paracetamol (1 g) • indomethacin-dummy observed for 120 min, before giving 5-day prescription: • prednisolone: 30 mg daily for 5 days • paracetamol (1 g) every 4 hours as required • indomethacin-dummy for 5 days	Endpoint of follow-up: 2 weeks Daily diaries for 5 days, and telephone follow-up at 2 weeks For how many participants were no complete outcome data available? I: 0 (0%) C: 0 (0%) Reasons for incomplete outcome data described? Not relevant Significant differences between groups? No ITT= 60/60 No loss to followup	Improvement in severity of symptoms (assessed by patient) Pain score (at rest, and with activity) on 100 mm VAS every 30 min for 2 hours after drug administration; AEs (queried daily) Secondary outcomes: time to complete resolution pain; stifness and joint swelling; supplementary paracetamol use; relapse rate Clinically relevant difference in reduction of pain score defined as 13 mm on 100-mm VAS <u>Decrease pain at rest</u> (SD); [95% CI] - *Emergency Dept phase* I: -6.4 (8.3) mm/h C: -9.5 (10.5) mm/h **Diff: 3.2 [-0.78; 7.14]** **P= 0.12** **Non-significant** *Follow-up phase* I: -0.3 (0.7) mm/day C: -0.7 (1.2) mm/day **Diff: 0.5 [0.03; 0.89]** **P= 0.04** **Significant** **Clinically not relevant** <u>Paracetamol use</u> Mean total dose (g) I: 6.4 (range 1-21 g) C: 10.3 (range 1-21 g)	Study population consists maybe atypical; diagnosis gout made on clinical impression; study not powered to evaluate safety; paracetamol used in addition to the randomized drugs, with a significant difference in amount used per group <u>2 studies for this intervention (comparison)</u>: **GRADE:** **Symptom severity:** *Moderate* **Adverse effects:** **Low** *See GRADE profile*	Authors conclude that oral prednisolone + paracetamol is as effective as oral indomethacin + paracetamol, but associated with fewer adverse effects Power calculation: 37 patients/group had 90% power to detect clinically significant difference in pain score of 15 mm Note that this study used rather loose clinical criteria for gout diagnosis; there is a serious risk for inclusion of false-positive and exclusion of false-negative cases Difference between groups in reduction of pain with activity was also not clinically relevant (ED phase, and follow-up phase)

						P= 0.008 Adverse effects I: 29/46 (63%) C: 12/44 (27%) **P= 0.0007** **NNH: 2.8 [1.91; 6.54]** Epigastr pain (I/C) 14 (30%) / 0 (0%) **P<0.0001** Dizziness 9 (20%) / 2 (5%) **P= 0.03** Drowsiness 9 (20%) / 7 (16%) P= 0.79 Indigestion 14 (30%) / 4 (9%) **P= 0.02** Nausea 12 (26%) / 3 (7%) **P= 0.02** Vomitting 4 (9%) / 0 (0%) **P=0.05** Diarrhea 3 (7%) / 0 (0%) P=0.09 (NS) Serious AEs 7 (15%) / 0 (0%) **P= 0.007** Gastrointest hem. 5 (11%) / 0 (0%) **P< 0.05**		
Colchicine versus Placebo								
Terkeltaub et al, 2010	RCT Double-blind 3 arms N=184 (ITT) Safety, N=185 AGREE study; Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation (813 recruited; 575 random.; 185 gout flare; 184 confirmed gout flare); Apr-2007 to Oct-2008 51.5 y (95% male); 83% White/Caucasian Setting/country: Multicenter (54); USA Source of funding: funded by URL Pharma; last author is employed by URL Pharma; publication was not contingent upon approval of URL Pharma	Inclusion criteria: Male and postmenop. female patients >18 y; confirmed past diagnosis of gout (ACR); had 2 gout flares within prior 12 months; Patients report to study center within 12 hours of flare onset; 4 cardinal signs of inflammation have to be present; joint pain score of 4 (0–10 scale); no use of prohibited medication or change in medical history since randomization Exclusion criteria: acute polyarticular gout (>4 joints); >2 acute gouty arthritic attacks per month, or >12 attacks overall, in the 6 months prior to randomization; arthritis due to other cause that may confound study	**Colchicine (Colcrys)** A: "high-dose" colchicine (4.8 mg total dose; oral) N=52 B: "low-dose" colchicine (1.8 mg total dose; oral) N=74 Low-dose: 1.2 mg + 0.6 mg in 1 h + placebo every hour for 5 h High-dose: 1.2 mg + 0.6 mg every h for 6 h formulation: 0.6 mg tablets Rescue medication (individualized by physician) was permitted if intolerable pain continued after taking at least 1 dose of study drug most rescue medication = NSAIDs,mainly indomethacin A stable regimen of	**Placebo** C: placebo (2 placebo capsules + 1 placebo capsule every h for 6 h) N=59 Rescue medication (individualized by physician) was permitted if intolerable pain continued after taking at least 1 dose of study drug most rescue medication = NSAIDs,mainly indomethacin A stable regimen of urate-lowering therapy was permitted (29% of patients)	Endpoint of follow-up: 7 days Standardized diary: baseline, hourly for 1st 8 h (while awake), until 72 h after initial dose or symptom resolution; 24-h timepoint mandatory Patients return to clinic within 48 h of flare onset; upto 3 more planned visits; last at 7 d For how many participants were no complete outcome data available? A: 7/52 (13.5%) B: 3/74 (4.1%) C: 4/59 (6.8%) Reasons for incomplete outcome data described?	Improvement in severity of symptoms (assessed by patient) Prim. outcome is proportion responders: having 50% reduction in target joint pain (11-point Likert scale) within 24 h of first dose of study medication without use of rescue medication (users of rescue medication considered nonresponders) Second. outcome measures: treatment response at 32 hours; treatment response based ≥ 2-unit reduction in pain at 24 h, and 3) ≥ 2-unit reduction in pain at 32 h; adverse effects (queried; physical examinations and lab tests at scheduled visits)	Results not reported for pain > 32 hours after onset; study uses stringent inclusion criteria (limits generalizibility?); high-dose regime is hardly ever used in clinical practice; study not powered to detect rare AEs; patients with 'nonqualifying flare' are excluded (number not reported); some secondary outcome data are not reported (see protocol at ClinicalTrials.gov; selective outcome reporting?) 2 studies for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:**	Authors conclude that low-dose and high-dose colchicine have a similar efficacy but low-dose has strongly reduced side effects; safety profile of low-dose colchicine is similar to that of placebo Note that the high-dose regime is known to have serious GI side effects and **hardly used in clinical practice** (see comment on Terkeltaub et al, 2010, by Mandell, 2010, Evidence-Based Medicine 15, 170-171); the use of low-dose colchicine was already recommended by the EULAR before the AGREE trial Results on efficacy are supported by analysis of the secondary outcome measures (32

		assessments; history of myocardial infarction, unstable angina, cerebrovascular events, or coronary artery bypass grafting; active myeloid leukemia, obstructive gastrointestinal cancer, or metastatic cancer,chronic renal dysfunction, chronic hepatic dysfunction;; patients with 'nonqualifying flare' are excluded (their number is not reported) Groups comparable at baseline? Yes, similar: fewer Black/African Americans, and higher allopurinol use in the low-dose colchicine group (but no differences in OR were detected while checking for confounding) Diagnosis gout: ACR criteria Average 4.3 attacks in previous year; joints affected: not stated	urate-lowering therapy was permitted (19 versus 39% in A/B)		Yes; lost to follow-up (1/1/1), withdrawal (1/0/1); lack of efficacy (0/1/1); other (5/1/1) Significant differences between groups? No ITT= 52/74/59	based on study physician's judgement **Responders: ≥ 50% reduction pain at 24 h** *Proportion (%)* A: 17/52 (32.7%) B: 28/74 (37.8%) C: 9/58 (15.5%) *OR [95% CI]* *NNT(calculated)* **A/C: 2.64 [1.06; 6.62]** **P= 0.034** **NNT: 5.8 [3.08; 83.3]** **B/C: 3.31 [1.41; 7.77]** **P= 0.005** **NNT: 4.5 [2.79; 14.3]** Rescue medication First 24 hours *Proportion (%)* A: 18/52 (34.6%) B: 23/74 (31.1%) C: 29/58 (50.0%) A/C: P= 0.103 B/C: P= 0.027 A/B: NS Adverse effects *Proportion (%)* A: 40/52 (76.9%) B: 27/74 (36.5%) C: 16/58 (27.1%) *OR [95% CI]* A/C: 9.0 [3.8; 21.2] NNH: 2.0 [1.59; 3.21] B/C: 1.5 [0.7; 3.2] NNH: 11.2 **A/B: 5.8 [2.6-12.9]** *Only mild to moderate AEs, mainly diarrhea* GI Adverse effects *Proportion (%)* A: 40/52 (76.9%) B: 19/74 (25.7%) C: 12/58 (20.3%) *OR [95% CI]* A/C: 13.1 [5.3-32.3] NNH: 1.78 [1.45; 2.60] B/C: 1.4 [0.6-3.1] NNH: 21 **A/B: 9.6 [4.2; 22.1]** Diarrhea Proportion (%) A: 40/52 (76.9%) B: 17/74 (23.0%) C: 8/58 (13.6%) Severe intens. AEs *Proportion (%)* A: 10/52 (19.2%) B: 0/74 (0%) C: 1/58 (1.7%) *OR [95% CI]* A/C: 13.8 [1.7; 112] NNH: 5.7 [3.30;	*Low* *See GRADE profile*	hours timepoint; 2-unit reduction in pain score) Authors note that using a low-dose regime should also reduce potential drug-drug interactions known to be strongly correlated with reported colchicine toxicity (inhibitors of P-glycoprotein and CYP 3A4) In this study, patients were pre-randomized (575), and send home with study medication (blinded); only those reporting a gout flare entered the study (184=ITT): this allowed for a **very early start of treatment within 12 h of onset** (e.g. not relevant to patients with first gout attack who need to be diagnosed before starting treatment); also, this study only reports early time-points, i.e. **no information on complete resolution of the gout attack** Post hoc analysis: patients with serum urate >10.0 mg/dl at screening less likely to be responders compared with <10 mg/dl (OR 0.29 [0.12–0.74]) Both colchicine regimens achieved similar peak blood levels in healthy volunteers (Fig. 1)

						15.87] B/C: - A/B: - Serious AEs None (all groups) No deaths; no patients withdraw because of AEs		
Ahern et al, 1987	RCT Double-blind N=43 (ITT) Safety, N=43 (45 recruited; 2 excluded; 43 randomized) 70 y (93% male) Setting/country: General hospital; South Australia Source of funding: Not stated	Inclusion criteria: Patients with proven acute gout (crystal proof) Patients entered after the rheumatology service was notified and diagnosis gout was confirmed Exclusion criteria: Inability to understand VAS Groups comparable at baseline? Yes; although the placebo group had higher pain score (56 versus 68; I/C) Diagnosis gout: Crystal proof 70% had previous gout attacks; joints affected: Knee, ankle or wrist (32%); metatarsophal., metacarpophal., or interphal. (68%)	**Colchicine** N=22 1 mg + 0.5 mg per 2 hours until complete response or toxicity (nausea, vomitting, or diarrhea): mean 6.7 mg no concomitant NSAIDs or analgesics were allowed 48 hours before or during trial	**Placebo** N=21 Matcing placebo no concomitant NSAIDs or analgesics were allowed 48 hours before or during trial	Endpoint of follow-up: 48 hours Patients assessed every 6 hours until 48 hours from start treatment For how many participants were no complete outcome data available? None Reasons for incomplete outcome data described? Not relevant Significant differences between groups? No ITT= 22/21	Improvement in severity of symptoms Prim. outcome is proportion responders: having 50% reduction in target joint pain (100 mm VAS scale) or clinical score (see below); adverse effects Pain: using VAS; clinical score using compounded score of pain, tenderness on palpation, swelling, and redness; each scored on 0-3 point scale (max total score = 12) **Responders: ≥ 50% reduction pain (VAS)** *Proportion (%)* at 12 h I: 23% C: 9% at 24 h I: 9/22 (41%) C: 2/22 (9%) **RR: 4.5 [1.10; 18.5]** **NNT: 3.1 [1.88; 16.4]** at 36 h I: 73% C: 32% at 48 h I: 16/22 (73%) C: 8/22 (36%) **RR: 2.00 [1.09; 3.68]** **NNT: 2.7 [1.72; 14.3]** *Faster improvement in colchicine group (trend analysis): P< 0.05* **Responders: ≥ 50% reduction clin. score** *Proportion (%)* at 12 h I: 5% C: 0% at 24 h I: 23% C: 0% at 36 h I: 50% C: 5% at 48 h I: 64% C: 23%	Study required crystal proof before start of treatment, therefore treatment starts late (average 38 hours after onset); dose regime is hardly ever used in clinical practice; study not powered to detect rare AEs; no details on method randomization or blinding 2 studies for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Low* **Adverse effects:** *Low* *See GRADE profile*	Authors conclude that colchicine is more effective than placebo, however, toxicity occurred before major improvement in most (91%) colchicine-treated patients Authors recommend oral colchicine in patients in whom (less toxic) NSAIDs are contraindicated Note that this dose regime is **hardly used in clinical practice** In this study, patients were included after confirming gout flare by crystal proof, therefore, **treatment was started late, on average 38 hours after onset**

						Faster improvement in colchicine group (trend analysis): P< 0.05 Adverse effects I: **all patients**, diarrhea and/or vomitting; at median time of 24 h (range 12-36 h), and a mean dose of 6.7 mg; toxicity occurred in 91% patients before clinical response C: no diarrhea or vomitting; 5/21 patients developed nausea		
Ice treatment versus Placebo								
Schlesinger et al, 2002	RCT Not blinded N=19 (ITT) Feb 1996 – May 1997 Age, sex: not specified Setting/country: RheumatologyclinicUniversity hospital; USA Source of funding: Not stated	Inclusion criteria: Patients with proven acute gout (crystal proof) Exclusion criteria: None mentioned Groups comparable at baseline? Unclear; only outcome variables mentioned; baseline pain score 8.6 versus 9.6 (I/C) because of 2 patients with low baseline pain in ice group (after exclusion, mean pain is 9.81) Diagnosis gout: Crystal proof 16 (84%) with synovial leukocyte > 2000/mm3 Targeted joints: knees (9=47%), ankles (3=16%), first MTP (5=26%), MCP (2=11%); oligoart. gout (8 = 42%) 'some patients had renal involvement'	**Topical ice** N=10 30 mg prednisone (oral) tapered to 0 over 6 days + 0.6 mg colchicine/day Tapering: 30 mg (2 d), 20 mg (2d), 10 mg (2d) Topical ice: ice packs with self-ties on target joint 30 min 4 times/day	**No topical ice (control)** N=9 30 mg prednisone (oral) tapered to 0 over 6 days + 0.6 mg colchicine/day Tapering: 30 mg (2 d), 20 mg (2d), 10 mg (2d)	Endpoint of follow-up: 1 week Patients assessed at baseline and end of follow-up For how many participants were no complete outcome data available? None Reasons for incomplete outcome data described? Not relevant Significant differences between groups? No ITT= 10/9	Improvement in severity of symptoms Prim. Outcome: patient assessment of target joint pain (100 mm VAS scale) Sec. outcome: joint circumference (cm), synovial cell count, synovial fluid volume **Pain (VAS)** *in cm* *At baseline* I: 8.55 C: 9.6 *After 1 week* I: 0.8 C: 4.7 *Reduction in pain (SD)* **I: 7.75 (2.58)** **C: 4.42 (2.96)** **P= 0.021** *Extra calculation: results confirmed after exclusion of 2 patients with very low pain score (2.5; 4.5) at baseline in the intervention group* **Joint circumference** *Reduction in circumf* I: 5.90 (3.84) C: 3.83 (4.19) P= 0.140 **Synovial cell count** I: 9342 (11553) C: 9413 (9870) P= NS **Synovial fluid volume** I: 37.3 (26.2) C: 21.3 (23.9) P= NS Adverse effects None mentioned;	Randomized by 'blindly drawing a folded paper note'; no blinding of treatment allocation; no placebo treatment; very small study 1 study for this intervention (comparison): **GRADE:** **Symptom severity:** *Very Low* **Adverse effects:** *Very low* *See GRADE profile*	The authors conclude that ice treatment resulted in a significantly greater reduction in pain compared to the control group; cold applications may be a useful adjunct to treatment of acute gouty arthritis Both groups treated with corticosteroids, **unknown if same result would occur with other drug regimens** Note: **pain reduction assessed at late timepoint**, 1 week after starting treatment Note: 'some controls did surprisingly poorly, possibly because of rapid tapering of the steroids'

						there were no complaints concerning the ice treatment		

Overwegingen

De literatuursearch en systematische analyse bevestigen de in de inleiding gemelde beperkte aandacht voor jicht in het medisch wetenschappelijke domein en het gebrek aan studies, met name hoge kwaliteit studies. Het is jammer dat voor een prevalent gezondheidsprobleem met ernstige impact voor de patiënt gebrek aan data ferme conclusies onmogelijk maakt. Uitspraken over optimale of doelmatige zorg worden hierdoor bemoeilijkt.

Er zijn ook onvoldoende goede data om stevige uitspraken te doen over het gebruik van medicatie bij subgroepen van patiënten. De literatuur over effectiviteit en veiligheid geeft wel enige richting aan het gebruik van colchicine, NSAIDs of corticosteroïden bij patiënten met comorbiditeit of gebruik van andere medicatie.

Colchicine dient terughoudend te worden toegepast bij patiënten met lever- of nieraandoeningen en ingeval van bloeddyscrasie. Colchicine heeft geen negatief effect op fertiliteit en zwangerschap (Both et al., 2012). Gezien de smalle therapeutische breedte dient colchicine dosering en behandeling zorgvuldig te geschieden. Bij patiënten met diarree is behandeling met colchicine ongewenst.

Colchicine wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De Cmax wordt na 0,5-2 uur bereikt. De plasma-eiwitbinding is laag (ong. 30%). Colchicine wordt gedeeltelijk in de lever omgezet en onder andere in de gal uitgescheiden. Het ondergaat een enterohepatische kringloop. Het cumuleert in leukocyten en in mindere mate in nier, lever, milt en maagdarmkanaal. Meer dan 80% wordt in onveranderde vorm en als metaboliet met de feces uitgescheiden, 10-20% wordt met de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 30-60 minuten en in leukocyten ongeveer 60 uur. De plasmahalfwaardetijd is toegenomen bij nierinsufficiëntie. De werking treedt ongeveer 12 uur na orale toediening in en is maximaal na 24-48 uur.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan colchicine myoneuropathie veroorzaken (Kuncl et al., 1987; Rutkove et al., 1996). Dit uit zich in proximale zwakte en een verhoogd CK. De klachten verbeteren na stoppen van de colchicine. De colchicine myotoxiciteit is dosisafhankelijk. Bij een acute jicht bij patiënten met verminderde nierfunctie (MDRD 10-30) hoeft de dosering niet te worden verlaagd bij een standaardbehandeling. Bij een onderhoudsbehandeling dient de dosering te worden verlaagd: start met 0,5 mg per dag, verhoog zo nodig op geleide van bijwerkingen tot max. 1 mg per dag. In geval van dialyse mag er maximaal eenmalig 0,5 (0,6) mg colchicine worden gegeven en geadviseerd wordt dit niet vaker te geven dan eens per 2 weken. Als profylaxe wordt voor deze patiënten geadviseerd te starten met eenmaal daags 0.25 mg en zo nodig te verhogen op geleide van de bijwerkingen (Colchicine en verminderde nierfunctie KNMP, 2012). De combinatie van colchicine met een HMG-CoA reductase remmer (statine) vergroot de kans op het optreden van myopathie en rhabdomyolyse door CYP3A4-remming en additieve toxiciteit. Dit is gemeld bij atorvastatine, fluvastatine en simvastatine; bij combinatie met pravastatine is alleen myopathie gemeld. Risicofactoren zijn een verminderde nierfunctie en een hoge cumulatieve dosis (Hsu et al., 2002). Bij aanwezigheid van risicofactoren wordt terughoudendheid geadviseerd in het gebruik van de combinatie.Als de combinatie toch wordt voorgeschreven dient de patiënt te worden voorgelicht en bij onderhoudsbehandeling het serumkreatinine en CK te worden gemonitord. Overige klinisch relevante interacties bestaan bij combinatie van colchicine met andere CYP3A4 remmers en/of P-gp-remmers: claritromycine, diltiazem, erytomycine, itraconazol, ketoconazol, verapamil, voriconazol en met grapefruitsap (Finkelstein et al., 2010). In combinatie met ciclosporine is bij niertransplantatiepatiënten toxiciteit gemeld. Combinatie van colchicine met bovengenoemde middelen dient te worden vermeden: in sommige gevallen is toxiciteit met fatale afloop opgetreden. Diltiazem kan wel worden gecombineerd als de colchicine dosering wordt gehalveerd (Terkeltraub et al., 2011). Colchicine wordt niet verwijderd bij hemodialyse of peritoneaal dialyse.

NSAIDs zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een (on)gecompliceerd maag darm ulcus of een voorgeschiedenis daarmee. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een hersenbloeding, nierinsufficiëntie, arteriosclerose of hartfalen zijn NSAIDs eveneens ongewenst. Bij systolisch en diastolisch hartfalen alsmede bij moeilijk behandelbare hypertensie en een acuut coronair syndroom zijn NSAIDs relatief gecontra-indiceerd. NSAIDs zijn eveneens relatief gecontra-indiceerd in combinatie met ACE remmers, angiotensine-2 remmers en diuretica. Combinatie van NSAIDs met anticoagulantia zoals coumarine preparaten en aspirine is ongewenst. Sommige astma patiënten reageren met een aanval als reactie op het gebruik van NSAIDs. Het verdient aanbeveling NSAIDs bij risico patiënten te combineren met een protonpompremmer ter voorkoming van complicaties van het bovenste deel van het maagdarmstelsel.

Corticosteroïden zijn gecontra-indiceerd in geval de patiënt leidt aan een ulcus ventriculi of ulcus duodeni. Ook zijn corticosteroïden in de regel ongewenst bij infectieuze aandoeningen. Prednisolon is relatief gecontra-indiceerd bij patiënten lijdend aan diabetes mellitus, hypertensie of osteoporose. Combinatie van corticosteroïden met NSAIDs is niet gewenst. Tijdens langdurige behandeling met corticosteroïden dient rekening gehouden te worden met de bloeddruk, suikerstofwisseling en preventie van osteoporose.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en

behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn 'Artritis' (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:

- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide	nee

					middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;

- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)

- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts

- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van

Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag	Database	Zoektermen	Aantal hits
Wat is de optimale behandelingsmodaliteit bij patiënten met acute jicht?	Medline (OVID) 2000-jan. 2012 Engels, Nederlands	1 exp gout/ or arthritis, gouty/ (8855) 2 gout*.ti,ab. (8348) 3 toph*.ti,ab. (1023) 4 podagra.ti,ab. (105) 5 1 or 2 or 3 or 4 (11346) 6 urate crystal*.ti,ab. (591) 9 5 or 6 (11551)	320

		16 Cryotherapy/ (3196) 17 Ice/ (2982) 18 (ice* or crytherap*).ti,ab. (24583) 19 gout suppressants/ or colchicine/ (12664) 20 exp glucocorticoids/ or prednisolone/ or prednisone/ (149178) 21 (glucocorticoid* or prednisolone or prednisone).ti,ab. (79575) 22 colchicine*.ti,ab. (11921) 23 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (140437) 24 NSAID*.ti,ab. (15357) 25 or/16-24 (365133) 26 9 and 25 (1988) 27 limit 26 to yr="2000 -Current" (827) 55 zoekfilter SR (20) 56 16 or 17 or 18 (28210) 58 56 and 27 (9) behandeling met ijs, 7 uniek 79 Zoekfilter RCT (146) not SR > 133 82 adverse effects.fs. (1201294) 83 ("adverse effect*" or "side effect*" or harm or "adverse event*").ti,ab. (356616) 84 82 or 83 (1570029) 86 exp cohort studies/ or cohort*.ti,ab. (1213691) 90 84 and 27 (276) 91 86 and 90 (29) 92 limit 91 to (dutch or english) (28) – 13 uniek t.o.v. RCTs (173) – 172 uniek	
	Cochrane (Wiley)	#1 MeSH descriptor Gout explode all trees #2 (gout* OR toph* OR podagra):ti,ab,kw #3 (urate and crystal*):ti,ab,kw #4 (#1 OR #2 OR #3) #5 MeSH descriptor Gout Suppressants, this term only #6 MeSH descriptor Colchicine explode all trees #7 MeSH descriptor Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal explode all trees #8 MeSH descriptor Glucocorticoids explode all trees #9 (colchicine* or 'nonsteroid antiinflammatory agent' OR glucocorticoid* OR prednisolone OR prednisone OR 'non-steroidal anti-inflammatory agent' OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' OR nsaid*):ti,ab,kw #10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) #11 (#10 AND #4) #12 (#11), from 2000 to 2012 65 referenties, 17 uniek	
	Embase (Elsevier)	'gout'/exp/mj OR gout*:ab,ti OR toph*:ab,ti OR podagra:ab,ti OR (urate NEAR/2 crystal*):ab,ti AND ('antigout agent'/mj OR 'colchicine'/exp/mj OR colchicine*:ab,ti OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp/mj OR 'glucocorticoid'/exp/mj OR glucocorticoid*:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR prednisone:ab,ti OR 'non-steroidal anti-inflammatory agent':ab,ti OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents':ab,ti OR nsaid*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2012]/py SR, RCT, ijs en bijwerkingen overeenkomstig zoekstrategie bij Medline. 259 referenties, 136 uniek	

Autorisatie datum: 03-02-2014

© 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Preventie van recidiverende jicht

Uitgangsvraag

Wat is de optimale urinezuurverlagende behandeling bij patiënten met recidiverende en/of tofeuze jicht? Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Vergelijkingen met allopurinol, benzbromaron, febuxostat, uricase analoga (pegloticase, rasburicase) of placebo;
2. Allopurinol gecombineerd met Benzbromaron versus Allopurinol alleen;
3. Overige farmacologische interventies (ascorbinezuur, losartan, calciumantagonisten);
4. Wat is de plaats van nierfunctie vervangende therapie?

Aanbeveling

Geef bij voorkeur zes maanden profylaxe met colchicine bij het starten van urinezuurverlagende therapie.

Behandeling met allopurinol:
- bepaal nierfunctie voor start van behandeling;
- start met 100 mg per dag; start met 50 mg per dag bij een nierfunctiestoornis met eGFR <30 ml/min/1,73m2;
- verhoog de dosering elke twee tot vijf weken geleidelijk tot het serumurinezuur onder de streefwaarden is;
- de dosering dient hierbij zo nodig geleidelijk te worden verhoogd tot boven 300mg per dag (max. 900 mg/dag); dit kan ook bij patiënten met een nierfunctiestoornis;
- monitor op bijwerkingen en informeer de patiënt over bijwerkingen en wanneer contact moet worden opgenomen met de arts.

Behandeling met benzbromaron:
- bepaal nierfunctie voor start van behandeling;
- schrijf geen benzbromaron voor aan jichtpatiënten met een eGFR <20 ml/min/1,73m2;
- wees terughoudend met benzbromaron bij jichtpatiënten met een voorgeschiedenis van uraat urolithiasis; neem dan aanvullende maatregelen (alkaliniseren van de urine, ruime vochtinname);
- monitor op bijwerkingen (serumtransaminasen).

Inleiding

Bij jicht is er sprake van een positieve massabalans van urinezuur in het lichaam. Dit kan worden veroorzaakt door een verhoogde inname/productie (overproducers), een verminderde uitscheiding (underexcretors) of - meestal - een combinatie van beide (Choi et al., 2005; Pérez-Ruiz et al., 2002a). Het doel van de urinezuurverlagende behandeling is: voorkomen van jichtaanvallen, verminderen of doen verdwijnen van tophi, beperken van verdere gewrichtsschade en het tegengaan van nefrologische en urologische complicaties (uraatnefropathie, urolithiasis). Aangenomen wordt dat een voldoende negatieve massabalans van urinezuur bereikt moet worden om voldoende effectief te zijn op het behalen van de ultieme behandeldoelen. Dit betekent dat het serumurinezuur (SU) voldoende verlaagd dient te worden tot beneden streefwaarden van 0,30 tot 0,36 mmol/l afhankelijk van de ernst van de ziekte (Perez-Ruiz, 2009; Zhang et al., 2006; Khanna et al., 2012).

Xanthine-oxidaseremmers (allopurinol, febuxostat) en uricosurica (benzbromaron, probenecide) zijn beschikbaar voor orale urinezuurverlagende behandeling. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om urinezuur enzymatisch om te zetten naar allantoïne met uricase analoga (pegloticase, rasburicase). Febuxostat 80 mg en 120 mg zijn in Nederland geregistreerd maar niet opgenomen in het Geneesmiddel Vergoedingssysteem (GVS) tijdens het opstellen van deze richtlijn. Benzbromaron is geregistreerd voor behandeling van jicht alleen bij patiënten die intolerant/allergisch zijn voor allopurinol of bij een contra-indicatie voor allopurinol. Probenecide is niet in Nederland in de handel maar kan eventueel vanuit het buitenland worden geïmporteerd en voorgeschreven worden op artsenverklaring. Voor pegloticase is op het moment van opstellen van dit hoofdstuk een positief advies afgegeven door de European Medicines Agency voor de indicatie: treatment of severe debilitating chronic tophaceous gout in adult patients who may also have erosive joint involvement and who have failed to normalize serum uric acid with xanthine oxidase inhibitors at the maximum medically appropriate dose or for whom these medicines are contraindicated. Rasburicase is beschikbaar in de vorm van intraveneuze toediening; het is echter alleen geregistreerd voor de indicatie tumor lysis syndrome.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is het urinezuur vaak verhoogd. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat door hemodialyse de urinezuurspiegels kunnen normaliseren, tofi afnemen in grootte en dat de frequentie van jichtaanvallen kan afnemen.

De werkgroep benoemde de volgende uitkomstmaten als kritisch: jichtaanvalfrequentie en ernstige bijwerkingen. Daarnaast werden milde bijwerkingen, aantal en grootte van tofi, en de SU-concentratie (surrogaatparameter) als belangrijke uitkomstmaten benoemd. Hierbij wordt aangetekend dat SU weliswaar een surrogaat uitkomstmaat is, maar toch belangrijk wordt geacht wegens (1) het beperkte aantal onderzoeken met resultaten op harde eindpunten; (2) internationale aanbevelingen om te doseren op geleide van het SU. De OMERACT 9 Special Interest Group heeft vergelijkbare uitkomstmaten opgesteld voor de evaluatie van chronische jicht (Schumacher et al., 2009a).

Conclusies

Vergelijkingen met allopurinol, benzbromaron, febuxostat, uricase analoga (pegloticase, rasburicase) of placebo

HOOG	Allopurinol 200-300 mg/dag en febuxostat 80-120 mg/dag hebben een vergelijkbare effectiviteit in het voorkomen van jichtaanvallen op de lange termijn. Bronnen *(Tayar et al., 2012)*

HOOG tot Matig	Behandelingen met allopurinol 200-300 mg/dag en febuxostat 80-120 mg/dag gaan gepaard met een vergelijkbare frequentie van ernstige bijwerkingen. Bronnen *(Tayar et al., 2012)*

Matig	Febuxostat in hoge dosering (120 mg/dag) gaat gepaard met meer jichtaanvallen in de eerste 8 weken na starten van de behandeling in vergelijking met allopurinol 200-300 mg/dag of placebo. Bronnen *(Tayar et al., 2012)*

Zeer Laag	Allopurinol 300-600 mg/dag en benzbromaron 100-200 mg/dag lijken even effectief om tofi te laten verdwijnen als streefwaarden urinezuur worden bereikt. Bronnen *(Pérez-Ruiz et al., 2002b)*

Matig	Benzbromaron (100 tot 200 mg 1x daags) en allopurinol (300 mg 1 tot 2x daags) lijken even effectief om serumurinezuur streefwaarden te behalen. Bronnen *(Reinders et al., 2009)*

Matig	Pegloticase (8 mg elke twee of vier weken) in vergelijking met placebo behandeling verlaagt serumurinezuur bij jichtpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor orale urinezuurverlagende therapie. Bronnen *(Sundy et al., 2011)*

Matig	Pegloticase (8 mg elke twee of vier weken) in vergelijking met placebo behandeling leidt tot verdwijning van tofi bij jichtpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor standaard urinezuurverlagende therapie. Bronnen *(Sundy et al., 2011; Becker et al., 2012)*

Laag	Pegloticase (8 mg elke twee of vier weken) in vergelijking met placebo behandeling verlaagt de incidentie van jichtaanvallen bij jichtpatiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor standaard urinezuurverlagende therapie. Bronnen *(Sundy et al., 2011)*

Allopurinol gecombineerd met Benzbromaron versus Allopurinol alleen

Zeer laag	Er lijkt een lineair verband te bestaan tussen verlaging van serumurinezuur concentratie en de snelheid van afname van tophi, ongeacht behandeling met allopurinol, benzbromaron of een combinatie van beide. Bronnen *(Pérez-Ruiz et al., 2002b)*

Overige farmacologische interventies

Laag	Vitamine C suppletie leidt tot een statistisch significante maar klinisch niet relevante daling van het serumurinezuur bij personen met hyperurikemie. Onbekend is of vitamine C suppletie de jicht aanvalsfrequentie verlaagt. Bronnen *(Juraschek et al., 2011)*
Laag	Losartan en calciumantagonisten lijken de serumurinezuur concentratie en jichtaanvalsfrequentie te verlagen bij jichtpatiënten; dit lijkt te gelden voor jichtpatiënten met en zonder hypertensie. Bronnen *(Würzner et al., 2011; Choi et al., 2012)*

Wat is de plaats van nierfunctievervangende therapie?

Zeer laag	Bij patiënten met jicht bij wie dialyse wordt gestart in verband met eindstadium nierfalen neemt de jichtaanvalfrequentie sterk af na start van de periodieke dialyse (hemodialyse of peritoneale dialyse). De oorzaak voor de afname in jichtaanvalfrequentie is onbekend. Bronnen *(Ohno, 2005; Ifudu, 1994)*

Samenvatting literatuur

6.1 Vergelijkingen met allopurinol, benzbromaron, febuxostat, uricase analoga (pegloticase, rasburicase) of placebo

Samenvatting van de literatuur

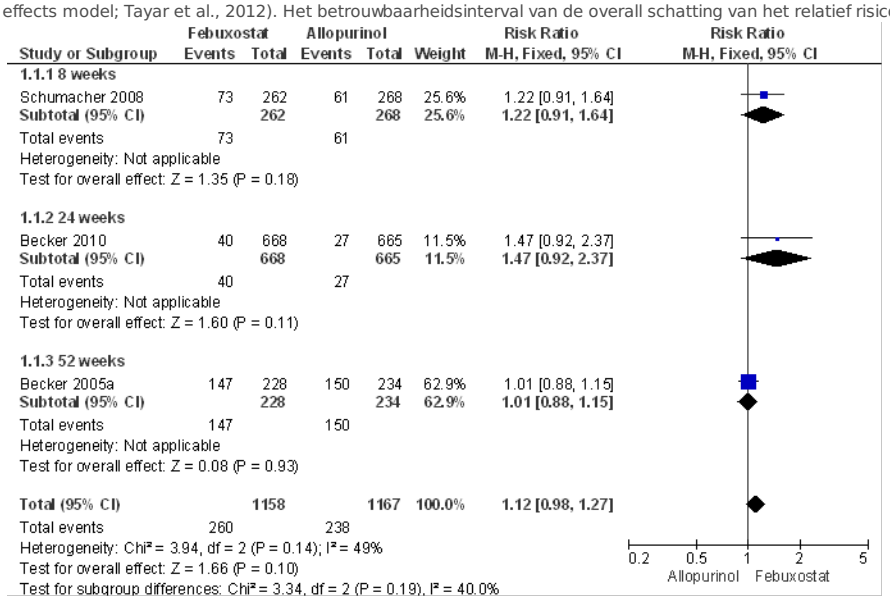
Xanthineoxidase remmers: allopurinol en febuxostat

Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de effectiviteit van allopurinol versus placebo op het verminderen van jichtaanvallen of tofi (Underwood, 2011). Wel zijn er onderzoeksgegevens bekend van febuxostat in vergelijking met allopurinol, systematisch geanalyseerd in een recente Cochrane review (Tayar). De resultaten van febuxostat in de dosering van 240 mg worden hier buiten beschouwing gelaten omdat de geregistreerde dosering maximaal 120 mg per dag bedraagt. Underwood (2011) vindt één RCT (Becker et al., 2005a) van febuxostat versus allopurinol met een uitkomstmaat op harde eindpunten.

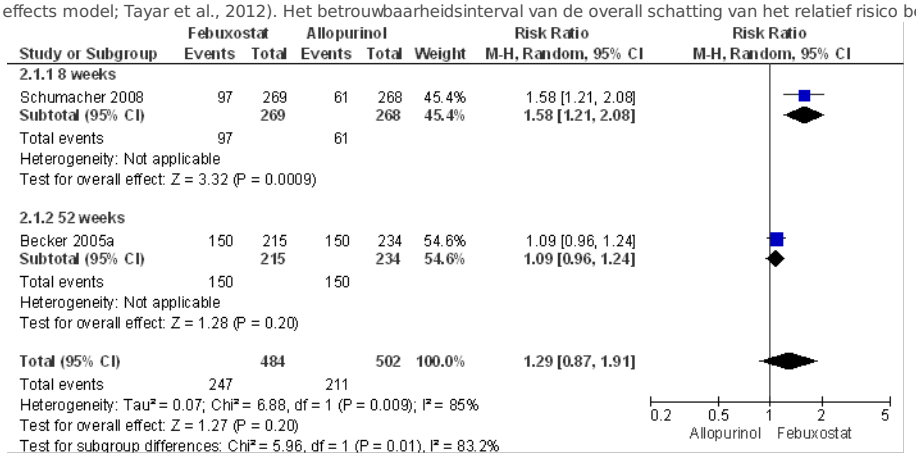
De aanvullende zoekactie leverde geen nieuwe RCT's met jichtaanvalfrequentie als primaire uitkomstmaat op. Tayar et al. dekken de periode tot juli 2011 en includeren vier RCT's en twee open-label trials (OLT's) met in totaal 3978 patiënten (Becker et al., 2005a, 2005b, 2009 en 2010; Schumacher et al., 2008 en 2009b); alle studies zijn gesponsord door de producent van febuxostat. Tayar concludeert dat er geen statistisch

significant verschil in jichtaanvalfrequentie is aangetoond tussen allopurinol 200-300 mg/dag en febuxostat 80-120 mg per dag na 24 tot 52 weken behandeling; het betrouwbaarheidsinterval van de overall schatting van het relatief risico bevat de waarde 1 (verticale lijn in de forest plots; Fig. 1 en 2). Een hoge (start)dosering febuxostat (120 mg) ging gepaard met meer jichtaanvallen in de eerste acht weken in vergelijking met placebo (relatief risico, RR= 1,7; 95% betrouwbaarheidsinterval 95% BI= [1,3-2,3]; event rate 407 per 1000 versus 238 per 1000); bij lagere dosering (40-80 mg) werd geen statistisch significant verschil tussen febuxostat en placebo waargenomen. Dit kan worden verklaard door (een sterkere) mobilisatie van urinezuur in het lichaam in combinatie met een kennelijk onvoldoende profylaxe in de eerste maanden van de behandeling. In het betreffende onderzoek werd ter profylaxe naproxen of colchicine gedurende week één tot acht gegeven (Becker, 2005a, 2005b). Na drie jaar follow-up werden geen statistisch significante verschillen gevonden in effectiviteit op jichtaanvalfrequentie tussen allopurinol en febuxostat (Tayar). Eveneens werden geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen tussen allopurinol 200-300 mg en febuxostat 80 mg (Fig. 3) respectievelijk 120 mg gevonden: de *adverse event rate* per 100 patiëntjaren bedroeg respectievelijk 246, 227 en 216. Patiënten met febuxostat 80 en 120 mg staakten de behandeling vaker dan patiënten met allopurinol 200-300 mg: febuxostat 80 mg RR=1,5 (95% BI=[1,2-1,8]) en febuxostat 120 mg RR=2,6 [2,0-3,3] (Tayar).

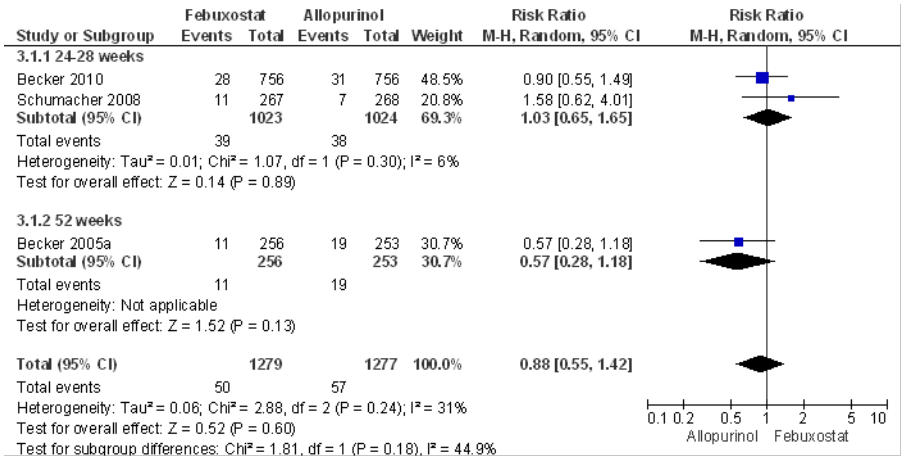
Figuur 6.1 **Meta-analyse van de effecten van febuxostat 80 mg/dag versus allopurinol 200 of 300 mg/dag op de incidentie van jichtaanvallen** (fixed effects model; Tayar et al., 2012). Het betrouwbaarheidsinterval van de overall schatting van het relatief risico bevat de waarde 1.



Figuur 6.2 **Meta-analyse van de effecten van febuxostat 120 mg/dag versus allopurinol 200 of 300 mg/dag op de incidentie van jichtaanvallen** (fixed effects model; Tayar et al., 2012). Het betrouwbaarheidsinterval van de overall schatting van het relatief risico bevat de waarde 1.



Figuur 6.3 **Meta-analyse van de effecten van febuxostat 80 mg/dag versus allopurinol 200 of 300 mg/dag op de incidentie van ernstige bijwerkingen** (fixed effects model; Tayar et al., 2012). Het betrouwbaarheidsinterval van de overall schatting van het relatief risico bevat de waarde 1. Een ernstige bijwerking werd gedefinieerd als “levensbedreigend, of resulterend in overlijden, hospitalisatie, verlenging van hospitalisatie, of een blijvende of significante handicap (Becker et al, 2005a).



Patiënten behandeld met febuxostat 80 mg en 120 mg behaalden vaker de SU streefwaarde dan met allopurinol 300 mg (febuxostat 80 mg RR=1,8 [1,6-2,2] en febuxostat 120 mg RR=2,2 [1,9-2,5]). Echter, belangrijke beperkingen van de beschikbare, geïncludeerde onderzoeken zijn het niet verhogen van de dosering op geleide van SU of farmacokinetische gegevens, en de maximale dosering allopurinol van 300 mg/dag (Moreland, 2005).

Becker (2009) onderzocht het effect van febuxostat 80 mg, 120 mg en allopurinol op reductie van tofi. De gemiddelde reductie van primaire tofus grootte bedroeg 48 tot 68%; het aantal tofi nam af met 50 tot 60% en bij 30 tot 45% van de patiënten was sprake van een complete resolutie van tofi. Schumacher (2009b) vond na vijf jaar verdwijning van tofi bij 69% van de patiënten.

Benzbromaron
Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de effectiviteit van benzbromaron in het voorkomen van jichtaanvallen (Underwood, 2011). Er zijn gegevens met een beperkte bewijskracht beschikbaar dat benzbromaron tofi kan laten verdwijnen (Pérez-Ruiz et al., 2002b) en dat de effectiviteit van behalen van serumurinezuur streefwaarden vergelijkbaar is met allopurinol (Reinders et al., 2009).

Uricase analoga (pegloticase en rasburicase)
Pegloticase
Het Cochrane review (Anderson) dekt de periode tot juli 2009 en includeert één RCT (Sundy et al., 2008). Aan het Cochrane review zijn twee recente RCT's toegevoegd (Sundy et al., 2011) en een bijbehorende open-label extensie-studie (Becker et al., 2012). Deze studies zijn allemaal gesponsord door de fabrikant.

De vroege studie van Sundy (2008) is een kleine niet-geblindeerde (open-label) RCT (n=41) waarin vier verschillende doses pegloticase worden vergeleken bij jichtpatiënten met hyperurikemie (SU >0,47 mmol/l) die niet reageren op of intolerant zijn voor standaard urinezuurverlagende therapie: 4 mg pegloticase elke twee weken (n=7); 8 mg elke twee weken (n=8); 8 mg elke vier weken (n=13) en 12 mg elke vier weken (n=13). De primaire uitkomstmaat is het bereiken van een serumurinezuur concentratie <0,36 mmol/l na 12-14 weken behandeling. Een responder is gedefinieerd als een patiënt met SU <0,36 mmol/l gedurende tenminste 80% van de studieperiode. Het percentage responders in de vier doseringsgroepen bedroeg respectievelijk, 56%, 88%, 52% en 62%. Er werden geen statistisch significante verschillen tussen de doseringsgroepen waargenomen.

De recentere studie van Sundy (2011) omvat twee grotere en geblindeerde RCT's (n=109 en n=116; totaal 225) met ieder drie behandelgroepen: 12 tweewekelijkse i.v. infusies met telkens 8 mg pegloticase; met alternerend 8 mg pegloticase en placebo, of met uitsluitend placebo. Het betreft opnieuw jichtpatiënten met hyperurikemie (SU>0,47 mmol/l) die niet reageren op of intolerant zijn voor standaard urinezuurverlagende therapie. De primaire uitkomstmaat was SUZ<0,36 mmol/l na maand drie en maand zes. Een responder is opnieuw gedefinieerd als een patiënt met SUZ<0,36 mmol/l gedurende tenminste 80% van de studieperiode. Na pooling van de data uit de twee trials werd het primaire eindpunt behaald in 36 van de 85 patiënten behandeld met pegloticase elke twee weken (42%; 95%BI=[32%-54%]); 29 van 84 patiënten behandeld met pegloticase elke vier weken (35%; 95%BI=[24%-46%]) en 0 van 43 patiënten behandeld met placebo (0%; 95%BI=[0%-8%]; p<0,001 voor elke vergelijking). De incidentie van jichtaanvallen over maand één tot drie was verhoogd in de pegloticase behandelgroepen ten opzichte van de placebogroep: jichtaanval bij 75% van de patiënten (95%BI=[65-84]; p=0,02 ten opzichte van placebo); 81% (95%BI=[71-89]; p=0,002 ten opzichte van placebo) en 53% (95%BI=[38-69]). In de maanden vier tot zes was sprake van een afname in de incidentie van jichtaanvallen in de pegloticase behandelgroepen: jichtaanval bij 41% van de patiënten (95%BI=[29-53]; p=0,007 ten opzichte van placebo); 57% (95%BI=[44-68]; statistisch niet significant verschil ten opzichte van placebo) en 67% (95%BI=[51-81]). Aan het einde van de studieperiode was sprake van resolutie van tenminste één tofus bij respectievelijk 40% van de patiënten (95%BI=[27-55]; p=0,002 ten opzichte van placebo); 21% (95%BI=[11-35]; statistisch niet significant verschil t.o.v. placebo) en 7% (95%BI=[1-24]). Ernstige bijwerkingen waren meer frequent in de pegloticase behandelgroepen dan in de placebogroep: bij 24% van de patiënten (95%BI=[15-34]); 23% (95%BI=[14-33]) en 12% (95%BI=[4-25]).

In een open-label vervolgstudie op de studie van Sundy uit 2011 (Becker, 2012) worden langetermijndata over het gebruik van pegloticase gerapporteerd (n=149). Patiënten (n=149) werden gevolgd gedurende maximaal drie jaar, de gemiddelde follow-up bedroeg 25 maanden (SD=11); alle patiënten werden behandeld met pegloticase en het gemiddeld aantal pegloticase behandelingen bedroeg 28 (SD=18). Complete verdwijning van tophi werd gezien bij 87% (32/37) van de patiënten in de responder groep (gedefinieerd als in Sundy, 2011) en in 31% (11/36) van de non-responder groep. Ernstige bijwerkingen traden op bij 34% (51/149) van de patiënten, van wie 13 patiënten (25%) de behandeling staakten.

Rasburicase
Er zijn geen systematische reviews of RCT's gevonden naar de effectiviteit van rasburicase bij de behandeling vanrecidiverende of tofeuze jicht.

Bewijskracht van de literatuur
Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht van de conclusies hoog voor het effect van febuxostat in vergelijking met allopurinol op de jichtaanvalfrequentie op lange termijn. De bewijskracht van de conclusies voor het effect van febuxostat in vergelijking met allopurinol op de frequentie van ernstige bijwerkingen is matig tot hoog, afhankelijk van de febuxostat dosering. Bij een lage dosering (80 mg/dag) is een punt afgetrokken vanwege beperkingen in onderzoeksopzet (zie tabel quality assessment). De bewijskracht is matig voor het effect van febuxostat 120 mg/dag in vergelijking met allopurinol en placebo op de jichtaanvalfrequentie op de korte termijn (acht weken); er is een punt afgetrokken vanwege beperkingen in onderzoeksopzet. De bewijskracht van de conclusies voor de effecten van allopurinol en benzbromaron op het

doen verdwijnen van tofi is gebaseerd op een enkele cohortstudie met beperkingen in onderzoeksopzet en is derhalve zeer laag. Tenslotte is de bewijskracht van de conclusies voor de effecten van allopurinol en benzbromaron op het bereiken van serumurinezuur streefwaarden matig; er is een punt afgetrokken vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet. Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht van de conclusies matig voor het effect van pegloticase in vergelijking met placebo op het bereiken van serumurinezuur streefwaarden; er is één punt afgetrokken vanwege tekortkomingen in onderzoeksopzet. De bewijskracht van de conclusies voor de effecten van pegloticase in vergelijking met placebo op de incidentie van jichtaanvallen is laag; er zijn twee punten afgetrokken vanwege inconsistentie en tekortkomingen in onderzoeksopzet. Tot slot is de bewijskracht voor de effecten van pegloticase in vergelijking met placebo op het doen verdwijnen van tophi matig; er is een punt afgetrokken vanwege tekortkomingen in onderzoeksopzet.

6.2 Allopurinol gecombineerd met Benzbromaron versus Allopurinol alleen

Samenvatting van de literatuur
Er zijn geen RCT's gevonden die vergelijkend onderzoek hebben gedaan naar het effect van de combinatie van allopurinol en benzbromaron versus allopurinol monotherapie om jichtaanvallen te voorkomen.

Akkasilpa et al., (2004) hebben een RCT uitgevoerd naar de effectiviteit van combinatietherapie op verlaging van het serumurinezuur, echter de gebruikte doseringen in de interventiegroep waren laag (allopurinol 100 mg plus benzbromaron 20 mg, versus allopurinol 300 mg in de controlegroep); de uitkomst van dit onderzoek was dat in deze vergelijking monotherapie met allopurinol 300 mg effectiever was. De gebruikte dosering benzbromaron is echter niet conform de in Nederland geregistreerde dosering, derhalve zijn de gevonden resultaten niet klinisch relevant.

In een ander onderzoek naar afname van tophi werd combinatietherapie van allopurinol met benzbromaron voorgeschreven indien de streefwaarde serumurinezuur niet werd gehaald met monotherapie (Perez-Ruiz, 2002b). In deze cohortstudie werd een lineair verband gevonden tussen snelheid van afname van tophi en verlaging van SU ongeacht de behandeling met allopurinol, benzbromaron of de combinatie van beide. Geconcludeerd werd dat indien het serumurinezuur onvoldoende wordt verlaagd met monotherapie de combinatietherapie allopurinol + benzbromaron zinvol is.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de effecten van een gecombineerde behandeling met allopurinol en benzbromaron op het doen verdwijnen van tophi is gebaseerd op een enkele cohortstudie met beperkingen in onderzoeksopzet en is derhalve zeer laag. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de effecten op de overige kritische en belangrijke uitkomstmaten.

6.3 Overige farmacologische interventies

Samenvatting van de literatuur
Losartan en calciumantagonisten
Uit een kleine RCT met cross-over design waarin dertien jichtpatiënten met hypertensie en hyperurikemie alternerend werden behandeld met losartan en irbesartan komt naar voren dat losartan in vergelijking met irbesartan een aanvullend SU-verlagend effect heeft van ca. 0,05 mmol/l (Würzner et al., 2011). In een geneste patiënt-controle studie met 24.768 patiënten en 50.000 controlepersonen werd het gebruik van losartan en calciumantagonisten geassocieerd met een lagere incidentie van jichtaanvallen (Choi et al., 2012). Daarentegen werden diuretica, bètablokkers, ACE-remmers en non-losartan angiotensine II antagonisten geassocieerd met een verhoogde incidentie van jichtaanvallen.

Vitamine C (ascorbinezuur)
Er zijn geen RCT's bekend die onderzoek hebben gedaan naar de effectiviteit van vitamine C op jichtaanvallen. Een recente meta-analyse laat zien dat met vitamine C suppletie een significante maar beperkte verlaging van SU te bereiken is van gemiddeld 0,02 mmol/l (95% BI=[0,01-0,04]; Juraschek et al., 2011) bij patiënten met hyperurikemie. Op basis van deze waarden kan niet worden verwacht dat er een klinisch relevant effect op jichtaanvallen wordt bereikt met vitamine C.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de effecten van vitamine C suppletie op de serumurinezuur concentratie (belangrijke [surrogaat] uitkomstmaat) is laag; er zijn punten afgetrokken voor beperkingen in onderzoeksopzet en grote en onverklaarde heterogeniteit tussen individuele studies. De bewijskracht voor de effecten van losartan en calciumantagonisten op de serumurinezuur concentratie zijn gebaseerd op observationele studies en is laag. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de effecten op de kritische uitkomstmaten.

6.4 Wat is de plaats van nierfunctievervangende therapie?

Samenvatting van de literatuur
De literatuurzoekactie leverde twee relevante studies op. Het betreffen retrospectieve cohortstudies van patiënten met eindstadium-nierfalen (ESRD) die periodieke dialyse ondergaan (Ohno et al., 2005; Ifudu et al., 1994).

In de Japanse retrospectieve cohortstudie van Ohno wordt bij 493 ESRD patiënten de incidentie van jicht en de jichtaanvalfrequentie vergeleken voor en na het starten van de behandeling met periodieke dialyse. Het merendeel van de patiënten (84%) wordt behandeld met hemodialyse, de overige patiënten met peritoneale dialyse (zie evidence tabel). De gemiddelde leeftijd bedroeg 60 jaar. Ten tijde van de data analyse was de gemiddelde behandelduur met dialyse 81 maanden bij de mannen (86% van de studiepopulatie) en 93 maanden bij de vrouwen (14% van de studiepopulatie) en de gemiddelde serumurinezuur concentratie respectievelijk 0,47 mmol/l en 0,45 mmol/l. Een jichtaanval werd gedefinieerd op grond van de ARA-criteria (Wallace, 1977), gebruikmakend van gegevens afkomstig uit jichtpatiënten, interviews en medische registraties. De incidentie van jicht (percentage patiënten met tenminste één jichtaanval in de studieperiode) bij mannen bedroeg 15,4% in de tijdsperiode tot twee jaar voorafgaand aan dialyse en daalde naar 7,7% in de laatste twee jaar voorafgaand aan dialyse. Na start van de periodieke dialyse nam de incidentie van jicht af naar 3,4% in de eerste twee jaar en naar 1,2% in de daaropvolgende periode. Een vergelijkbaar beeld ontstaat bij analyse van de vrouwelijke patiënten, waarbij de incidentie van jicht afneemt van 4,1% naar 0,6% in de laatste twee jaar voorafgaand aan dialyse, terwijl na het starten van de dialyse geen jichtaanvallen meer worden geconstateerd. Wanneer de analyse wordt beperkt tot patiënten met jicht (n=79; 16% van de studiepopulatie) bedraagt de jichtaanvalfrequentie per tijdsperiode (zie boven), 2.0 ± 4.2 en 1.9 ± 6.6 voorafgaand aan dialyse en daalt naar 0.2 ± 0.7 en uiteindelijk 0.1 ± 0.6 na starten van de periodieke dialyse (acute aanvallen per jaar; standaard deviatie, SD; statistisch significante daling, $p<0,05$). Bij de interpretatie van deze resultaten dient rekening gehouden te worden met de slecht gedefinieerde studiepopulatie (diagnose jicht zonder kristalbewijs), het feit dat niet gecorrigeerd wordt voor potentiële confounders zoals behandeling met allopurinol en dat er geen controle is voor natuurlijk beloop.

Ifudu is een Noord-Amerikaanse retrospectieve cohortstudie met 201 ESRD patiënten die behandeld worden met hemodialyse (82%) of peritoneale dialyse (18%). Een vijventwintigtal patiënten wordt al langdurig gedialyseerd (gemiddelde behandelduur: 16,3 jaar) en deze groep wordt afzonderlijk geanalyseerd. Bij de overige 176 patiënten (88% van de studiepopulatie) is de gemiddelde behandelduur 27 maanden, de gemiddelde leeftijd 52 jaar en het gemiddelde serumurinezuurgehalte, afhankelijk van de behandeling met hemodialyse of peritoneale dialyse, respectievelijk 7,6 mg/dL en 6,4 mg/dL (zie evidence tabel). Bij het merendeel van de patiënten (56%) behandeld met hemodialyse was sprake van hyperurikemie (de criteria voor hyperurikemie worden niet gespecificeerd). De auteurs rapporteren dat geen nieuwe gevallen van jichtartritis zijn geconstateerd na start van de dialyse. Dit zou gelden voor de totale studiepopulatie, inclusief de patiëntengroep met meer dan twaalf jaar dialysebehandeling, en ondanks persistente hyperurikemie en hypertensie. Echter, kwantitatieve data bijvoorbeeld over de jichtaanvalfrequentie voorafgaand aan dialysebehandeling en een statistische onderbouwing ontbreken. Bij dertien patiënten (6,5% van de studiepopulatie) werd de diagnose jicht gesteld voorafgaand aan dialyse, overwegend op grond van kristalbewijs. Het betreft mannelijke patiënten met een gemiddelde behandelduur met dialyse van 25 maanden. Al deze patiënten herinnerden zich een jichtaanvalfrequentie van tenminste twee aanvallen per jaar voorafgaand aan de start van dialyse. Na aanvang van periodieke dialyse werd bij negen patiënten (70%) geen acute jichtaanval meer geconstateerd, terwijl bij de overige vier patiënten (30%) de jichtaanvalfrequentie afnam met 50%. Geen van de patiënten werd behandeld met allopurinol. Bij de interpretatie van deze resultaten moet rekening worden gehouden met een slecht gedefinieerde studiepopulatie, een gering aantal patiënten met jicht en het ontbreken van statistische analyses en een controle voor natuurlijk beloop.

Bewijskracht van de literatuur
Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht zeer laag voor de effecten van dialyse op jichtaanvalfrequentie (kritische uitkomstmaat), de bewijskracht berust op cohortstudies en er kunnen punten worden afgetrokken vanwege indirectheid (studiepopulatie met voornamelijk patiënten zonder jicht; geen controle voor natuurlijk beloop ESRD), gebrekkige studiekwaliteit (zie tabel quality assessment) en imprecisie (klein aantal patiënten met jicht). De geïncludeerde studies bevatten geen data over de effecten van dialyse op ernstige bijwerkingen (kritische uitkomstmaat), aantal en grootte van tophi of de serumurinezuur concentratie (belangrijke uitkomstmaten).

Zoeken en selecteren

Voor de deelvragen 1 tot en met 4 is in de databases Medline (OVID) en Embase(Elsevier) met relevante zoektermen gezocht vanaf 2000 naar systematische reviews en RCT's waarin de effectiviteit van urinezuurverlagende middelen bij de behandeling van jicht wordt vergeleken met als uitkomstmaten: jichtaanvalsfrequentie, bijwerkingen, afname tophi, en verlaging urinezuur. De zoekstrategieën zijn weergegeven in de tabel in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 324 treffers op voor deelvragen 1 tot en met 3 en 122 treffers voor deelvraag 4. De onderzoeken zijn geselecteerd op basis van de volgende selectiecriteria: origineel vergelijkend onderzoek bij volwassenen; urinezuurverlagende therapie versus geen urinezuurverlagende therapie; jichtaanvalfrequentie, bijwerkingen, tophi (aantal, grootte), en SU concentratie als uitkomstmaten. Bij de deelvragen 1 tot en met 3 zijn een recente systematische review van zeer goede kwaliteit (Underwood, 2011; zie tabel quality assessment of systematic reviews) en de Cochrane reviews over febuxostat (Tayar et al., 2012) en pegloticase (Anderson et al., 2010) als uitgangspunt genomen, in voorkomende gevallen aangevuld met relevante recentere literatuur. Voor de overwegingen zijn de aanbevelingen van de ACR (Khanna), de EULAR (Zhang) en van de richtlijn van de BSR (Jordan et al., 2007) meegewogen, evenals de Summary of Product Characteristics (SPC) van de beschikbare farmaca.

Referenties

Akkasilpa, S., Osiri, M., Deesomchok, U., & Avihingsanon, Y. (2004). The efficacy of combined low dose of allopurinol and benzbromarone compared to standard dose of allopurinol in hyperuricemia. J Med Assoc Thai, 87, 1087-91.

Anderson, A., & Singh, J.A. (2010). Pegloticase for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev., (3), CD008335.

Arellano, F., & Sacristan, J. (1993). Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother., 27, 337-43.

Becker, M.A., Baraf, H.S., Yood, R.A., Dillon, A., Vázquez-Mellado, J., Ottery, F.D., Sundy, J.S. (2012). Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. Ann Rheum Dis., [Epub ahead of print]., doi:10.1136/annrheumdis-2012-201795.

Becker, M.A., Schumacher, H.R. Jr, Wortmann, R.L., MacDonald, P.A., Eustace, D., Palo, W.A., Joseph-Ridge, N. (2005a). Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. New England Journal of Medicine, 353, 245061.

Becker, M.A., Schumacher, H,R., Espinoza, L.R., Wells, A.F., Mac-Donald, P., Lloyd, E., & Lademacher, C. (2010). The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther, 12, R63.

Becker, M.A., Schumacher, H.R., MacDonald, P.A., Lloyd, E., & Lademacher, C. (2009). Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol, 36, 1273-1282.

Becker, M.A., Schumacher, H.R. Jr, Wortmann, R.L., MacDonald, P.A., Palo, W.A., Eustace D, Joseph-Ridge, N. (2005b). Febuxostat, a Novel Nonpurine Selective Inhibitor ofXanthine Oxidase:a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, doseresponse clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis and Rheumatism, 52, 916-23.

Chao, J., & Terkeltaub, R. (2009). A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. Curr Rheumatol Rep, 11, 135-40.

Chohan, S. (2011). Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. J Rheumatol., 38, 1957-9.

Choi, H.K., Mount, D.B., & Reginato, A.M. (2005). Pathogenesis of gout. Ann Intern Med., 143, 499-516.

Choi, H.K., Soriano, L.C., Zhang, Y., & Rodríguez, L.A. (2012). Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ, 344, d8190.

Harrold, L.R., Andrade, S.E., Briesacher, B.A., Raebel, M.A., Fouayzi, H., Yood, R.A., & Ockene, I.S. (2009). Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. Arthritis Res Ther, 11, R46.

Ifudu, O., Tan, C.C., Dulin, A.L., Delano, B.G., & Friedman, E.A. (1994). Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. Am J Kidney Dis., 23, 347-51.

Jordan, K.M., Cameron, J.S., Snaith, M., Zhang, W., Doherty, M., Seckl, J., British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG) (2007). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford), 46, 13724.

Juraschek, S.P.,Miller. E.R. 3rd, & Gelber, A.C. (2011). Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken), 63, 1295-306.

Khanna, D., Fitzgerald, J.D., Khanna, P.P., Bae, S., Singh, M.K., Neogi, T., ... American College of Rheumatology (2012). American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken), 64, 1431-46.

Khosravan, R., Grabowski, B.A., Mayer, M.D., Wu, J.T, Joseph-Ridge, N., & Vernillet, L. (2006). The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. J Clin Pharmacol., 46, 88-102.

Mayer, M.D., Khosravan, R., Vernillet, L., Wu, J.T., Joseph-Ridge, N., & Mulford, D.J. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. Am J Ther., 12, 22-34.

Moreland, L.W. (2005). Febuxostat--treatment for hyperuricemia and gout? N Engl J Med., 353, 2505-7.

Ohno, I., Ichida, K., Okabe, H., Hikita, M., Uetake, D., Kimura, H., Hosoya, T. (2005). Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. Intern Med., 44, 706-9.

Pérez-Ruiz, F. (2009). Treating to target: a strategy to cure gout. Rheumatology (Oxford), 48, Suppl 2, ii9-ii14.

Perez-Ruiz, F., Atxotegi. J., Hernando, I., Calabozo, M., & Nolla, J.M. (2006). Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. Arthritis Rheum., 55, 786-90.

Pérez-Ruiz, F., Calabozo, M., Erauskin, G.G., Ruibal, A., & Herrero-Beites, A.M. (2002a). Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. Arthritis Rheum., 47, 610-613.

Pérez-Ruiz, F., Calabozo, M., Pijoan, J.I., Herrero-Beites, A.M., & Ruibal, A. (2002b). Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum, 47, 356-360.

Pérez-Ruiz, F., Hernandez-Baldizon, S., Herrero-Beites, A.M., & Gonzalez-Gay, M.A. (2010). Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout. Arthritis Care Res (Hoboken), 62, 1299-305.

Pérez-Ruiz, F., Herrero-Beites, A.M., & Carmona, L. (2011). A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the dirty dish hypothesis. Arthritis Rheum., 63, 4002-4006.

Reinders, M.K., Haagsma, C., Jansen, T.L., Roon, E.N. van, Delsing, J., Laar, M. A. van de, & Brouwers, J.R. (2009). A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. Ann Rheum Dis., 68, 892-7.

Richette, P., Brière, C., Hoenen-Clavert, V., Loeuille, D., & Bardin, T. (2007). Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. J Rheumatol., 34, 2093-8.

Schumacher, H.R. Jr, Becker, M.A., Wortmann, R.L., Macdonald, P.A., Hunt, B., Streit, J., Joseph-Ridge, N. (2008). Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis and Rheumatism, 59, 1540-8.

Schumacher, H.R., Becker, M.A., Lloyd, E., MacDonald, P.A., & Lademacher, C. (2009b). Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology, 48, 18894.

Schumacher, H.R., Taylor, W., Edwards, L., Grainger, R., Schlesinger, N., Dalbeth, N., Perez-Ruiz, F. (2009a). Outcome domains for studies of acute and chronic gout. Journal of Rheumatology, 36, 2342-5.

Shoji, A., Yamanaka, H., & Kamatani, N. (2004). A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum, 51, 321-325.

Somkrua, R., Eickman, E.E., Saokaew, S., Lohitnavy, M., & Chaiyakunapruk, N. (2011). Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Genet., 12, 118.

Stamp, L.K., ODonnell, J.L., Zhang, M., James, J., Frampton, C., Barclay, M.L., & Chapman, P.T. (2011). Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum., 63, 41221.

Stamp, L.K., Taylor, W.J., Jones, P.B., Dockerty, J.L., Drake, J., Frampton, C., & Dalbeth, N. (2012). Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. Arthritis Rheum., 64, 252936

Stevenson, M., & Pandor, A. (2011). Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics, 29, 133-40.

Sundy, J.S., Baraf, H.S., Yood, R.A., Edwards, N.L., Gutierrez-Urena, S.R., Treadwell, E.L., Becker, M. A. (2011). Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. JAMA, 306, 711-20.

Sundy, J.S., Becker, M.A., Baraf, H.S., Barkhuizen, A., Moreland, L.W., Huang, W., Waltrip, R.W. 2nd, Maroli, A.N., & Horowitz, Z.; Pegloticase Phase 2 Study Investigators. (2008). Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. Arthritis Rheum, 58, 2882-91.

Tayar, J.H., Lopez-Olivo, M.A., & Suarez-Almazor, M.E. (2012). Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database Syst Rev., 11, CD008653.Underwood, M. (2011). Gout. Clin Evid (Online), 05, 1120.

Wallace, S.L., Robinson, H., Masi, A.T., Decker, J.L., McCarty, D.J., Yü, T.F. (1977). Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum, 20, 895-900.

Würzner, G., Gerster, J. C., Chiolero, A., Maillard, M., Fallab-Stubi, C.L., Brunner, H.R., & Burnier, M. (2001). Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens, 19, 1855-60.

Zhang, W., Doherty, M., Bardin, T., Pascual, E., Barskova, V., Conaghan, P., ... EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (2006). EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis., 65, 131224.

Evidence tabellen

Quality assessment voor systematic reviews

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?[1]	Comprehensive and systematic literature search?[2]	Description of included and excluded studies?[3]	Description of relevant characteristics of included studies?[4]	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]	Assessment of scientific quality of included studies?[6]	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]	Potential risk of publication bias taken into account?[8]	Potential conflicts of interest reported?[9]
First author, year	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear/notapplicable**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept 'blind' to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept 'blind' to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept 'blind' to participants' exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:

***1 serum urate used as surrogate outcome measure**

***2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)**

***3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial**

***4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)**

***5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)**

***6 data collection and statistical analysis by manufacturer**

***7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear**

***8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer**

***9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization**

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

***1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)**

***2 Patient group and methods poorly described**

***3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics**

***4 very heterogeneous group of patients**

***5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups**

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Level of evidence	Comments
6.1 Comparisons of Allopurinol, Benzbromaron, Febuxostat, Uricase analogs, and Placebo								
Febuxostat, Allopurinol, Placebo								
Tayar et al, 2012	Systematic review					Four randomised trials and two OLTs with 3978 patients		Although the incidence of gout flares requiring

Cochrane						were included. Risk of bias differed by outcome, ranging from low to high risk of bias. Included studies failed to report on five to six of the nine outcome measures recommended by OMERACT. Patients taking febuxostat 120 mg and 240 mg reported more frequent gout flares than in the placebo group at 4 to 28 weeks (RR 1.7; 95% CI 1.3 to 2.3, and RR 2.6; 95% CI 1.8 to 3.7 respectively). No statistically significant differences were observed at 40 mg and 80 mg. Compared to placebo, patients on febuxostat 40 mg were 40.1 times more likely to achieve serum uric acid levels < 6.0 mg/dL at 4 weeks (95% CI 2.5 to 639), with an absolute treatment benefit of 56% (95% CI 37% to 71%). For febuxostat 80 mg and 120 mg, patients were 68.9 and 80.7 times more likely to achieve serum uric acid levels < 6.0 mg/dL at their final visit compared to placebo (95% CI 13.8 to 343.9, 95% CI 16.0 to 405.5), respectively; with an absolute treatment benefit of 75% and 87% (95% CI 68 to 80% and 81 to 91%), respectively. Total discontinuation rates were significantly higher in the febuxostat 80 mg group compared to placebo (RR 1.4; 95% CI 1.0 to 2.0, absolute risk increase 11%; 95% CI 3 to 19%). No other differences were observed.When comparing allopurinol to febuxostat at 24 to 52 weeks, the number of gout flares was not significantly different between the two groups, except for febuxostat 240 mg (RR 2.3; 95% CI 1.7 to 3.0). Patients on febuxostat 40 mg showed no statistically significant differences in benefits or harms. Patients on febuxostat 80 mg and 120 mg were 1.8 and 2.2 times more likely to achieve serum uric acid levels < 6.0		treatment may be increased in patients taking febuxostat compared to placebo or allopurinol during early treatment, no such increase in gout flares was observed in the long-term follow-up study when compared to allopurinol. Febuxostat at any dose was shown to be beneficial in achieving serum uric acid levels < 6.0 mg/dL and reducing serum uric acid levels in the period from baseline to final visit when compared to placebo and to allopurinol. However, the grade of evidence ranged from low to high, which indicates that further research is needed.

						mg/dL at their final visit (95% CI 1.6 to 2.2, 95% CI 1.9 to 2.5) with an absolute treatment benefit of 29% and 44% (95% CI 25% to 33%, 95% CI 38% to 50%), respectively, at 24 to 52 weeks. Total discontinuation rates were higher for febuxostat 80 mg and 120 mg compared to allopurinol (RR 1.5; 95% CI 1.2 to 1.8, absolute risk increase 11%; 95% CI 6% to 16%; and RR 2.6; 95% CI 2.0 to 3.3, absolute risk increase 20%; 95% CI 3% to 14%, respectively). Discontinuations due to adverse events were similar across groups. Total adverse events were lower for febuxostat 80 mg and 120 mg compared with allopurinol (RR 0.93; 95% CI 0.87 to 0.99, absolute risk increase 6%; 95% CI 0.7% to 11%; and RR 0.90; 95% CI 0.84 to 0.96, absolute risk increase 8%; 95% CI 3% to 13%, respectively). No other relevant differences were noted.After 3 years of follow-up there were no statistically significant differences regarding effectiveness and harms between febuxostat 80 mg or 120 mg and allopurinol groups (adverse event rate per 100 patient-years 227, 216, and 246, respectively).		
Becker et al, 2010 CONFIRMS trial	RCT (phase-3) Double-blind Non-inferiority Superiority N=2268 (mITT) (3609 recruited; 1340 excluded; 2269 random.; mITT=2268); 52.8 y (94% male); White (82%), Black or Afric. Am. (10%) Setting/country: Patients enrolled at 324 sites; USA Source of funding: completely funded by TAP Pharmaceutical Products, now part of Takeda (manufacturer of	Inclusion criteria: aged 18-85 years with diagnosis of gout (ACR); **sUA ≥ 8.0 mg/dL**; >35% of subjects with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance 60-89 ml/min, or 30-59 ml/minutes, respect.); subjects successfully completing previously reported long-term febuxostat studies [Schumacher ea, 2009; Becker ea, 2009] were also eligible (N=276) Exclusion criteria: sec. hyperuricem; xanthinuria;	**Febuxostat** A: 40 mg/d N= 757 (mITT) B: 80 mg/d N=756 (mITT) Other treatments: 30-day washout for patients receiving prior ULT; prophylaxis for gout flares: colchicine (0.6 mg/d), or naproxen (250 mg bid) plus lansoprazole (15 mg/d); Choice prophylaxis by investigator and subject (: drug tolerance and experience); naproxen not used if eCLcr <50 ml/min Patients (18%) allowed to continue their therapy of low dose aspirin once	**Allopurinol** C: 200/300 mg/d N= 755 (mITT) *Patients with moderate renal impairment received 200 mg/d (145/755; 19.2%)* Other treatments: 30-day washout for patients receiving prior ULT; prophylaxis for gout flares: colchicine (0.6 mg/d), or naproxen (250 mg bid) plus lansoprazole (15 mg/d); Choice prophylaxis by investigator and subject (: drug tolerance and experience); naproxen not used if eCLcr <50 ml/min Patients (18%) allowed to continue their therapy of	Endpoint of follow-up: 6 months Baseline and bimonthly visits (physical, history, lab tests, echo, compliance) For how many participants were no complete outcome data available? 1 excl post-rand; mITT=2268 discontinued: A: 125 (16.5%) B: 158 (20.9%) C: 135 (17.9%) Reasons for incomplete outcome data described? Yes,	Improvement in severity of symptoms (**indirect**); AEs Primary outcome: sUA < 6.0 mg/dl at final visit (**after 6 months**) Sec outcome: sUA < 6.0 mg/dl at final visit, among subjects with mild/moderate renal impairment Non-inferiority if lower limit 95% CI for diff > -10% sUA < 6.0 mg/dl (6 m) proportion, diff (%) A: 45.2 B: 67.1 C: 42.1 **A/C: diff 3.1 [-1.9; 8.1]** **B/C: diff 24.9 (P<0.001)**	**GRADE-METHOD**; per intervention (comparison) and outcome measure (taking all relevant studies together)	Authors conclude that (1) febuxostat 80 mg is more effective than febuxostat 40 mg, and allopurinol (200/300 mg); febuxostat 40 mg and allopurinol (200/300) have comparable efficacy; (2) in patients with mild to moderate renal impairment, febuxostat 80 and 40 mg are more efficacious than allopurinol, and equally safe At any scheduled visit, more subjects receiving febuxostat 80 mg achieved target endpoint than with febuxostat 40 mg (P< 0.001); if goal sUA is not

	febuxostat)	severe renal impairment (eCLcr <30 ml/min); alanine and aspartate aminotransferase >1.5 times upper limit of normal; > 14 alc drinks/w or history alcoholism or drug abuse; medical condition interfering with treatment, safety, or adherence to protocol Groups comparable at baseline? Yes Diagnosis gout: ACR criteria; affected joints, not specified; gout duration 11.6 y Renal function: mod. impared (18%); mildly impared (48%); mod+mild impared (65%); normal (35%) Obesity (64%); hyperlipideamia (42%); hypertension (53%); CVD incl hypertension (57%); diabetes (14%); alcohol use (68%) sUA, mean (SD) 9.6 mg/dl (1.18)	enrolled (≤325 mg/d)	low dose aspirin once enrolled (≤325 mg/d)	includes: AEs (49/61/64) Prot viol (10/2/4) Pers reas (12/24/9) Gout flare (3/7/2) Lost fup(28/33/28) Significant differences between groups? No mITT=2268 Safety=2269	**B/A: diff 21.9(P<0.001)** <u>Renal impairment, and sUA < 6.0 mg/dl (6 m)</u> A: 238/479 (49.7%) B: 360/503 (71.6) C: 212/501 (42.3) **A/C: diff 7.4 (P= 0.021)** **B/C: diff 29.3 (P<0.001)** **B/A: diff 21.9(P<0.001)** <u>Subgroup analysis(6 m)</u> *Primary endpoint* *Prior ULT trial subjects* A1: 57.1% B1: 77.3 C1: 52.2 *vs other subjects* A2: 43.4% B2: 65.7 C2: 40.8 A1/A2 (P≤ 0.05) B1/B2 (P≤ 0.05) C1/C2 (P≤ 0.05) <u>Gout flares</u> 10-15% of subjects in first 2 months; prior ULT trial subjects had lower rates (P≤ 0.001) <u>AEs</u> A: 429 (57%) B: 410 (54) C: 433 (57) P=NS Mostly mild/moderate: URTI, liver function, rash, diarrhea <u>AEs among renal imp</u> A: 268 (56%) B: 270 (54) C: 289 (58) P=NS <u>≥1 serious AE</u> A: 19 (2.5%) B: 28 (3.7) C: 31 (4.1) <u>CV AEs (APTC)</u> A: 0 (0%) B: 3 (0.4 [0.082; 1.155]) C: 3 (0.4 [0.082; 1.155]) P=NS All had underlying CVD risk factors <u>Deaths</u> A: 1; B: 1; C: 3 None judged related to study drug		reached, dose titration to febuxostat 80 mg may be rational alternative to increasing allopurinol beyond 300 mg Power calculation: 750/group to achieve 90% power for detecting non-inferiority, and a 10% difference in efficacy Subgroup from prior ULT trials had significantly fewer tophi at baseline (12.5% vs 232.3%; P<0.001) Higher sUA and tophi at baseline associated with lower rates of endpoint achievement Mild renal impairment associated with higher rates of endpoint achievement than at normal renal function Most common AEs leading to discontinuation were liver-function abnormalities (2/1/1%)
Becker et al. (2005)	RCT **3-armed trial**	762 patients with gout and with serum urate concentrations of at least 8.0 mg per deciliter (480 micromol per liter)	febuxostat (80 mg or 120 mg) or allopurinol (300 mg) once daily for 52 weeks; 760 received the study drug. Prophylaxis against gout flares with naproxen or colchicine was provided during weeks 1 through 8.	The primary end point was a serum urate concentration of less than 6.0 mg per deciliter (360 micromol per liter) at the last three monthly measurements. The secondary end points included reduction in the incidence of goutflares and in tophus area.	More patients in the high-dose febuxostat group than in the allopurinol group (P=0.003) or the low-dose febuxostat group discontinued the study. Four of the 507	The primary end point was reached in 53 percent of patients receiving 80 mg of febuxostat, 62 percent of those receiving 120 mg of febuxostat, and 21 percent of those receiving allopurinol (P<0.001 for the comparison of each	*3 = Moderate (Underwood 2011)* Consistency point deducted for different results at different time points and different doses	Authors conclude that (1) Febuxostat, at a daily dose of 80 mg or 120 mg, was more effective than allopurinol at the commonly used fixed daily dose of 300 mg in lowering serum urate.

					patients in the two febuxostat groups (0.8 percent) and none of the 253 patients in the allopurinol group died; all deaths were from causes that the investigators (while still blinded to treatment) judged to be unrelated to the study drugs (P=0.31 for the comparison between the combined febuxostat groups and the allopurinol group).	febuxostat group with the allopurinol group). Although the incidence of gout flares diminished with continued treatment, the overall incidence during weeks 9 through 52 was similar in all groups: 64 percent of patients receiving 80 mg of febuxostat, 70 percent of those receiving 120 mg of febuxostat, and 64 percent of those receiving allopurinol (P=0.99 for 80 mg of febuxostat vs. allopurinol; P=0.23 for 120 mg of febuxostat vs. allopurinol). The median reduction in tophus area was 83 percent in patients receiving 80 mg of febuxostat and 66 percent in those receiving 120 mg of febuxostat, as compared with 50 percent in those receiving allopurinol (P=0.08 for 80 mg of febuxostat vs. allopurinol; P=0.16 for 120 mg of febuxostat vs. allopurinol).		(2) Similar reductions in gout flares and tophus area occurred in all treatment groups.
Becker et al. (2009)	open-label extension study	Subjects (n=1086) in this open-label extension study were assigned to	fixed-dose daily urate-lowering treatment (ULT) with febuxostat (80 mg or 120 mg) or allopurinol (300 mg). ULT reassignment was permitted during months 1 to 6 to achieve serum urate (SUA) concentrations between 3.0 and <6.0 mg/dl.	Flares requiring treatment, tophus size, safety, and SUA levels were monitored during up to 40 months of ULT maintenance.	during up to 40 months of ULT maintenance.	After 1 month initial treatment, >80% of subjects receiving either febuxostat dose, but only 46% of subjects receiving allopurinol, achieved SUA<6.0 mg/dl. After ULT reassignment, >80% of all remaining subjects maintained the primary efficacy endpoint of SUA<6.0 mg/dl at each visit. More subjects initially randomized to allopurinol required ULT reassignment to achieve SUA<6.0 mg/dl compared with subjects receiving febuxostat. Maintenance of SUA<6.0 mg/dl resulted in progressive reduction to nearly 0 in proportion of subjects requiring gout flare treatment. Baseline tophus resolution was achieved by 46%, 36%, and 29% of subjects maintained on febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, and allopurinol, respectively. Overall adverse event		Durable maintenance of goal range SUA level with either dose of febuxostat or in smaller numbers of subjects with allopurinol resulted in near elimination of gout flares and improved tophus status over time.

						rates (including cardiovascular adverse event rates), adjusted for 10-fold greater febuxostat than allopurinol exposure, did not differ significantly among treatment groups.		
Schumacher HR Jr (2009)	This 5-yr study assessed urate-lowering and clinical efficacy and safety of long-term febuxostat therapy in subjects with gout.	Subjects who completed a previous 28-day study were entered into an open-label extension study	and initially received febuxostat 80 mg daily. Between Weeks 4 and 24, dosing could be adjusted to febuxostat 40 or 120 mg. All subjects received gout flare prophylaxis during the first 4 weeks. Gout flares were recorded and treated throughout the study, and sUA, baseline tophi and safety were monitored.	The primary efficacy end-point was reduction to and maintenance of serum urate (sUA) levels < 6.0 mg/dl.		Among 116 subjects initially enrolled, dose adjustments were made for 44 (38%) subjects. As a result, 8 subjects received febuxostat 40 mg, 79 received 80 mg, and 29 received 120 mg daily maintenance dose. At 5 yrs, 93% (54/58) of the remaining subjects had sUA < 6.0 mg/dl. Fifty-eight subjects (50%) discontinued prematurely; 38 did so in the first year. Thirteen subjects withdrew due to an adverse event. Sustained reduction of sUA was associated with nearly complete elimination of gout flares. In 26 subjects with a tophus at baseline, resolution was achieved in 69% (18/26) by last visit on study drug at any point during the study (Final Visit). There were no deaths reported during the study.		Authors conclude that (1) Long-term treatment with febuxostat resulted in durable maintenance of sUA < 6.0 mg/dl for most subjects. (2) There was nearly complete abolition of gout flares in patients completing the study. Baseline tophi resolved in a majority of subjects.
Jackson 2012, CONFIRMS subanalyse 65+	post hoc analysis of elderly subjects enrolled in the CONFIRMS trial (double-blind, randomized, comparative)	a subset of elderly subjects enrolled in the CONFIRMS trial. Hyperuricemic (serum urate [sUA] levels ≥ 8.0 mg/dL) gout subjects	febuxostat, 40 mg or 80 mg Flare prophylaxis was provided throughout the study duration.	allopurinol (200 mg or 300 mg based on renal function)	6-month	Study endpoints were the percent of elderly subjects with sUA <6.0 mg/dL at the final visit, overall and by renal function status, percent change in sUA from baseline to final visit, flare rates, and rates of adverse events (AEs). Of 2,269 subjects enrolled, 374 were elderly. Febuxostat 80 mg was significantly more efficacious (82.0%) than febuxostat 40 mg (61.7%; p < 0.001) or allopurinol (47.3%; p < 0.001) for achieving the primary efficacy endpoint. Febuxostat 40 mg was also superior to allopurinol in this population (p = 0.029). In subjects with mild-to-moderate renal impairment, significantly greater ULT efficacy was observed with febuxostat 40 mg		Post-hoc analyse These data suggest that either dose of febuxostat is superior to commonly prescribed fixed doses of allopurinol (200/300 mg) in subjects ≥65 years of age with high rates of renal dysfunction. In addition, in this high-risk population, ULT with either drug was well tolerated.

						(61.6%; p = 0.028) and febuxostat 80 mg (82.5%; p < 0.001) compared to allopurinol 200/300 mg (46.9%). Compared to allopurinol 200/300 mg, the mean percent change in sUA from baseline was significantly greater for both febuxostat 80 mg (p < 0.001) and febuxostat 40 mg (p = 0.011) groups. Flare rates declined steadily in all treatment groups. Rates of AEs were low and comparable across treatments.		
Goldfarb 2011	post-hoc analysis of a phase 2, 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	gouty patients who were either overproducers or underexcretors. Gouty subjects 18 to 85 years of age with sUA ≥ 8.0 mg/dl at baseline	febuxostat 40 mg, 80 mg, or 120 mg daily	placebo	28-day	to determine the effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat in reducing serum urate (sUA) levels The primary efficacy endpoint was the proportion of subjects with sUA < 6.0 mg/dl at Day 28. Secondary efficacy endpoints included percentage reductions in sUA and urinary uric acid (uUA) from baseline to Day 28. Of the 153 subjects, 118 (77%) were underexcretors (uUA ≤ 800 mg/24 h) and 32 (21%) were overproducers (uUA > 800 mg/24 h); baseline uUA data were missing for 3 subjects. Treatment with febuxostat led to the majority of subjects achieving sUA < 6.0 mg/dl at Day 28. Treatment with any dose of febuxostat led to significantly greater percentage reductions in uUA than that observed in the placebo roup, for both underexcretors and overproducers.	*Very low*	Phase 2 post-hoc Conclusion: Febuxostat is a highly efficacious urate-lowering therapy in patients with gout regardless of overproduction or underexcretion status.
Schumacher et al,. 2008	randomized	Subjects (n = 1,072) with hyperuricemia (serum urate level > or = 8.0 mg/dl) and gout with normal or impaired (serum creatinine level >1.5 to < or = 2.0 mg/dl) renal function	to receive once-daily febuxostat (80 mg, 120 mg, or 240 mg), allopurinol (300 or 100 mg, based on renal function),	placebo	28 weeks	Significantly (P < or = 0.05) higher percentages of subjects treated with febuxostat 80 mg (48%), 120 mg (65%), and 240 mg (69%) attained the primary end point of last 3 monthly serum urate levels <6.0 mg/dl compared with allopurinol (22%) and placebo (0%). A significantly (P < 0.05) higher percentage of		At all doses studied, febuxostat more effectively lowered and maintained serum urate levels <6.0 mg/dl than did allopurinol (300 or 100 mg) or placebo in subjects with hyperuricemia and gout, including those with mild to moderately impaired renal function.

						subjects with impaired renal function treated with febuxostat 80 mg (4 [44%] of 9), 120 mg (5 [45%] of 11), and 240 mg (3 [60%] of 5) achieved the primary end point compared with those treated with 100 mg of allopurinol (0 [0%] of 10). Proportions of subjects experiencing any adverse event or serious adverse event were similar across groups, although diarrhea and dizziness were more frequent in the febuxostat 240 mg group. The primary reasons for withdrawal were similar across groups except for gout flares, which were more frequent with febuxostat than with allopurinol.		
Becker et al, 2005	phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	in 153 patients (ages 23-80 years).	Subjects received febuxostat (40 mg, 80 mg, 120 mg) once daily for 28 days and colchicine prophylaxis for 14 days prior to and 14 days after randomization.	placebo	28 days	The primary end point was the proportion of subjects with sUA levels <6.0 mg/dl on day 28. Greater proportions of febuxostat-treated patients than placebo-treated patients achieved an sUA level <6.0 mg/dl at each visit (P < 0.001 for each comparison). The targeted sUA level was attained on day 28 in 0% of those taking placebo and in 56% of those taking 40 mg, 76% taking 80 mg, and 94% taking 120 mg of febuxostat. The mean sUA reduction from baseline to day 28 was 2% in the placebo group and 37% in the 40-mg, 44% in the 80-mg, and 59% in the 120-mg febuxostat groups. Gout flares occurred with similar frequency in the placebo (37%) and 40-mg febuxostat (35%) groups and with increased frequency in the higher dosage febuxostat groups (43% taking 80 mg; 55% taking 120 mg). During colchicine prophylaxis, gout flares occurred less frequently (8-13%). Incidences of treatment-related adverse events were similar in the febuxostat and placebo groups.		Treatment with febuxostat resulted in a significant reduction of sUA levels at all dosages. Febuxostat therapy was safe and well tolerated.
Uricase analogs (Pegloticase)								
Sundy 2011	Two replicate,	in patients with	Twelve biweekly	placebo	6 months	Primary end point was		Among patients with

	randomized, double-blind, placebo-controlled trials (C0405 and C0406) conducted between June 2006 and October 2007 at 56 rheumatology practices in the United States, Canada, and Mexico	severe gout, allopurinol intolerance or refractoriness, and serum uric acid concentration of 8.0 mg/dL or greater. A total of 225 patients participated: 109 in trial C0405 and 116 in trial C0406.	intravenous infusions containing either pegloticase 8 mg at each infusion (biweekly treatment group), pegloticase alternating with placebo at successive infusions (monthly treatment group),			plasma uric acid levels of less than 6.0 mg/dL in months 3 and 6. In trial C0405 the primary end point was reached in 20 of 43 patients in the biweekly group (47%; 95% CI, 31%-62%), 8 of 41 patients in the monthly group (20%; 95% CI, 9%-35%), and in 0 patients treated with placebo (0/20; 95% CI, 0%-17%; P < .001 and <.04 for comparisons between biweekly and monthly groups vs placebo, respectively). Among patients treated with pegloticase in trial C0406, 16 of 42 in the biweekly group (38%; 95% CI, 24%-54%) and 21 of 43 in the monthly group (49%; 95% CI, 33%-65%) achieved the primary end point; no placebo-treated patients reached the primary end point (0/23; 95% CI, 0%-15%; P = .001 and < .001, respectively). When data in the 2 trials were pooled, the primary end point was achieved in 36 of 85 patients in the biweekly group (42%; 95% CI, 32%-54%), 29 of 84 patients in the monthly group (35%; 95% CI, 24%-46%), and 0 of 43 patients in the placebo group (0%; 95% CI, 0%-8%; P < .001 for each comparison). Seven deaths (4 in patients receiving pegloticase and 3 in the placebo group) occurred between randomization and closure of the study database (February 15, 2008).		chronic gout, elevated serum uric acid level, and allopurinol intolerance or refractoriness, the use of pegloticase 8 mg either every 2 weeks or every 4 weeks for 6 months resulted in lower uric acid levels compared with placebo.
Anderson 2010 Cochrane	Systematic review					Only one open-label, phase-II RCT (n=41) met the selection criteria that compared various doses of pegloticase without comparison to placebo or another treatment.		After this review, Sundy 2011 was published
Sundy 2008	Phase II		Patients were randomized to one of the four doses of pegloticase for 12 to 14 weeks - 4mg every 2 weeks, 8mg every 2 weeks, 8mg every 4 weeks and 12mg every 4 weeks.			Percent responders (uric acid below 6 mg/dl 80% or more time) in the four dose groups were 56%, 88%, 52% and 62%. Percent time without hyperuricemia (uric acid below 6 mg/dl) was 78%, 92%, 76% and 76% respectively.		

						No between dose differences were noted. Most common adverse events (10% or more patients) included nephrolithiasis, arthralgia, anemia, dyspnea, headache, muscle spasms, nausea and pyrexia. 89% reported one or more gout flares during the study. Pain, patient/physician global, function, quality of life, tophus size/regression and radiographic progression were not reported in this study.		
Benzbromaron								
Reinders, 2009	Prospective, multicentre, open-label, two-stage randomised controlled trial	in gout patients with normal renal function. Enrolled patients were given 300 mg allopurinol for 2 months (stage 1). Those patients who could not tolerate allopurinol or who did not attain the target serum urate concentration (sUr) < or=0.30 mmol/l (5.0 mg/dl), which was defined as successful, were randomised	benzbromarone 200 mg/day	probenecid 2 g/day	2 months	96 patients were enrolled in stage 1. 82 patients (85%) were eligible for the analysis at the end of stage 1: there was a mean (SD) decrease in sUr concentration of 35 (11)% from baseline; 20 patients (24%) attained target sUr < or=0.30 mmol/l; and 9 patients (11%) stopped allopurinol because of adverse drug reactions. 62 patients were enrolled in stage 2. 27 patients received benzbromarone (3 patients not eligible for analysis) and 35 received probenecid (4 patients not eligible for analysis). Treatment with benzbromarone was successful in 22/24 patients (92%) and with probenecid in 20/31 patients (65%) (p = 0.03 compared with benzbromarone). Compared with baseline values, there was a mean (SD) decrease of sUr concentration of 64 (9)% with benzbromarone and 50 (7)% with probenecid (p<0.001).		This study showed that allopurinol 300 mg/day has a poor efficacy and tolerability profile when used to attain a biochemical predefined target level of sUr < or =0.30 mmol/l, following 2 months of treatment. In stage 2, benzbromarone 200 mg/day was more effective and better tolerated than probenecid 2 g/day.
Reinders 2009	A randomised, controlled, open-label, multicentre trial The primary end point was treatment success in either of the two stages, defined as clinical tolerability and attainment of biochemical target sUr.	in gout patients with renal function defined as a calculated creatinine clearance > or =50 ml/min.	100 mg benzbromarone once a day (stage 1). If sUr < or =0.30 mmol/l was not attained after 2 months, the dose was doubled to benzbromarone 200 mg once a day (stage 2).	300 mg allopurinol once a day (stage 1). If sUr < or =0.30 mmol/l was not attained after 2 months, the dose was doubled to allopurinol 300 mg twice a day (stage 2).	2 months + 2 months	65 patients were enrolled in stage 1; 36 received allopurinol and 29 received benzbromarone. Fifty-five patients (85%) were analysed at stage 1: the success rates were 8/31 (26%) and 13/25 (52%), respectively, and the difference was -0.26 (95% CI from -0.486 to -0.005), p = 0.049. At stage 2, the success rates were 21/27 (78%) and		Increasing the allopurinol dose from 300 to 600 mg/day and the benzbromarone dose from 100 to 200 mg/day according to the target sUr produced significantly higher success rates (both 78% successful in attaining sUr < or =0.30 mmol/l). No significant differences in treatment success

						18/23 (78%), respectively, and the difference was -0.005 (95% CI from -0.223 to 0.220), p = 1.00. Two patients stopped receiving allopurinol and three stopped receiving benzbromarone because of adverse drug reactions.		between benzbromarone and allopurinol were found after dose escalation.
6.2 Allopurinol combined with Benzbromarone versus Allopurinol alone								
Akkasilpa 2004	A prospective, open study	of 94 hyperuricemic patients	To compare the efficacy of combined low dose of hypouricemic drugs (Allopurinol 100 mg and benzbromarone 20 mg; Allomaron) and standard dose 300 mg of allopurinol in hyperuricemia.	Each group of 47 patients was given a combined low dose of hypouricemic drugs (Allopurinol 100 mg and benzbromarone 20 mg; Allomaron)	and a standard dose 300 mg of allopurinol.	Serum uric acid was measured before and 4 weeks after receiving the drugs. The efficacy was measured from the difference of the level of serum uric acid before and after receiving the drugs. The patients receiving the combined low dose of hypouricemic drugs and standard dose of allopurinol showed a mean reduction of serum uric acid of 2.5+/-3.4 mg/dl and 4.1+/-2.7 mg/dl consecutively. There was a statistically significant difference between the 2 groups (P = 0.010).	Very low	Low dose benzbromarone Lower dose of allopurinol in intervention group than in control group
Perez-Ruiz et al, 2002	This observational, prospective study evaluates the relationship between serum urate levels during therapy and the velocity of reduction of tophi in patients with chronic tophaceous gout.	Sixty-three patients with crystal-confirmed tophaceous gout	were treated with allopurinol, benzbromarone, or combined therapy to achieve serum uric acid levels less than the threshold for saturation of urate in tissues.			The tophi targeted for evaluation during followup were the largest in diameter found during physical examination. Patients taking benzbromarone alone or combined allopurinol and benzbromarone therapy achieved faster velocity of reduction of tophi than patients taking allopurinol alone. The velocity of tophi reduction was linearly related to the mean serum urate level during therapy. The lower the serum urate levels, the faster the velocity of tophi reduction.	Very low	Serum urate levels should be lowered enough to promote dissolution of urate deposits in patients with tophaceous gout. Allopurinol and benzbromarone are equally effective when optimal serum urate levels are achieved during therapy. Combined therapy may be useful in patients who do not show enough reduction in serum urate levels with single-drug therapy.
6.3 Other pharmacological interventions (ascorbic acid; losartan; calcium antagonists)								
6.4 Potential role of kidney function replacement therapy								
Ohno 2005	Retrospective cohort study Japan; Internal Med Dept; University Source of funding: not mentioned	Inclusion criteria: patients with ESRD undergoing maintenance Dialysis (HD or CAPD) N=493 N=79 gout patients (16%; but definition is largely unclear) 324 (66%) male; Age 59.9 ± 12.7 (range, 15–93 years) <u>Type of dialysis</u>	**Before first dialysis** N=493 Time periods studied: (a) >2 y before dialysis (b) 0-2 y before Additional (flanking) procedures or medication Allopurinol: 158 (32%) No further details provided	**After dialysis** N=493 (c) 0-2 y after dialysis (d) >2 y after Additional (flanking) procedures or medication Allopurinol: 158 (32%)	Several years (retrospective)	Incidence gouty arthritis (in all patients); number gouty attacks before and after start dialysis (in gout patients) <u>Gouty arthritis</u> Based on ARA criteria (Wallace 1977) using questionnaires, patient interviews, and review of medical records <u>Overall incidence (%)</u> ≥1 attack/time period N=493 ESRD patients	Retrospective cohort study; ESRD patients both with and without gout or HU; before and after study; patients and analyses poorly described; potential confounding by allopurinol use; no reasons to upgrade level of evidence **Level of evidence: GRADE** *Across all studies analysed*	**Authors concluded** that frequency of gouty arthritis in Japanese patients with ESRD is similar to that of patients with hyperuricemia in general population, but decreases markedly after dialysis; both overall frequency of gouty arthritis among the ESRD patients, and the annual number of attacks in ESRD patients with gout

		HD: 413 (84%) CAPD: 80 (16%) Renal disease Chron Glom nephr 198 (40%), diab. nephr 138 (28%), nephrosclerosis 43 (8.7%), polycystic KD 18 (3.7%), gouty kidney 3 (0.6%), unknown 98 (19%) Laboratory data obtained at time of maintenance dialysis (before dialysis for HD and ambulant for CAPD) UA 7.9±1.6 (m) UA 7.6±1.5 (f) BMI 22.5±3.1 (m) BMI 20.6±3.3 (f) Dial dur (months): 81.2±88.1 (m) 92.9±88.4 (f)				(a) 15.4 (m); 4.1 (f) (b) 7.7 (m); 0.6 (f) (c) 3.4 (m); 0 (f) (d) 1.2 (m); 0 (f) Before(a+b): 14.0% After (c+d): 2.8% Number attacks in patients with gouty arthritis (times/year) N=79 gout patients (a) 2.0±4.2 (b) 1.9±6.6 (c) 0.2±0.7 (d) 0.1±0.6 (c) versus (a): p=0.04 (d) versus (a): p=0.03 (d) versus (b): p=0.04	VERY LOW* Dialysis vs no dialysis Effect on gout attacks *Downgraded because of indirectness, serious study limitations, and imprecision (ill defined study populations; poorly described analyses; low number of gout patients)	decrease significantly Note: patient characteristics are poorly described; details on gout diagnosis and (allopurinol) treatment are lacking; analyses are unclear; possible confounding by allopurinol 32% patients use allopurinol, and gouty arthritis is more frequent in users than non-users (p=0.0002; but unclear which time period was analyzed)
Ifudu 1994	Retrospective cohort study Large urban teaching hospital; USA Source of funding: not mentioned	Inclusion criteria: stable patients with ESRD in outpatient maintenance dialysis (HD or CAPD) N=201 N=13 (6.5%) gout (before dialysis; all men) N=25 had been on HD for >12 years (**group analyzed separately**) Diagnosis gout questionnaires, patient interviews, reviews medical records ('most of gout patients [pre-dialysis] had diagnosis based on crystal proof') Type of dialysis HD: 126 (63%) -High flux: 19% CAPD: 18% <12 yr on dialysis CAPD/HD Age 49.4/52.8 Dur (mo)24.6/27.2 Pre-dialysis: SU 6.4/7.6 (mf) SU 6.7/7.6 (m) SU 5.9/7.5 (f) HU 24%/56% *criteria for HU not stated*	**Before first dialysis** N=201 N=13 (6.5%) gout (before dialysis); all men N=25 had been on HD for >12 years (**group analyzed separately**) Additional (flanking) procedures or medication 'none of the gout patients had been on maintenance allopurinol, colchicine, or NSAIDs)	**After dialysis** N=201 N=13 (6.5%) gout (before dialysis); all men N=25 had been on HD for >12 years (**group analyzed separately**)	Several years (retrospective)	Incidence gouty arthritis; number gouty attacks before and after start dialysis (in gout patients) Gouty arthritis questionnaires, patient interviews, reviews medical records (criteria for post-dialysis diagnosis not stated) Overall no new (new onset) cases of GA 'even among those with HD >12 yrs, despite persistent HU and associated hypertension' (no further details provided) Gout patients (n=13) Dur dialysis 25 ± 3.8 mo 'recalled GA attacks ≥2/y before dialysis' 9/13 (70%) no attacks 4/13 (30%) 'frequency of acute attacks declined bij 50%' ('despite persistent HU and associated hypertension') >12 yrs dialysis (n=25) Dur dialysis 16 ± 3.4 yrs Predialysis SU 6.8 ±1.5 9 (36%) persistant HU 7/9 (78%) also hypert 'none had prior GA or developed new-onset GA after dialytic therapy'	Retrospective cohort study; ESRD patients both with and without gout or HU; very small number of patients (n=13) in subgroup analysis for gout patients; before and after study; patients and analyses poorly described, no statistics provided; no reasons to upgrade level of evidence **Level of evidence: GRADE** *Across all studies analysed* VERY LOW* Dialysis vs no dialysis Effect on gout attacks *See above (Ohno 2005)*	**Authors conclude** that there is remarkable improvement in clinical activity of GA in ESRD patients on dialysis, and that new-onset GA is rare in hyperuricemic long-term ESRD patients Authors suggest Improvement in GA may be a result of metabolic perturbations of uremia or the extraction of an unidentified factor by dialytic therapy Note: synovial fluid of dialysis patients was not examined; urate crystals may be present without causing inflammation Note: postdialysis levels of SU were not measured

Overwegingen

Deelvragen 1,2,3:
Evaluatie van de jichtpatiënt ten behoeve van urinezuurverlagende behandeling
Er bestaat consensus over het starten van urinezuurverlagende behandeling bij patiënten met (1) een jichtaanvalsfrequentie tweemaal per jaar of hoger of (2) tofeuze jicht of (3) urolithiasis in de anamnese (Khanna et al., 2012). De voordelen en risico's van de (levenslange) urinezuurverlagende behandeling moeten worden afgewogen en besproken worden met de patiënt. Het getal van twee of meer aanvallen is mede gebaseerd op een kosteneffectiviteitonderzoek waarbij uitval uit het arbeidproces is meegewogen.

Hieronder wordt een checklist weergegeven voor controle op bijkomende factoren die van belang (kunnen) zijn voor het behandelplan.

Comorbiditeit checklist voor jichtpatiënten
- Obesitas, dieetfactoren
- Overmatig gebruik van alcohol
- Metabool syndroom, type 2 diabetes mellitus
- Hypertensie, hyperlipidemie, cardiovasculaire morbiditeit
- SU–verhogende medicatie[1]
- Urolithiasis in de voorgeschiedenis
- Nefropathie, creatinineklaring
- Specifieke oorzaken van overproductie van urinezuur[2]
- Lood intoxicatie

[1] de SU-verhoging door diuretica wordt geschat op 0,03-0,05 mmol/l en door acetylsalicylzuur in lage dosering op 0,02-0,03 mmol/l; de klinische relevantie is onduidelijk. Andere SU-verhogende medicatie omvat ciclosporine A, ethambutol en pyrazinamide.

[2] bijvoorbeeld erfelijke afwijkingen, myelo-/lymfoproliferatieve aandoeningen, tumor lysis syndroom.

Behandeldoel en -strategie
Het behandeldoel van jicht is initieel gericht op voldoende verlaging van SU om jichtaanvallen en urinezuurdepots te laten verdwijnen. Het is aannemelijk dat de effectiviteit van de urinezuurverlagende behandeling op de incidentie van recidiverende jichtaanvallen in directe relatie staat tot een voldoende verlaging van het serumurinezuur (Shoji et al., 2004; Pérez-Ruiz, 2009). Het is daarnaast aannemelijk dat de effectiviteit van de urinezuurverlagende behandeling op de vermindering van tophi in directe relatie staat tot de daling van het serumurinezuur (Pérez-Ruiz, 2002b).
De streefwaarde dient beneden het verzadigingsniveau van 0,36 mmol/l te blijven. Initieel kan worden overwogen om een lagere streefwaarde van < 0,30 mmol/l te hanteren om tophi of andere urinezuurdepots sneller te laten verdwijnen (Khanna; Pérez-Ruiz et al., 2011).

Het is van belang dat patiënten goed worden voorgelicht over de behandeling wegens de kans op paradoxale jichtaanvallen tijdens de start van de behandeling en de chronische aard van de behandeling (patient concordance).
De dosering van de urinezuurverlager wordt voorzichtig opgebouwd om bijwerkingen (bijv. huidreacties, paradoxale jichtaanvallen) te verminderen en getitreerd op basis van SU-waarden (elke twee tot vijf weken) onder profylaxe met een anti-inflammatoir middel (Khanna et al., 2012). Na instelling van de onderhoudsdosering wordt periodieke controle van het SU elke 6 maanden aanbevolen om de therapietrouw van de patiënt te evalueren (Harrold et al., 2009).

In een publicatie Peréz-Ruiz et al., (2006) werd geconcludeerd dat patiënten die langdurig een goede controle hebben van SU <0,30 mmol/l een 'drug holiday' van enkele jaren kunnen krijgen op geleide van het SU. Op dit moment raadt de werkgroep een dergelijke 'drug holiday' niet aan omdat het mogelijk een negatieve invloed heeft op de patiënt compliance.

Bij de urinezuurverlagende behandeling van jicht heeft allopurinol de voorkeur boven febuxostat vanwege ervaring, toepasbaarheid bij nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73m^2) en kosteneffectiviteit (Stevenson et al., 2011). Er is nog geen advies van de Commissie Farmaceutische Hulp over de vergoeding van febuxostat gepubliceerd. Indien allopurinol niet gebruikt kan worden, kan gekozen worden tussen febuxostat en benzbromaron; keuzecriteria hierbij zijn de aanwezigheid van contra-indicaties en vergoeding door de zorgverzekeraar.

Indien allopurinol in de hoogst getolereerde dosering onvoldoende effectief is, kan worden overwogen om benzbromaron toe te voegen.

Allopurinol
Er wordt een startdosering van 100 mg per dag aanbevolen (Stamp et al., 2012; Khanna) vanwege vermindering van de kans op (1) vroegtijdige jichtaanvallen na de start van urinezuurverlagende behandeling (Becker, 2010) en (2) ernstige overgevoeligheidsreacties (Stamp, 2012). Voor patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73m^2) geldt een startdosering van 50 mg per dag. Vervolgens dient de dosering geleidelijk elke twee tot vijf weken te worden verhoogd totdat het serumuraat voldoende is verlaagd tot streefwaarden beneden de 0,30 tot 0,36 mmol/l afhankelijk van de ernst van de ziekte (Khanna, 2012; Jordan; Zhang). Hierbij kunnen doseringen >300 mg/dag nodig zijn, in dat geval wordt de dosering verdeeld over twee giften [Summary of Product Characterics Zyloric®]. De maximale dosering bedraagt 900 mg/dag. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient eveneens te worden gedoseerd op geleide van het effect (SU), waarbij in principe geen lagere maximum dosering wordt aanbevolen dan bij patiënten met een normale nierfunctie (Stamp et al., 2011).

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol komen voor in ca. 2% van de gevallen. Deze kunnen zeer ernstig zijn in de vorm van het allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) met een mortaliteit van 20 tot 25% (Arellano et al., 1993). De incidentie van AHS wordt geschat op 1:1000 en omvat het Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en systemische ziekte met symptomen van eosinofilie, vasculitis, rash en orgaanfalen (DRESS). Het gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica en/of aanwezigheid van een verminderde nierfunctie zijn in verband gebracht met AHS (Chao et al., 2009). AHS treedt op in de eerste maanden van allopurinol behandeling. Een recente patiënt-controle studie van AHS en allopurinol startdosering (Stamp, 2012) ondersteunt het advies om te starten met maximaal 100 mg allopurinol per dag en bij ernstige nierfunctiestoornis met eenmaal daags 50 mg. Een veelgebruikte risicomanagementstrategie, waarbij de allopurinol onderhoudsdosering wordt vastgesteld op basis van de creatinineklaring, is beoordeeld als niet evidencebased en wordt niet (meer) aanbevolen (Khanna).

Het optreden van AHS is sterk geassocieerd met aanwezigheid van het HLA–B*5801 allel (matched-control: OR=97, 95%BI=[25-381], p < 0.001; population-control: OR=79, 95%BI=[42-151], p < 0.001). Patiënten van Koreaanse afkomst (HLA–B*5801 allel frequentie 12%) en van Han-Chinese of Thaise afkomst (HLA–B*5801 allel frequentie 6 tot 8%) hebben een verhoogd risico op AHS (Somkrua et al., 2011).

Allopurinol remt het metabolisme van 6-mercaptopurine, azathioprine en didanosine (door remming van xanthine-oxidase) waardoor de toxische effecten hiervan worden versterkt. Bij gelijktijdig gebruik van allopurinol dient de dosering van deze middelen te worden verlaagd tot ¼ of 1/3 van de gebruikelijke dosering. Bij gelijktijdig gebruik van amoxicilline is er meer kans op huiduitslag. Hoge doses allopurinol (vanaf 600 mg) kunnen door remming van het levermetabolisme de plasmaspiegels van theofylline verhogen. De werking van orale anticoagulantia kan worden versterkt door remming van de omzetting in de lever. Allopurinol kan de plasmaspiegel van ciclosporine verhogen (toegenomen toxiciteit).

Febuxostat
Febuxostat is een niet-purine, selectieve xanthine-oxidaseremmer. Het remt zowel de geoxideerde als de gereduceerde vormen van het enzym xanthine–oxidase. Hierdoor wordt de afbraak van hypoxanthine en xanthine tot urinezuur geremd en daalt de urinezuurconcentratie van het bloed geleidelijk, worden tophi kleiner en wordt vorming van uraatstenen voorkomen. De urinezuurconcentratie is na twee tot vier weken verlaagd tot een normale waarde. Het kan echter maanden duren tot de frequentie van acute aanvallen afneemt.

De dosering bedraagt 80 mg eenmaal per dag. Indien de SU-waarde na twee tot vijf weken >0,36 mmol/l is, kan worden overwogen om de dosis te verhogen tot 120 mg eenmaal per dag. Bij starten wordt profylactische behandeling tegen jichtaanvallen, bij voorkeur gedurende zes maanden en met colchicine, aanbevolen.

Bij febuxostat kunnen net als bij allopurinol huiduitslag en leverfunctieafwijkingen optreden. De ernstige overgevoeligheidsreacties en huidreacties treden veelal op tijdens de eerste

maand van de behandeling; in sommige gevallen waren de patiënten al overgevoelig voor allopurinol. In een klein observationeel onderzoek met 13 patiënten met een ernstige bijwerking op allopurinol kon bij 12 van de 13 patiënten veilig worden behandeld met febuxostat (Chohan, 2011). Echter, bij één patiënt trad een cutane vasculitis op die waarschijnlijk veroorzaakt werd door febuxostat. Vanwege het gebrek aan voldoende data wordt bij de omzetting van allopurinol naar febuxostat voorzichtigheid, langzame dosistitratie en adequate monitoring aanbevolen bij patiënten met een allopurinol intolerantie.

Febuxostat remt het metabolisme van azathioprine en mercaptopurine (door remming van xanthine-oxidase) waardoor de toxische effecten van deze stoffen worden versterkt; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Sterke remming van xanthine-oxidase kan door remming van het levermetabolisme de plasmaspiegel van theofylline verhogen; voorzichtigheid en monitoring van de theofyllinewaarden wordt geadviseerd. Sterke UGT–inductoren (bijv. rifampicine) kunnen het metabolisme van febuxostat versnellen. Daarom wordt aanbevolen om bij gelijktijdig gebruik de eerste één tot twee weken de urinezuurspiegel te monitoren.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van febuxostat bij patiënten met verminderde nierfunctie. In een onderzoek werd febuxostat 80 mg eenmaal daags toegediend gedurende zeven dagen aan personen met een normale nierfunctie (n = 11, ClCr >80 ml/min/1,73 m), milde nierfunctiestoornis (n = 6, ClCr 50-80 mL/min/1,73 m_2), matige nierfunctiestoornis (n = 7, ClCr 30-49 ml/min/1,73m_2) en ernstige nierfunctiestoornis (n = 7, ClCr 10-29 ml/min/1,73m_2); (Mayer et al., 2005). Hieruit volgde dat er een relatie bestond tussen de blootstelling aan febuxostat en zijn actieve metabolieten en de creatinineklaring, maar dat er geen verschil werd gezien in de relatieve verlaging van SU. Geconcludeerd werd dat febuxostat 80 mg eenmaal daags in deze groepen patiënten veilig lijkt en dat er geen dosisaanpassing noodzakelijk is.
Bij milde tot matige leverfunctiestoornissen lijkt febuxostat 80 mg veilig gegeven te kunnen worden (Khosravan et al., 2006). Over gebruik van febuxostat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is geen informatie beschikbaar.
Een leverfunctietest wordt aanbevolen voorafgaand aan het begin van de therapie met febuxostat en daarna periodiek aan de hand van het klinisch oordeel. Aangezien geen ervaring is opgedaan bij maligne aandoeningen, het syndroom van Lesch-Nyhan en ontvangers van een orgaantransplantatie wordt het gebruik van febuxostat bij deze patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen <18 jaar is niet vastgesteld.

Benzbromaron
De geregistreerde indicatie van benzbromaron luidt: behandeling van jicht alleen bij patiënten die allergisch zijn voor allopurinol of bij een contra-indicatie voor allopurinol.

De startdosering bedraagt 100 mg per dag; de onderhoudsdosering 50 tot 200 mg per dag, maximaal 300 mg. Tijdens een onderhoudsbehandeling van lange duur kan men de toediening gedurende twee tot drie weken onderbreken.

Benzbromaron verhoogt de uitscheiding van urinezuur via de nieren door remming van de terugresorptie van uraten in de niertubuli. Om de kans op urolithiasis (9 tot 11%) te verkleinen dient benzbromaron niet te worden voorgeschreven aan patiënten met hyperuraturie (>4,2 mmol/24uur) (Pérez-Ruiz et al., 2010). Eventueel kan de urinezuuruitscheiding eerst worden verlaagd met allopurinol, waarna benzbromaron wordt toegevoegd. Andere voorzorgsmaatregelen om urolithiasis te voorkomen zijn voldoende vochtinname en eventueel alkaliseren van de urine met bijvoorbeeld kaliumcitraat of natriumbicarbonaat.

Benzbromaron is minder effectief bij nierfunctiestoornissen, hierdoor kan een hogere dosering nodig zijn. Gebruik van benzbromaron is minder effectief bij een eGFR van kleiner dan 20 á 30 ml/min/1,73m_2 omdat het minder op de plaats van werking in de niertubuli aankomt.

Benzbromaron kent enkele interacties - het remt onder andere cytochroom P450 2C9 in sterke mate - waardoor de werking van coumarines wordt versterkt. Gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen dient te worden vermeden. De uricosurische werking wordt ten dele geremd door salicylaten en thiazidediuretica. Gelijktijdige toediening van pyrazinamide vermindert het uricosurisch effect van benzbromaron en vergroot het risico op hepatotoxiciteit.

In verband met het eventueel optreden van (ernstige) leverbeschadiging dient voor begin van de behandeling en gedurende ten minste de eerste zes maanden de leverfunctie gecontroleerd te worden. De behandeling dient te worden gestaakt bij verhoogde (>ULN) leverenzymactiviteit. Bij braken, misselijkheid, abdominale pijn, asthenie en geelzucht dienen patiënten contact op te nemen met de arts. Voor het begin van de behandeling dient een urinezuur bepaling in 24-uurs urine te worden uitgevoerd waarbij de totale hoeveelheid urinezuur ≤ 4,2 mmol/24 uur moet zijn. Bij overschrijden van deze waarde bestaat er een verhoogde kans op uraat urolithiasis; aanvullende maatregelen dienen dan te worden overwogen (bijv. natriumbicarbonaat 4dd 1000 mg).

Uricase analoga
De werkzame stof pegloticase is een covalent conjugaat van het enzym uricase - geproduceerd door een genetisch gemodificeerde stam van Escherichia coli - en monomethoxypoly (ethyleenglycol). Pegloticase is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, invaliderende, chronische, tofeuze jicht bij volwassen patiënten die tevens erosieve gewrichtsproblemen hebben en bij wie het niet gelukt is om het SU met xanthine-oxidaseremmers in de maximale medisch aangewezen dosis te normaliseren of voor wie deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn (Epar Krystexxa®, EMA 2013). De beslissing om de patiënt met pegloticase te behandelen dient op een voortdurende beoordeling van de baten en risico’s voor de individuele patiënt te zijn gebaseerd.

Rasburicase is niet geregistreerd voor de behandeling van jicht. Er is nauwelijks ervaring met herhaalde toediening vaker dan vijf keer in vijf dagen. Er zijn enkele case reports / case series gepubliceerd waarin behandeling met rasburicase effectief is gebleken bij ernstige tofeuze jicht die niet op andere manieren kan worden behandeld (Richette et al., 2007). Op basis van bewijskracht gaat bij uricase-behandeling de voorkeur uit naar pegloticase.

Losartan en calciumanagonisten, vitamine C (ascorbinezuur)
Beperkte evidence suggereert dat losartan en calciumantagonisten de serumurinezuur concentratie en jichtaanvalfrequentie kunnen verlagen. Om die reden kan losartan of een calciumantagonist worden overwogen als middel van eerste keuze voor behandeling van hypertensie bij jichtpatiënten als de streefwaarde van serumurinezuur (<0,36 mmol/l) niet wordt bereikt met orale urinezuurverlagende therapie. Hierbij dient aandacht te zijn voor eventuele risico’s verbonden met het wisselen van antihypertensivum. Het eventueel staken van een diureticum bij hartfalers met moeilijk behandelbare jicht moet altijd in overleg met het hartfalenteam plaatsvinden. Strikte controle is dan onontbeerlijk. Betrouwbare gegevens over een eventuele verlaging van de jichtaanvalfrequentie door vitamine C ontbreken; vitamine C lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de urinezuurconcentratie. Om die reden kan vitamine C niet worden aanbevolen ter preventie van jichtaanvallen.

Samenvatting farmacologische behandelstrategie
I. Diagnose

II. Algemene aanbevelingen
- evaluatie ernst van de ziekte
- secundaire oorzaken hyperurikemie
- patiëntvoorlichting, leefstijl/dieet

III. Indicatie voor urinezuurverlagende behandeling
- jichtaanvalsfrequentie vanaf 2x per jaar
- tofeuze jicht
- uraat urolithiasis in de voorgeschiedenis

IV. Behandeling op SU-waarde
- in ieder geval SU <0,36 mmol/l
- ernstige jicht SU <0,30 mmol/l (bijv. tofeuze jicht, immobiliserende jicht)
- keuze geneesmiddel:
  1. allopurinol
  2a. benzbromaron (evt. in combinatie met allopurinol bij onvoldoende effectiviteit in de maximaal getolereerde dosering van allopurinol)
  2b. febuxostat (indien contra-indicatie benzbromaron)

2c. probenecide
3. pegloticase

Geef bij start van de behandeling anti-inflammatoire profylaxe gedurende minimaal 6 maanden.

V. Treat to target <-> increase dosage

VI. Langetermijn management

Deelvraag 4: Nierfunctie vervangende therapie
Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met ESRD die behandeld worden met dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) de frequentie van de jichtaanvallen afneemt. Echter de bewijskracht van deze studies is zeer laag. Er zijn geen studies bekend waarin patiënten met jicht maar zonder nierfalen zijn behandeld met dialyse. Er zijn derhalve onvoldoende aanwijzingen dat het starten van dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) een effectieve en veilige behandeling is voor jicht. Dialyse kan niet als reguliere behandeloptie worden aanbevolen; het is een theoretische optie die in uitzonderlijke gevallen (bij patiënten met zeer ernstige [tofeuze] jicht die niet reageren op farmacologische interventies) kan worden toegepast, rekening houdend met het risico op complicaties.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:
- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:
- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	nee
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële	geen

			bedrijf.		belangen firma.	
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, ‘wondermiddelen’);
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)

- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo’n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun ‘voorspelbare’ jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts

- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;

- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van	Matig

	elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje ‘Overwegingen’.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag	Database	Zoektermen	Aantal hits
Wat is de optimale behandelingsmodaliteit bij patiënten met recidiverende jicht?; Wat is de optimale behandelingsmodaliteit bij patiënten met topheuze jicht?	Medline (OVID) 2000-juni 2012 Engels, Nederlands Embase (Elsevier)	1 gout/ or arthritis, gouty/ or (gout* or toph* or podagra).ti,ab. 11662 2 Allopurinol/ or Benzbromarone/ or (allopurinol* or benzbromaron* or pegloticas* or febuxostat* or ult or (urate* adj3 lower*)).ti,ab. 8577 3 1 and 2 1407 4 meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy*).tw. or metaanaly*.tw. or (systematic* adj review$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. 116535 5 exp Cohort Studies/ or cohort stud*.ti,ab. or Comparative Study/ or comparative*.ti,ab. 2670706 6 (selection criteria or data extraction).ab. and "review"/ 15077 7 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized controlled trials/ or random allocation/ or double-blind method/ or single-blind method/ 554204 8 clinical trial.pt. or exp clinical trial/ or (clin$ adj6 trial$).ti,ab. or ((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) adj6 (blind$ or mask$)).ti,ab. or placebos/ or placebo$.ti,ab. or random$.ti,ab. or research design/ or exp evaluation studies/ or follow up studies/ or prospective studies/ or (control$ or prospectiv$ or volunteer$).ti,ab. 3854629 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 5336931 10 3 and 9 481 11 10 not (Comment/ or Editorial/ or Letter/) 471 12 limit 11 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (253), 242 uniek 'gout'/mj OR gout*:ab,ti OR toph*:ab,ti OR podagra:ab,ti OR (urate NEAR/2 crystal*):ab,ti AND ('allopurinol'/mj OR 'benzbromarone'/mj OR 'febuxostat'/mj OR 'pegloticase'/mj OR (urate* NEAR/3 lower*):ab,ti OR ult:ab,ti OR allopurinol:ti OR febuxostat:ti OR pegloticase:ti OR benzbromaron:ti) AND (SR of RCT) (english:la OR dutch:la) AND [2000-2012]/py 186, 82 uniek	324
Wat is de plaats van nierfunctie vervangende therapie bij preventie van	Medline (OVID) 1960-okt. 2012	1 *gout/ or *arthritis, gouty/ or (gout* or toph* or podagra).ti. (7586) 4 exp Dialysis/ (21520)	122

recidiverende jicht?	Engels, Nederlands Embase (Elsevier)	5 exp Renal Replacement Therapy/ (159514) 6 (hemodialysis or haemodialysis or dialysis or (renal adj3 replacement)).ti,ab. (110930) 7 4 or 5 or 6 (213853) 8 1 and 7 (90) 11 limit 8 to yr="1960 -Current" (90) 12 limit 11 to (dutch or english) (79) – 78 uniek Embase 'gout'/exp/mj OR gout*:ti OR toph*:ab,ti OR podagra:ab,ti OR (urate NEAR/2 crystal*):ab,ti AND ('dialysis'/exp/mj OR 'renal replacement therapy'/exp/mj OR hemodialysis:ab,ti OR haemodialysis:ab,ti OR dialysis:ab,ti OR (renal NEAR/3 replacement):ab,ti) AND [embase]/lim 59 referenties, 44 uniek	

Autorisatie datum: 03-02-2014

© 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010_b (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010_a (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Cardiovasculair risicomanagement bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie

Uitgangsvraag

Wat is het optimale cardiovasculair risicomanagement bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie? Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Zijn jicht en hyperurikemie onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten? In hoeverre is de kans op een cardiovasculaire aandoening verhoogd bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie?
2. Kan urinezuurverlagende therapie bij jicht of asymptomatische hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verminderen?

Aanbeveling

Beschouw zowel hyperurikemie als jicht als risicofactor voor hart- en vaatziekten onafhankelijk van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren.

Breng bij patiënten met jicht de traditionele cardiovasculaire risicofactoren in kaart.

Overweeg behandeling met allopurinol bij een patiënt met jicht met minder dan twee aanvallen per jaar en ontbrekende tophi en met een hoog risico op hart- en vaatziekten op basis van traditionele risicofactoren.

Inleiding

In de klinische praktijk wordt een duidelijke associatie gezien tussen hyperurikemie, jicht en traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals hypertensie, dyslipidemie, obesitas en diabetes mellitus. Daarbij lijken patiënten met jicht een verhoogd risico te hebben op hart- en vaatziekten. Hoe hoog dit risico daadwerkelijk is, is onvoldoende bekend. Onduidelijk is ook of het hebben van jicht of asymptomatische hyperurikemie een onafhankelijke risicofactor is, dat wil zeggen los van het risico veroorzaakt door associatie met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Tenslotte is een belangrijke vraag of urinezuurverlagende therapie het risico op hart- en vaatziekten verlaagt. Beantwoording van deze vragen kan mogelijk bijdragen aan het terugdringen van cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie. Daarnaast werd er in de patiënteninterviews (zie tabblad 'Verantwoording' onder kopje 'inbreng patientenperspectief') aangegeven dat er behoefte bestaat aan een betere voorlichting over cardiovasculaire risicofactoren bij jicht en aan meer aandacht voor primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten.

De werkgroep benoemde de volgende uitkomstmaten als kritisch: dodelijke en niet-dodelijke cardiovasculaire gebeurtenissen (hartfalen [CHF], coronarialijden [CHD], cerebro-vasculair accident [CVA], transient ischemic attack [TIA], myocardinfarct [HI], nierinsufficiëntie [NI], perifeer vaatlijden). Daarnaast werd bij de tweede deelvraag totale mortaliteit als belangrijke uitkomstmaat benoemd.

Conclusies

Zijn jicht en hyperurikemie onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten? In hoeverre is de kans op een cardiovasculaire aandoening verhoogd bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie?

Hoog	Hyperurikemie is geassocieerd met een verhoging van het risico op cardiale mortaliteit bij vrouwen. De kans op een cardiaal event met dodelijke afloop is bij vrouwen met hyperurikemie naar schatting 80% hoger dan bij personen met een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel maar zonder hyperurikemie. Hyperurikemie is niet geassocieerd met een statistisch significante toename in het risico op cardiale mortaliteit bij mannen. Hyperurikemie is niet geassocieerd met een statistisch significante toename in het risico op hartziekten (fataal plus niet-fataal) bij mannen of vrouwen. Bronnen *(A-1: Kim et al., 2010)*

Hoog	Hyperurikemie is geassocieerd met een verhoging van het risico op een beroerte, bij zowel mannen als vrouwen. De kans op een beroerte en mortaliteit als gevolg van een beroerte is bij personen met hyperurikemie naar schatting 30-50% hoger dan bij personen met een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel maar zonder hyperurikemie. Bronnen *(A-1: Kim et al., 2009)*

Hoog	Jicht is geassocieerd met een verhoging van het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij mannen. Onduidelijk is in hoeverre jicht is geassocieerd met een verhoging van het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij vrouwen. De kans op een cardiaal of cardiovasculair event met dodelijke afloop is bij mannelijke patiënten met jicht naar schatting 40% hoger dan bij personen met een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel maar zonder jicht. Bronnen *(A-2: Krishnan et al., 2008; Choi et al., 2007; B: Kuo et al., 2010; Cohen et al., 2008)*

Matig	Het is aannemelijk dat hyperurikemie en jicht risicofactoren zijn voor cardiovasculaire ziekten, onafhankelijk van de traditionele risicofactoren.

	Bronnen *(A-2: Krishnan et al., 2008; B: Kuo et al., 2010)*

Matig	Het is aannemelijk dat jicht een sterkere risicofactor voor cardiovasculaire ziekten is dan hyperurikemie. De combinatie van jicht en hyperurikemie lijkt het hoogste cardiovasculair risico met zich mee te brengen. Bronnen *(A-2: Krishnan et al., 2008)*

Kan urinezuurverlagende therapie bij jicht of asymptomatische hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verminderen?

ZEER LAAG	Allopurinol verlaagt mogelijk het risico op hart- en vaatziekten en totale mortaliteit bij patiënten met hyperurikemie. Onduidelijk is of allopurinol het risico op hart- en vaatziekten en totale mortaliteit verlaagt bij patiënten met jicht. Onduidelijk is of de effecten van allopurinol het gevolg zijn van de urinezuurverlagende werking of een andere biologische activiteit van allopurinol. Bronnen *(Wei et al., 2010; Luk et al., 2009)*

Samenvatting literatuur

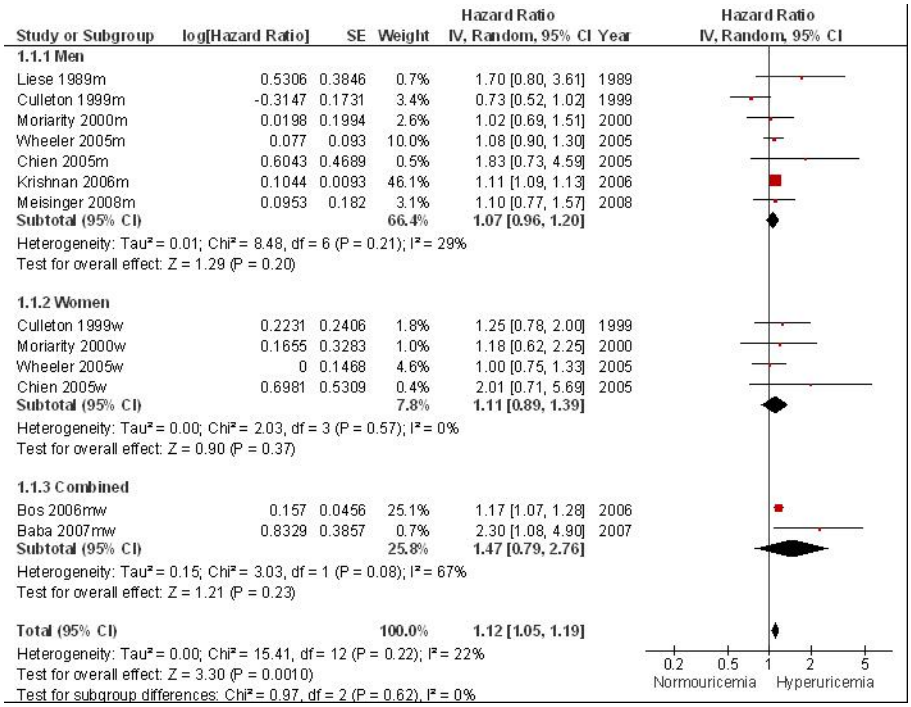
Zijn jicht en hyperurikemie onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten? In hoeverre is de kans op een cardiovasculaire aandoening verhoogd bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie?

De twee geïncludeerde systematische reviews analyseren uitsluitend de associaties van hyperurikemie met hart- en vaatziekten (Kim 2010 en 2009) en zijn aangevuld met één extra studie (Kuo). Een viertal van de geïncludeerde cohortstudies onderzoekt de associatie van jicht met hart- en vaatziekten (Kuo; Krishnan et al., 2012; Choi et al., 2007; Cohen et al, 2008). In twee van de laatstgenoemde studies worden de associaties van zowel hyperurikemie als jicht met hart- en vaatziekten geanalyseerd (Kuo; Krishnan).

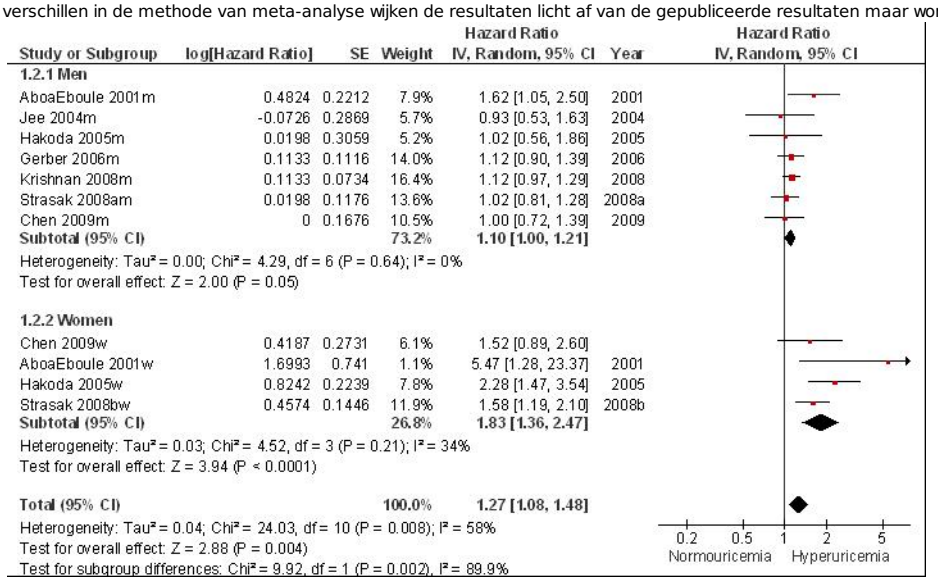
Hyperurikemie als risicofactor

De meest recente systematische review van Kim (2010) gebruikt de incidentie van hartziekten (fataal plus niet-fataal) en cardiale mortaliteit als uitkomstmaat. De inclusiecriteria en belangrijkste karakteristieken van de zesentwintig geïncludeerde studies zijn te vinden in de evidence-tabel (zie bijlage 4). In vrijwel alle gevallen gaat het om prospectieve cohortstudies met volwassen mannen en vrouwen vrij van hartziekten op baseline. De studiegrootte varieert tussen duizend en negentigduizend en de studieduur tussen vijf en vijfentwintig jaar. De definitie van hyperurikemie varieert enigszins per studie met lagere cut-off waardes voor vrouwen dan mannen (zie evidence-tabel). Een meta-analyse werd mogelijk na exclusie van de studies waarin slechts beperkt werd gecorrigeerd voor traditionele HVZ risicofactoren. De resterende zeventien studies gebruikt in de meta-analyse hadden allen een maximale score op de Newcastle-Ottawa schaal (Wells et al., 2012) voor studiekwaliteit. De meta-analyses geven bij hyperurikemie een gering maar statistisch significant verhoogd risico te zien op hartziekten (multivariaat gecorrigeerd relatief risico, multivariaat RR; RR= 1,09; 95% BI= [1,03; 1,16]) en cardiale mortaliteit (Fig. 2; RR= 1,16 [1,01; 1,30]). Voor een onafhankelijk uitgevoerde meta-analyse, zie figuren 1 en 2. Door kleine verschillen in de gebruikte methodiek wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde meta-analyse: risico op incidente hartziekte RR= 1,12 [1,05; 1,19] en risico op cardiale mortaliteit RR= 1,27 [1,08; 1,48]. Gemiddeld nam bij een stijging van serumurinezuur met 1mg/dl (59 µmol/l) het risico op mortaliteit door hartziekte toe met 12% (gebaseerd op vier studies; multivariaat RR=1,12 (95%BI= 1,05; 1,19]; Kim, 2010). Bij subgroepanalyses werd voor hyperurikemie bij mannen geen statistisch significant verhoogd risico op hartziekten of op cardiale mortaliteit waargenomen (respectievelijk, multivariaat RR= 1,04 [0,90; 1,17] en 1,09 [0,98; 1,19]) maar, voor cardiale mortaliteit, wel bij vrouwen (respectievelijk, multivariaat RR= 1,07 [0,82; 1,32] en 1,67 [1,30; 2,04]). In een multivariate meta-regressieanalyse was vrouwelijk geslacht geassocieerd met een verhoogd risico op cardiale mortaliteit bij hyperurikemie (p<0,001).

Figuur 7.1 Meta-analyse van de associatie tussen hyperurikemie en het risico op hartziekten(hazard ratio; random effects model). Door kleine verschillen in de methode van meta-analyse wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde resultaten maar wordt dezelfde conclusie bereikt (vergelijk met Kim, 2010).



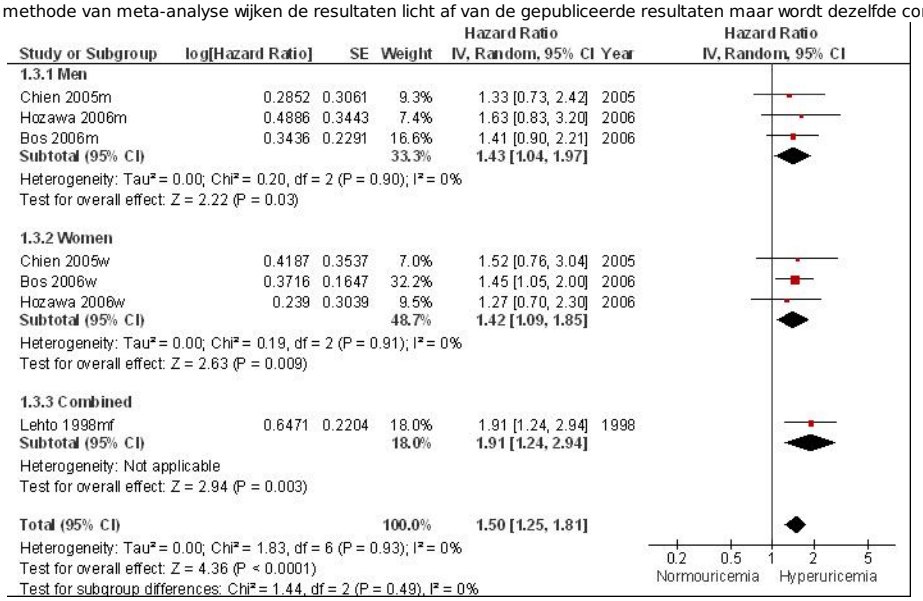
Figuur 7.2 **Meta-analyse van de associatie tussen hyperurikemie en het risico op cardiale mortaliteit**(hazard ratio; random effects model). Door kleine verschillen in de methode van meta-analyse wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde resultaten maar wordt dezelfde conclusie bereikt (vergelijk met Kim, 2010).



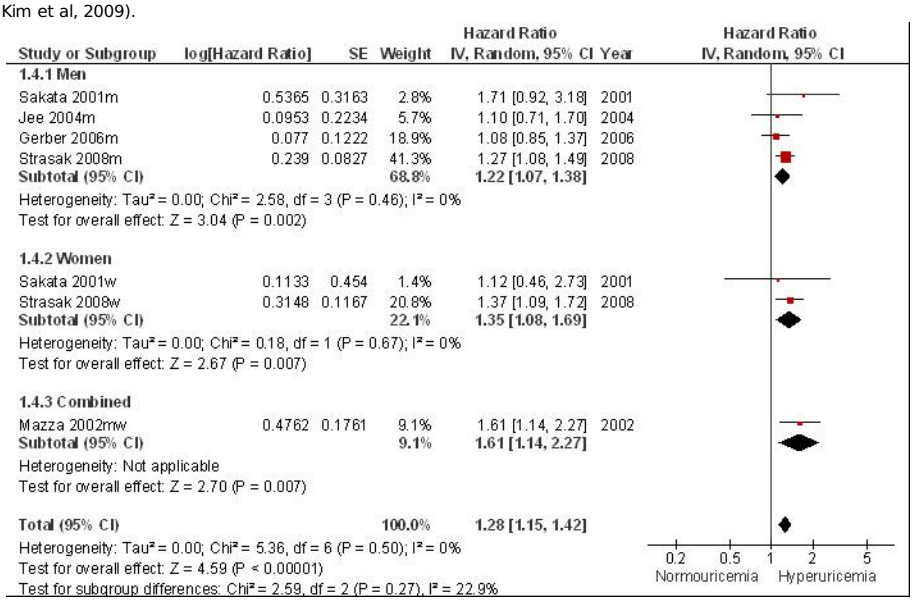
De tweede systematische review van Kim (2009) bestudeert de relatie tussen hyperurikemie en beroerte en includeert zestien prospectieve cohortstudies met volwassenen die niet eerder een beroerte hadden gehad (zie evidence-tabel). Meta-analyses van de tien studies waarin sprake was van afdoende correctie voor traditionele risicofactoren laat een aanzienlijk en statistisch significant verhoogd risico zien op (fatale plus niet-fatale) beroerte (multivariaat RR= 1,47 [1,19; 1,76]) en mortaliteit als gevolg van beroerte (multivariaat RR= 1,26 [1,12; 1,39]). Voor een onafhankelijk uitgevoerde meta-analyse, zie figuren 3 en 4. Door kleine verschillen in de gebruikte methodiek wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde meta-analyse: risico op beroerte (fataal plus niet-fataal) RR= 1,50 [1,25; 1,81] en risico op mortaliteit als gevolg van beroerte RR= 1,28 [1,15; 1,42]. Bij subgroepanalyses worden geen grote verschillen waargenomen tussen mannen en vrouwen in het relatief risico bij hyperurikemie op beroerte (respectievelijk multivariaat RR= 1,42 [0,94; 1,90] en 1,42 [1,03; 1,80]; Kim, 2009) of mortaliteit door beroerte (respectievelijk multivariaat RR= 1,20 [1,05; 1,35] en 1,35 [1,04; 1,66]; Kim, 2009).

Bovenstaande systematische reviews dekken de periode 1980 tot juli 2008 en de literatuurselectie is uitgebreid met één studie (Kuo) gepubliceerd na juli 2008. Door het verschil in gebruikte uitkomstmaten kan deze studie niet worden toegevoegd aan de meta-analyses. De prospectieve cohortstudie uit Taiwan volgde ruim 67.000 deelnemers (mannen en vrouwen) aan een gezondheidsscreening programma gedurende 4,7 jaar en bestudeerde relaties tussen hyperurikemie en cardiovasculaire mortaliteit, kanker mortaliteit en totale mortaliteit. Na correctie voor een aantal cardiovasculaire risicofactoren was hyperurikemie niet geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 1,08 [0,78; 1,51]). In een subgroepanalyse waarbij personen met verminderde nierfunctie (eGFR≤ 60ml/min/1.73m2) werden uitgesloten was er wel sprake van een significante associatie van hyperurikemie met een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 1.98 [1.03-3.82]). Er werden geen statistisch significante associaties waargenomen tussen hyperurikemie en totale mortaliteit of mortaliteit als gevolg van kanker. Bij de beoordeling van deze studie is van belang dat in de multivariate analyses niet is gecorrigeerd voor belangrijke cardiovasculaire risicofactoren zoals roken en alcoholconsumptie. De resultaten van Kuo (Kuo) geven dan ook geen aanleiding tot het heroverwegen van de resultaten van de eerdergenoemde systematische reviews (Kim, 2009 en 2010).

Figuur 7.3 **Meta-analyse van de associatie tussen hyperurikemie en het risico op beroerte**(hazard ratio; random effects model). Door kleine verschillen in de methode van meta-analyse wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde resultaten maar wordt dezelfde conclusie bereikt (vergelijk met Kim,2009).



Figuur 7.4 **Meta-analyse van de associatie tussen hyperurikemie en het risico op mortaliteit als gevolg van een beroerte**(hazard ratio; random effects model). Door kleine verschillen in de methode van meta-analyse wijken de resultaten licht af van de gepubliceerde resultaten maar wordt dezelfde conclusie bereikt (vergelijk met Kim et al, 2009).



Jicht als risicofactor
Een viertal van de geïncludeerde cohortstudies onderzoekt de associatie van jicht met hart- en vaatziekten (Kuo; Krishnan; Choi; Cohen et al., 2008).

In de eerder genoemde prospectieve cohortstudie van Kuo wordt na correctie voor een aantal cardiovasculaire risicofactoren (maar niet alle, zie opmerking eerder in de tekst) een aanzienlijk en statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit waargenomen bij patiënten met jicht in vergelijking met personen met een normale serumurinezuur concentratie (multivariaat RR= 1.97 [1.08-3.59]). Een vergelijkbare associatie wordt gevonden tussen jicht en totale mortaliteit (multivariaat RR= 1.46 [1.12-1.91]). In deze studie werd de diagnose jicht (1311 patiënten, 2,1% van de studiepopulatie) gesteld op grond van kristalbewijs (26% jichtpatiënten), tenminste één ziekenhuisbezoek in verband met jicht (51%) of op grond van zelfrapportage (23%). Ook na exclusie van patiënten met zelfgerapporteerde jicht was jicht geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 1.86 [1.01-3.44]). In een tweede subgroepanalyse waarbij personen met verminderde nierfunctie werden uitgesloten was er eveneens sprake van een statistisch significante associatie van jicht met een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 3.13 [2.13-61]).
In de prospectieve cohortstudie van Krishnan (uitsluitend mannen) met een aanzienlijk langere follow-up (17 jaar versus minder dan vijf jaar in Kuo) wordt na adequate correctie voor cardiovasculaire risicofactoren eveneens een statistisch significant verhoogd risico op cardiale mortaliteit waargenomen bij patiënten met jicht in vergelijking met patiënten zonder jicht (multivariaat RR= 1,35 [1,06; 1,72]). De associatie van jicht met cardiovasculaire mortaliteit is statistisch net niet significant (multivariaat RR= 1,21 [0,99; 1,49]). De diagnose jicht is hierbij gebaseerd op zelfgerapporteerde doktersdiagnose ‘jicht’ in combinatie met gedocumenteerde hyperurikemie.

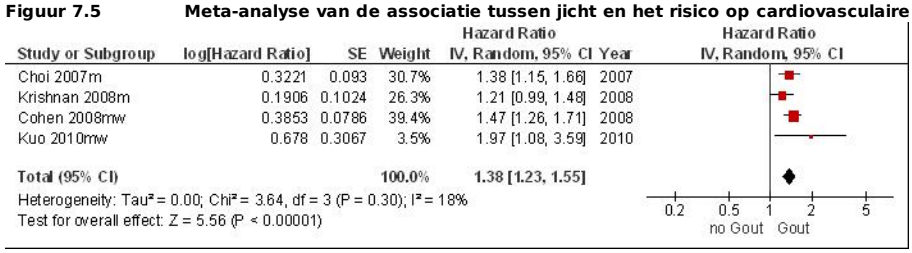
In de tweede prospectieve cohortstudie (Choi et al., 2007) bij mannen en met een lange follow-up (12 jaar) wordt na adequate correctie voor cardiovasculaire risicofactoren een statistisch significante associatie van jicht waargenomen met een verhoogd risico op zowel cardiale mortaliteit (multivariaat RR= 1,55 [1,24; 1,93]), cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 1,38 [1,15; 1,66]) als totale mortaliteit (multivariaat RR= 1,28 [1,15; 1,41]). De diagnose jicht werd hierbij gebaseerd op de zelfgerapporteerde doktersdiagnose ‘jicht’ op baseline. Bovenstaande analyse betrof personen vrij van hartziekten op baseline maar vergelijkbare resultaten werden bereikt in een aparte analyse van personen met een geschiedenis van hartziekten. Ook bleek dat een eerste diagnose jicht tijdens de studie (incidentie van jicht) was geassocieerd met een statistisch significant verhoogd

risico op het krijgen van een hartinfarct (multivariaat RR= 1,59 [1,04; 2,41]).

Tot slot wordt in de retrospectieve cohortstudie van Cohen de associatie onderzocht tussen het optreden van een jichtaanval tijdens follow-up (variërend van twee tot zeven jaar) en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten (mannen en vrouwen) met eindstadium nierziekte (ESRD). In alle gevallen betrof het ESRD-patiënten bij de Noord-Amerikaanse zorgverzekeraar Medicare die startten met dialyse. De diagnose jicht werd gebaseerd op verzekeringsclaims geregistreerd in de database van Medicare. In deze studie is onduidelijk of er adequate correctie plaatsvindt voor traditionele hart- en vaatziekte risicofactoren. Het optreden van een jichtaanval tijdens follow-up was geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit (respectievelijk, RR= 1,47 [1,26; 1,59] en 1,49 [1,43; 1,55]).

Bovenstaande studies laten grote verschillen zien in onderzoekskenmerken: verschillen tussen de studiepopulaties (cardiovasculair risico, comorbiditeiten); verschillen in lengte van de follow-up, in de definitie van hyperurikemie en in de diagnose van jicht. Als ondanks deze grote klinische heterogeniteit een meta-analyse wordt uitgevoerd (Fig. 7.5) verhoogt jicht het risico op cardiovasculaire mortaliteit met naar schatting 38% (pooled RR= 1,38 [1,23; 1,56]). Bij exclusie van de retrospectieve cohortstudie (Cohen et al., 2008) met lage studiekwaliteit is het geschatte relatief risico: pooled RR= 1.34 [1.13, 1.57]. Belangrijk om te vermelden is dat de diagnose jicht vrijwel nooit is gebaseerd op kristalbewijs en dat resultaten voor vrouwen grotendeels ontbreken. In twee studies worden ook vrouwen gevolgd maar worden alleen gecombineerde resultaten (Kuo) gerapporteerd of is onduidelijk of er voldoende is gecorrigeerd voor potentiële confounders (Cohen).

Figuur 7.5 **Meta-analyse van de associatie tussen jicht en het risico op cardiovasculaire mortaliteit** (hazard ratio; random effects model).



Jicht en hyperurikemie als onafhankelijke risicofactoren
In twee van de eerdergenoemde studies worden de associaties van zowel hyperurikemie als jicht met hart- en vaatziekten geanalyseerd (Kuo; Krishnan). In beide studies zijn de associaties van jicht met het risico op hart- en vaatziekten sterker dan de associaties van hyperurikemie met het risico op hart- en vaatziekten.

In de studie van Kuo is jicht geassocieerd met een aanzienlijk verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (multivariaat RR= 1.97 [1.08-3.59]) terwijl hyperurikemie niet associeert met een verhoogd risico (multivariaat RR= 1.08 [0.78-1.51]). Een vergelijkbaar beeld, met een veel sterkere associatie voor jicht dan hyperurikemie , ontstaat wanneer de analyse wordt beperkt tot personen met een normale nierfunctie (respectievelijk multivariaat RR= 3.13 [2.13-4.61] en 1.98 [1.03-3.82]). Hetzelfde geldt tenslotte voor de associaties van jicht en hyperurikemie met het risico op totale mortaliteit (respectievelijk multivariaat RR= 1,46 [1,12; 1,91] en 1,07 [0,94; 1,22]).

In de studie van Krishnan wordt in een sensitiviteitsanalyse een onderscheid gemaakt tussen personen met zelfgerapporteerde jicht maar zonder hyperurikemie en personen met zelfgerapporteerde jicht én hyperurikemie. Ten opzichte van personen zonder jicht en hyperurikemie blijkt dat het risico op cardiovasculaire mortaliteit toeneemt in de volgorde: hyperurikemie (multivariaat RR= 1.11 [0.98-1.27]), jicht (multivariaat RR= 1.19 [0.88-1.60]) en jicht én hyperurikemie (multivariaat RR= 1.30 [1.04-1.61]); alleen het laatstgenoemde relatief risico is statistisch significant. Een vergelijkbaar beeld ontstaat bij analyse van het risico op cardiale mortaliteit (respectievelijk multivariaat RR= 1.09 [0.93-1.29], 1.25 [0.88-1.78] en 1.43 [1.11-1.85]).

Bovenstaande resultaten suggereren dat hyperurikemie en jicht cardiovasculaire risicofactoren zijn, onafhankelijk van de traditionele risicofactoren, waarbij de combinatie van jicht en hyperurikemie het hoogste cardiovasculair risico met zich mee lijkt te brengen. Opnieuw geldt dat de diagnose jicht vrijwel nooit is gebaseerd op kristalbewijs en dat resultaten voor vrouwen grotendeels ontbreken. In de studie van Kuo worden weliswaar ook vrouwen gevolgd maar alleen gecombineerde resultaten gepresenteerd.

In hoeverre is de kans op een cardiovasculaire aandoening verhoogd bij patiënten met jicht?
Jicht is in twee studies (Krishnan et al., 2008; Choi et al., 2007) geassocieerd met een verhoging van cardiale mortaliteit van respectievelijk 35% (95% BI, 6-72) en 55% (95% BI, 24-93%). In een meta-analyse van vier studies blijkt jicht het risico op cardiovasculaire mortaliteit te verhogen met gemiddeld 38% (95% BI, 23-56%; zie Fig. 5). Gegevens specifiek voor vrouwen ontbreken. De kans op een cardiaal of cardiovasculair event met dodelijke afloop lijkt daarmee bij mannelijke patiënten met jicht ongeveer 40% hoger te zijn dan bij personen met een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel maar zonder jicht. Onduidelijk is of er bij vrouwen met jicht sprake is van een vergelijkbare verhoging in cardiovasculaire mortaliteit. Op grond van de sterkere associatie bij vrouwen dan bij mannen tussen hyperurikemie en het risico op mortaliteit door hartziekte (Fig. 7.2) of een beroerte (Fig. 7.4) is het aannemelijk dat jicht ook bij vrouwen de kans op een cardiaal of cardiovasculair event met dodelijke afloop met (tenminste) 40% verhoogt.

Bewijskracht
Voor de associaties tussen hyperurikemie en het risico op hart- en vaatziekten berust de bewijskracht op systematische reviews met meerdere onafhankelijke studies van hoge kwaliteit (EBRO-methode; A-1) en is derhalve de bewijskracht van de conclusies hoog (niveau-1). Voor de associaties tussen jicht en het risico op hart- en vaatziekten berust de bewijskracht op een viertal studies waaronder twee studies van hoge kwaliteit (A-2; zie tabel quality assessment) en is de bewijskracht eveneens hoog (niveau-1). Voor de vraag of de associatie van jicht met het risico op hart- en vaatziekten onafhankelijk is van hyperurikemie is de bewijskracht matig (niveau-2) omdat de bewijskracht berust op twee studies waarvan slechts één van hoge kwaliteit (A-2).

Kan urinezuurverlagende therapie bij jicht of asymptomatische hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verminderen?
Bij deze interventievraag leverde de zoekactie twee relevante cohortstudies op (Wei et al., 2011; Luk et al., 2009); er werden geen geschikte RCT's of systematische reviews gevonden.

De meest recente cohortstudie (Wei) maakt gebruik van een database waarin alle medische data worden verzameld van de volledige bevolking van Tayside, Schotland. De studie includeerde alle patiënten ouder dan 59 jaar waarbij een serumurinezuurmeting werd verricht in de periode 2000-2002 (voor meer details, zie evidence-tabel). Onder de 7.135 patiënten bevinden zich 1.093 (15%) patiënten die behandeld worden met urinezuurverlagende therapie, overwegend (95%) allopurinol. Aan het einde van de follow-up (minimum vijf jaar; mediaan 5,6 jaar) was er geen statistisch significant verschil in risico op hart- en vaatziekten (fataal plus niet-fataal) tussen allopurinol-gebruikers en patiënten die geen

urinezuurverlagende therapie volgden. Na correctie voor traditionele cardiovasculaire risicofactoren en medicijngebruik (colchicine, NSAIDs, diabetes en cardiovasculaire medicatie) was het relatief risico (gebruiker versus niet-gebruiker): multivariaat RR= 1,10 [0,95; 1,26]. Hyperurikemie kwam even vaak (55%) voor onder gebruikers als niet-gebruikers. Opvallend is dat minder dan 50% van de allopurinol-gebruikers hun target serumurinezuur concentratie (6 mg/dl; 357 µmol/l) bereikten. Bij vergelijking van allopurinol-gebruikers met niet-gebruikers die tevens een normale serumurinezuur concentratie hadden werd opnieuw geen statistisch significant verschil waargenomen in hart- en vaatziekte risico (multivariaat RR= 1,07 [0,89; 1,28]). Wel werden aanmerkelijke verschillen waargenomen binnen de allopurinol-gebruikersgroep afhankelijk van de intensiteit van de medicatie. Bij vergelijking van dagelijkse allopurinol doses van 100 mg (referentie), 200 mg en >300 mg bleek het hart- en vaatziekte risico significant lager bij gebruik van de hoogste dosis (respectievelijk multivariaat RR= 1,00 [referentie], 1,01 [0,70; 1,45] en 0,69 [0,50; 0,94]). Een vergelijkbaar beeld ontstaat bij analyse van het totale mortaliteitsrisico (respectievelijk multivariaat RR= 1,00 [referentie], 0,92 [0,70; 1,21] en 0,75 [0,59; 0,94]). Bij het beoordelen van de resultaten van deze studie is het belangrijk om te constateren dat de controlegroep (niet-gebruikers) slecht is gedefinieerd, onduidelijk is waarom bij deze groep de serumurinezuur concentratie werd bepaald en waarom bij hyperurikemie geen urinezuurverlagende therapie werd ingesteld. Omdat de frequentie van jicht niet wordt gespecificeerd en jichtpatiënten niet afzonderlijk worden geanalyseerd blijft ook onduidelijk in hoeverre urinezuurverlagende therapie het cardiovasculair risico kan verlagen bij jichtpatiënten.

De Noord-Amerikaanse cohortstudie van Luk maakt gebruik van een medische database voor US veteranen en selecteert personen met een hoge serumurinezuur concentratie (≥ 7 mg/dl; ≥ 416 µmol/l) in de periode 2000 tot 2007. Binnen deze groep worden alle nieuwe allopurinol gebruikers (n= 2.483; 83% met diagnose jicht) vergeleken met willekeurig gekozen niet-gebruikers (n= 7.441; 20% met diagnose jicht). Aan het einde van de follow-up (gemiddeld 2,4 jaar) was er, na correctie voor traditionele cardiovasculaire risicofactoren en medicatie, sprake van een statistisch significant verlaagd mortaliteitsrisico in de allopurinol-gebruikersgroep (multivariaat RR= 0,77 [0,65; 0,91]. Bij het beoordelen van de resultaten van deze studie is het belangrijk te constateren dat het gaat om personen met hoog cardiovasculair risico, met name in de allopurinol-groep (Charlson index: 1,2 versus 0,7 in de controlegroep). Alleen totale mortaliteit werd geanalyseerd, oorzaakspecifieke mortaliteitsdata waren niet beschikbaar.

Bewijskracht
Bij beoordeling van de studies volgens GRADE is de bewijskracht zeer laag voor effecten van urinezuurverlagende therapie (allopurinol) op hart- en vaatziekten (morbiditeit en mortaliteit; kritische uitkomstmaten) en totale mortaliteit (belangrijke uitkomstmaat). De bewijskracht van de twee cohortstudies (Wei; Luk) is met één punt verlaagd vanwege indirectheid (slecht gedefinieerde controlegroep in één studie, indirecte uitkomstmaat in de tweede studie; voor beoordeling van de studiekwaliteit, zie tabel quality assessment).

Zoeken en selecteren

Voor deelvraag 1 (prognostische vraag) is met relevante zoektermen gezocht in de database Medline naar systematische reviews en cohortstudies vanaf 2000 waarin associaties van jicht en hyperurikemie met cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit zijn geanalyseerd. Zoekstrategieën zijn weergegeven in de tabel in de bijlage. De literatuurzoekactie leverden 141 treffers op. Studies zijn geselecteerd met de volgende criteria: origineel vergelijkend onderzoek bij volwassenen; associaties tussen jicht of hyperurikemie en cardiovasculaire ziekten; met cardiovasculaire events (CHF, CHD, CVA, TIA, HI, NI, perifeer vaatlijden) als uitkomstmaat. Voor de associatie tussen hyperurikemie en cardiovasculaire events zijn twee recente systematische reviews van goede kwaliteit (Kim et al., 2010 en 2009; zie tabel Quality assessment of systematic reviews) als uitgangspunt genomen. Deze systematische reviews includeerden prospectieve cohortstudies met volwassenen zonder CVD op baseline; een studieomvang van tenminste vijftig patiënten en een studieduur van tenminste één jaar. De systematische reviews dekken de periode 1980 tot juli 2008 en de literatuurselectie is uitgebreid met één studie (Kuo et al., 2010) gepubliceerd na juli 2008.
Voor deelvraag 2 (interventievraag) is gezocht, zonder beperking op studiedesign, in de databases Medline, Embase en Cochrane vanaf 2000 naar studies waarin de effecten van urinezuurverlagende therapie op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit zijn onderzocht. De literatuurzoekactie leverde 110 treffers op. Studies zijn geselecteerd op basis van de volgende selectiecriteria: origineel vergelijkend onderzoek bij volwassenen; urinezuurverlagende therapie versus geen urinezuurverlagende therapie; met cardiovasculaire events (CHF, CHD, CVA, TIA, HI, NI, perifeer vaatlijden) en totale mortaliteit als uitkomstmaten.

Referenties

Choi, H.K., & Curhan, G. (2007). Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation, 116, 894-900.

Cohen, S.D., Kimmel, P.L., Neff, R., Agodoa, L., & Abbott, K.C. (2008). Association of incident gout and mortality in dialysis patients. J Am Soc Nephrol., 19, 2204-10.

Dawson, J., Quinn, T., & Walters, M. (2007). Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? Curr Med Chem, 14, 1879-86.

Doehner, W., Schoene, N., Rauchhaus, M., Leyva-Leon, F., Pavitt, D.V., Reaveley, D.A., ... Hambrecht, R. (2002). Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation., 105, 2619-24.

Feig, D.I., Soletsky, B., & Johnson, R.J. (2008). Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA, 300, 924-32.

Kanbay, M., Ozkara, A., Selcoki, Y., Isik, B., Turgut, F., Bavbek, N., ... Covic, A. (2007). Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearence, and proteinuria in patients with normal renal functions. Int Urol Nephrol., 39, 1227-33.

Kim, S.Y., Guevara, J.P., Kim, K.M., Choi, H.K., Heitjan, D.F., & Albert, D.A. (2009). Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum, 61, 885-92.

Kim, S.Y., Guevara, J.P., Kim, K.M., Choi, H.K., Heitjan, D.F., & Albert, D.A. (2010). Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken), 62, 170-80.

Krishnan, E. (2012). Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. BMJ Open, 2, e000282.

Kuo, C.F., See, L.C., Luo, S.F., Ko, Y.S., Lin, Y.S., Hwang, J.S., Lin, C.M., Chen, H.W., & Yu, K.H. (2010). Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology (Oxford), 49, 141-6.

Luk, A.J., Levin, G.P., Moore, E.E., Zhou, X.H., Kestenbaum, B.R., & Choi, H.K. (2009). Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. Rheumatology (Oxford), 48, 804-6.

Tsutsumi, Z., Moriwaki, Y., Takahashi, S., Ka, T., & Yamamoto, T. (2004). Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in patients with primary gout: effect of urate-lowering therapy. Clin Chim Acta., 339, 117-22.

Wei, L., Mackenzie, I.S., Chen, Y., Struthers, A.D., & MacDonald, T.M. (2011). Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. Br J Clin Pharmacol., 71, 600-607.

Wells, G., Shea, A., OConnell, D., Peterson, J., Welch, J., Losos, M., & Tugwell, P. (2012). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Geraadpleegd via: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, op 20 september 2012.

Evidence tabellen

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9

First author, year							reasonable?[7]		
	Yes/no/unclear	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear/notapplicable**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**	**Yes/no/unclear**
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I_2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Krishnan 2008	Yes*[1]	Yes	Yes	Yes*[2]	Unclear*[3]	Yes	A2
Choi 2007	Yes*[4]	Yes	Yes	Yes*[5]	Unclear*[3]	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*[6]	Yes	Yes	Unclear*[3]	No*[7]	B
Cohen 2008	Yes*[8]	Unclear	Yes	Unclear*[9]	Unclear*[3]	Unclear	B

Footnotes:
***1middle-aged men with high CVD risk**
***2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof**
***3not described, but likely to be low**
***4men only**
***5two definitions used for gout; not based on crystal-proof**
***6less than 5 years follow-up**
***7potentially important confounders such as smoking are not adjused for**
***8patients with end-stage renal disease (ESRD) starting with long-term dialysis**
***9based on Medicare claim for treatment of gout (not verified)**

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: Does urate lowering therapy reduce cardiovascular risk in patients with gout?

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Were the treatments of interest adequately defined?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Other limitations?** (yes/no/unclear)
Wei et al, 2011	No*[1]	Yes*[2]	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Luk et al, 2009	No*[3]	Unclear	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes*[4]

***1 cohort of patients from a particular region (Tayside, Scotland) aged ≥60 years who had urate measurements (reasons for urate measurements unclear)**
***2 <6 years but sufficient due to high event rate**
***3 all patients had hyperuricemia, but not all were diagnosed with gout**
***4 all cause mortality data, no data on CVD**

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference	**Study characteristics**	**Patient characteristics**	**Prognostic factor(s)**	**Follow-up**	**Outcome measures and effect size**	**Level of evidence**	**Comments**
Kim et al, 2010 [individual	**Type of study:** Systematic review; prospective cohort studies (except Wheeler, 2005, [I]	**Inclusion criteria:** prospective cohort studies;	**Hyperuricemia;** definition in mg/dl (M, men; W, women) A: 6.5	**Endpoint of follow-up:** in years (no. of events, M/W)	Incident coronary heart disease (CHD), and CHD mortality; RR [95%CI]	**Study quality** determined using Newcastle-Ottawa scale (selection study	26 studies included, 13 for CHD incidence, 13 for CHD mortality; 9 studies for CHD

study characteristics deduced from Kim et al, 2010; with corrections if required]	which is a nested case-control study) *Literature search 1980 – Feb 2009* CHD incidence or CHD mortality in relation to serum uric acid levels: total 26 studies included - CHD-incidence **13 studies** A: Cremer, 1994 B: Freedman, 1995 C: Goldberg, 1995 D: Liese, 1999 E: Culleton, 1999 F: Moriarity, 2000 G: Puddu, 2001 H: Chien, 2005 I: Wheeler, 2005 J: Bos, 2006 K: Krishnan, 2006 L: Baba, 2007 M: Meisinger, 2008 CHD-mortality **13 studies** N: Persky, 1979 O: Levine, 1989 P: Fang, 2000 Q: Tomita, 2000 R: AboaEboule, 2001 S: Jee, 2004 T: Hakoda, 2005 U: Gerber, 2006 V: Baibas, 2005 W: Krishnan, 2008 X: Strasak, 2008a Y: Strasak, 2008b Z: Chen, 2009 Country: **Europe** NL: J Belgium: R Germany: A,D,M Italy: G Austria: X,Y Iceland: I Greece: V Israel: U **USA** B,C,E,F,K,N,O,P,W **Asia** Japan: L,Q,T Korea: S Taiwan: H,Z	CHD incidence or mortality in relation to serum uric acid levels; adult patients; > 1 year followup; >99 subjects; inception cohort **free of CHD** **Exclusion criteria:** interventional and secondary prevention trials N, age, (% men) A: 5728, 40-60 (100) B: 5421, 25-74 (46) C: 2710, 55-64 (100) D: 960, 45-64 (100) E: 6763, 47±15 (45) F: 13504, 45-64 (44) G: 2469, 35-74 (45) H: 3602, ≥35 (-) I: 6042, 56±9 (70) J: 4385, ≥55 (35) K: 12866, 46±6 (100) L: 2024, 63±9 (38) M: 3424, 45-74 (100) N: 7804, 45-64 (54) O: 4825, 45-64 (0) P: 5926, 25-74 (46) Q: 49413, 25-60 (100) R: 9701, 25-74 (54) S: 22698, 30-77 (100) T: 10615, 49±15 (36) U: 9125, 49±7 (100) V: 1198, ≥25 (42) W: 9105, 41-63 (100) X: 83683, 42±15 (100) Y: 28613, 62±9 (0) Z: 90393, 52±12 (46)	B: 7 C: 6.8 D: 6.3 E: 6.8 (M), 5.3 (W) F: 7.6 (M), 6.3 (W) G: 7.3 H: 7.7 (M), 6.6 (W) I: 5.7 (M), 4.7 (W) J: 6.4 (M), 5.4 (W) K: 7.0 L: 7.0 M: 6.6 N: 7.0 (M), 6.0 (W) O: per 1 mg/dl P: per 1 mg/dl; 7.0 (M), 5.6 (W) Q: 6.5 R: 7.0 (M), 5.4 (W) S: 7.0 T: 7.0 (M), 6.0 (W) U: 5.6 V: per 1 mg/dl W: 7.0 X: 6.8 Y: 5.4 Z: per 1 mg/dl; 7.0 (M/W) Variables adjusted for None: A,N Only age: C,Q Multivariate: B,D-M,O,P,R-Z *Most multivariate models adjust for traditional CHD risk factors such as age, sex, hypertension, diabetes mellitus, smoking, and hypercholesterolemia (for details see evidence table in Kim et al, 2010)*	A: 5 (107) B: 13.5 (403/286) C: 23 (352) D: 8 (55) E: 17.4 (394/223) F: 8 (264/128) G: 6 (68/41) H: 8.5 (86) I: 17.5 (2080) J: 8.4 (515) K: 6.5 (1108) L: 8 (49) M: 11.7 (297) N: 5 (48/7) O: 11.5 (23) P: 16.4 (222/172) Q: 5.4 (85) R: 10 (150/51) S:9 (99) T: 24.9 (177/250) U: 23 (830) V: 14 (34/33) W: 17 (833) X: 12.4 (844) Y: 21 (518) Z:8.2 (286)	Mostly based on ICD codes on medical records and death certificates Meta-analysis of fully adjusted RRs (random effects model); these studies had a maximum score for study quality (see comments) CHD-incidence (A-M) 9 studies fully adjusted for traditional CHD risk factors (D,E,F,H,I,J,K,L,M) Men (7 studies) D: 1.70 [0.80-3.30] E: 0.73 [0.52-1.02] F: 1.02 [0.69-1.51] H: 1.83 [0.73-4.56] I: 1.08 [0.90-1.31] K: 1.11 [1.09-1.15] M: 1.10 [0.77-1.57] **Subtotal:1.04 [0.90-1.17]** I_2 = 42%; p=0.11 Women (4 studies) E: 1.25 [0.78-2.02] F: 1.18 [0.62-2.26] I: 1.00 [0.75-1.33] H:2.01 [0.71-5.70] **Subtotal:1.07 [0.82-1.32]** I_2 = 0%; p=0.76 Combined (2 studies) J: 1.17 [1.07-1.28] L: 2.30 [1.08-4.89] Subtotal:1.32 [0.57-2.07] I_2 = 26%; p=0.21 Heterogeneity groups: p=0.42 (NS) **Overall: 1.09 [1.03-1.16]** I_2 = 18%; p=0.27 CHD-mortality (N-Z) 8 studies fully adjusted for traditional CHD risk factors (R,S,T,U,W,X,Y,Z) Men (7 studies) R: 1.62 [1.05-2.50] S: 0.93 [0.53-1.61] U: 1.12 [0.90-1.36] T: 1.02 [0.56-1.74] X: 1.02 [0.81-1.27] W: 1.123 [0.97-1.31] Z: 1.00 [0.72-1.40] **Subtotal: 1.09 [0.98-1.19]** I_2 = 0%; p=0.78 Women (4 studies) R: 5.47 [1.28-23.26] T: 2.28 [1.47-3.45] Y: 1.58 [1.19-2.10] Z: 1.52 [0.89-2.59] **Subtotal: 1.67 [1.30-2.04]** I_2 = 0%; p=0.54 Heterogeneity groups: p=0.003 **Overall: 1.16 [1.01-1.30]** I_2 = 29%; p=0.17 CHD-mortality (N-Z) – per 1mg/dl UA 4 studies fully adjusted, and data available per 1 mg/dl increase in uric acid (O,P,V,Z)	groups [0–4 points], comparability study groups [0–2 points], ascertainment outcome [0–3]): 22 studies (85%) had maximum score (4/2/3); 2 studies scored 4/0/3 (A,N), and 2 studies scored 4/1/3 (C,Q); all studies in the meta-analysis had a maximum score for study quality; there was some evidence for publication bias for both outcome measures **Level of evidence: A1**	incidence, and 8 studies for CHD mortality were fully adjusted for traditional CHD risk factors **Authors conclude** that hyperuricemia may marginally increase the risk of CHD events, independently of traditional CHD risk factors; a more pronounced increased risk for CHD mortality in women should be investigated in future research; the effects of urate-lowering therapy on cardiovascular disease should be studied Hyperuricemia was associated with an increased risk of CHD incidence of 1.09 [1.03–1.16] and 1.16 [1.01–1.30] for CHD mortality; for each increase of 1 mg/dl in uric acid level, the pooled multivariate RR for CHD mortality was 1.12 (95% CI 1.05–1.19); subgroup analyses showed no significant association between hyperuricemia and CHD incidence/mortality in men, but an increased risk for CHD mortality in women (RR 1.67 [1.30–2.04]) Sensitivity analyses: multivariate meta–regression analysis indicated that none of the covariates, sex, year of publication, ethnicity (Asian versus non-Asian), study location, and cutoff levels defining hyperuricemia, modified the association between hyperuricemia and CHD risk; however, earlier publication year (P<0.002) and female sex (P<0.001) were significantly associated with a greater risk estimate for CHD mortality Results are consistent with previous meta-analysis of 16 observational studies (Wheeler et al, 2005), showing pooled RR of 1.13 [1.07–1.20], RR for CHD was 1.12 [1.05–1.19] in men and 1.22 [1.05–1.40] in women

					Men (2 studies) P: 1.17 [1.06-1.28] V: 1.03 [0.92-1.15] **Subtotal: 1.10 [0.96-1.24]** I_2 = 66%; p=0.09 Women (3 studies) O: 1.18 [0.78-1.78] P: 1.30 [1.17-1.45] V: 1.05 [0.93-1.18] **Subtotal: 1.17 [0.97-1.38]** I_2 = 71%; p=0.03 Combined (1 study) Z: 1.10 [1.06-1.14] Heterogeneity groups: p=0.48 **Overall: 1.12 [1.05-1.19]** I_2 = 56%; p<0.05		
Kim et al, 2009 [individual study characteristics deduced from Kim et al, 2009; with corrections if required]	**Type of study:** Systematic review; prospective cohort studies *Literature search 1980 – July 2008* Stroke incidence or stroke mortality in relation to serum uric acid levels: total 16 studies included (one study reports both incidence and mortality) - A: Tofuku, 1978 B: Takagi, 1982 C: Kagan, 1985 D: Lehto, 1998 E: Chien, 2005 F: Bos, 2006 G: Hozawa, 2006 H: Baba, 2007 I: Tomita, 2000 J: Sakata, 2001 K: Mazza, 2002 L: Jee, 2004 M: Gerber, 2006 N: Bae/Hyun, 2007 O: Strasak, 2008a P: Strasak, 2008b Country: **Europe** Finland: D NL: F Italy: K Israel: M **USA:** C,G **Asia** Japan: A,B,H,I,J Korea: L,N Taiwan: E, **Australia**: O,P	**Inclusion criteria:** prospective cohort studies; CHD incidence or mortality in relation to serum uric acid levels; adult patients; > 1 year followup; >49 subjects; inception cohort **free of stroke*** *except Mazza, 2002 (L) with some (<10%) having history of stroke **Exclusion criteria:** interventional and secondary prevention trials N, age, (% men) A: 153, 16-77 (75) B: 314, 50-79 (100) C: 7895, 45-68 (100) D: 1017, 45-64 (54) E: 3602, 35+ (47) F: 4385, 63-76 (35) G: 13413, 45-64 (46) H: 2024, 63 (39) I: 49413, 25-60 (100) J: 8172, 50 (44) K: 3282, 65+ (39) L: 22698, 30-77 (100) M: 9125, 49 (100) N: 660, 59 (57) O: 83683, 41.6 (100) P: 28613, 62.3 (0)	**Hyperuricemia;** definition in mg/dl (M, men; W, women) A: ≥7 B: ≥7.5 C: ≥7.2 D: ≥5 E: ≥7.7 (M), ≥6.6 (W) F: ≥6.4 (M), ≥5.4 (W) G: ≥6.9 H: ≥7 I: ≥8.5 J: ≥6.5 (M), ≥5.0 (W) K: ≥6.4 L: ≥7.01 M: ≥5.6 N: ≥6.1 (M), ≥5.1 (W) O: ≥6.7 P: ≥5.4 Variables adjusted for None: A,B,H,N Only age: C,I Multivariate: D-G,J-M,O,P *Most multivariate models adjust for known risk factors such as age, hypertension, diabetes mellitus, and cholesterol (for details see evidence table in Kim et al, 2009)*	**Endpoint of follow-up:** in years (no. of events, M/W) A: 3.7 (4) B: 8 (30) C: 10 (163) D: 7.2 (114) E: 11 (155) F: 8.4 (381) G: 12.6 (381) H: 8 (84) I: 5.4 (127) J: 13.3 (174) K: 14 (170) L: 6.5 (192) M: 23 (292) N: 2.3 (12) O: 12.4 (645) P: 13.6 (776)	Incident stroke, and stroke mortality; RR [95%CI] Mostly based on ICD-9 codes and hospital records, and death certificates (occasionally also on CT/MRI) Meta-analysis of fully adjusted RRs (random effects model); these studies had a maximum score for study quality, except study-D with 1 point deducted for study group selection (see comments) Stroke-incidence 4 studies fully adjusted for traditional CHD risk factors (D,E,F,G) Men (3 studies) E: 1.33 [0.73-2.42] F: 1.41 [0.90-2.23] G: 1.63 [0.83-3.19] **Subtotal:1.42 [0.94-1.90]** I_2 = 0%; p=0.92 Women (3 studies) E: 1.52 [0.76-3.06] F: 1.45 [1.05-2.01] G: 1.27 [0.70-2.30] **Subtotal:1.42 [1.03-1.80]** I_2 = 0%; p=0.92 Combined (1 studies) D: 1.91 [1.24-2.94] Heterogeneity groups: p=0.56 (NS) **Overall: 1.47 [1.19-1.76]** I_2 = 0%; p=0.96 Stroke-mortality 6 studies fully adjusted for traditional CHD risk factors (J,K,L,M,O,P) Men (4 studies) J: 1.71 [0.92-3.17] L: 1.10 [0.71-1.72] M: 1.08 [0.85-1.37] O: 1.27 [1.08-1.49] **Subtotal: 1.20 [1.05-1.35]** I_2 = 0%; p=0.54 Women (2 studies)	**Study quality** determined using Newcastle-Ottawa Scale (selection study groups [0–4 points], comparability study groups [0–2 points], ascertainment outcome [0–3]): A: 3/0/2 B: 4/0/3 C: 4/1/3 D: 3/2/3 E: 4/2/3 F: 4/2/3 G: 4/2/3 H: 3/0/3 I: 4/1/3 J: 4/2/3 K: 4/2/3 L: 4/2/3 M: 4/2/3 N: 3/0/2 O: 4/2/3 P: 4/2/3 9 studies (56%) had maximum score (4/2/3); all but 1 study in the meta-analysis had a maximum score for study quality; there was no statistical evidence for publication bias for both outcome measures **Level of evidence: A1**	16 studies included, 4 studies for stroke incidence, and 6 studies for stroke mortality were fully adjusted for known risk factors **Authors conclude** that hyperuricemia may modestly increase the risk of stroke incidence and mortality; the role of urate-lowering therapy in stroke should be studied Hyperuricemia was significantly associated with both stroke incidence (4 studies; RR 1.47 [1.19-1.76]) and mortality (6 studies; RR 1.26 [1.12-1.39]); the pooled estimate of multivariate RRs did not differ significantly by sex Sensitivity analyses: multivariate meta–regression analysis indicated that none of the covariates, sex, year of publication, or race, modified the association between hyperuricemia and stroke risk

					J: 1.12 [0.46-2.74] P: 1.37 [1.09-1.74] **Subtotal: 1.35 [1.04-1.66]** I_2 = 0%; p=0.68 Combined (1 studies) K: 1.61 [1.14-2.10] Heterogeneity groups: p=0.22 (NS) **Overall: 1.26 [1.12-1.39]** I_2 = 0%; p=0.50		
Kuo et al, 2010 **[more recent than search date in Kim et al, 2010]**	**Type of study:** prospective cohort study **Country and setting:** Health screening programme; ChangGungMemorialHospital; Taiwan 2000-2006, 67570 subjects, 30-74 years; 6043 excluded (incomplete data or repeated visits); 61527 included: 34126 men (55.5%), 27401 women (44.5%) Source of funding: non-commercial; authors have declared no conflicts of interest	**Inclusion criteria:** Participants of health screening programme at CGMH between 2000-2006 **Exclusion criteria:** Incomplete data or repeated visits (?) 67,570 subjects; 6,043 excluded; 61,527 left N, age, (% men) 61 527, 30-74 (55) Gout diagnosis Criteria 1, 2, or 3; (1) crystal proof; (2) ≥1 visits to CGMH outpatient department due to gout; (3) self-report 1311 with gout: 339 crystal proof 667 recorded gout 305 self-reported Other characteristics HU: 19.8% Gout: 2.1% SU: 6.9 (M); 5.4 (W)	**Gout** **Hyperuricemia** Gout: criteria 1, 2, or 3; (1) crystal proof; (2) ≥1 visits to CGMH outpatient department due to gout; (3) self-report Hyperuricemia: SU >7.7 mg/dl in males or >6.6 mg/dl in women Variables adjusted for Multivariate; study groups, age, gender, component numbers of metabolic syndrome, and proteinuria	**Endpoint of follow-up:** 56 months (4.7 years) *National Death Registry through Dec 2007* For how many participants were no complete outcome data available? N (%): not mentioned (probably low); 6043 of 67570 were excluded (8.9%) Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	CVD mortality; Cancer mortality, and death from all causes; HR [95%CI] Definition outcome: National Death Registry; all causes (ICD-9: 001–998), cancer(140–239), CVD mortality (390–459) **Total mortality: 1383 (2.2% of participants)** CVD-mortality (198=14.3% total) No HU: 1 [ref] HU: 1.08 [0.78-1.51] Gout: 1.97 [1.08-3.59] Subgroup with eGFR >60ml/min/1.73m2 No HU: 1 [ref] HU: 1.98 [1.03-3.82] Gout: 3.13 [2.13-4.61] *Note that upper limit CI is corrected to 4.61 (stated as 61 in Kuo et al, 2010)* Total mortality (1383=100%) No HU: 1 [ref] HU: 1.07 [0.94-1.22] Gout: 1.46 [1.12-1.91] Subgroup with eGFR >60ml/min/1.73m2 No HU: 1 [ref] HU: non-significant association Gout: 1.47 [1.09-1.97] *No statistically significant associations of gout or HU with cancer mortality*	**Study quality**: see Table of quality assessment **Level of evidence: B** Relatively short follow-up; incomplete adjustment for potential confounders (e.g. smoking, alcohol); lack of details on subgroup analyses on eGFR (note broad CIs); study on both men and women	**Authors conclude** that gout, but not hyperuricaemia, associates with a higher risk of death from all causes and cardiovascular diseases **Note**: study on both men and (!) women **Note**: relatively low % of deaths are due to CVD (low risk population) Compared with normo-uricaemia, HRs of all-cause mortality were 1.46 [1.12- 1.91] for individuals with gout and 1.07 [0.94- 1.22] for those with HU; HRs of CVD mortality were 1.97 [1.08-3.59] for individuals with gout and 1.08 [0.78- 1.51] for those with HU Risk of all-cause or CVD mortality for gout remained unchanged when limiting the data to those with an estimated glomerular filtration of >60 ml/min/1.73m2 Sensitivity analysis: exclusion of self-reported gout did not affect the results; HRs of gout subjects for all-cause and CVD were 1.51 [1.14-1.99], and 1.86 [1.01-3.44],respectively, when comparing with normouricaemia subjects
Krishnan et al, 2008	**Type of study:** prospective cohort study **Country and setting:** multi-centre; USA 12 866 men were originally randomized into MRFIT; 9105 men were alive and free of CVD at sixth annual examination = study baseline of this follow-up study N=9105 Source of funding: non-commercial	Participants that completed the MRFIT trial (1973-1982), which tested effectiveness of intervention programme (smoking cessation, cholesterol management through dietary control, and blood pressure control) against usual care **Inclusion criteria:** MRFIT inclusion criteria: no evidence of	**Gout** **Hyperuricemia (HU)** Definition *hyperuricemia: mean serum UA ≥ 7.0 mg/dL over all 6 study visits* Definition gout: 3 definitions Definition-1: affirmative answer to question, "Have you been told by your physician that you have gout?", plus documentation of hyperuricemia 2 alternative definitions used in sensitivity analysis:	**Endpoint of follow-up:** 17 years Mortality was followed up through December 31, 1999 For how many participants were no complete outcome data available? N (%): not mentioned (likely to be low) Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	CVD mortality; CHD mortality, and death from acute MI; HR [95%CI] Definition outcome: ICD-9 (ICD-10) codes on death certificates; CVD=390-459; CHD= 410 - 414 and 429.2; acute MI=410 **Total mortality: 2752 (30% of participants)** CVD- mortality (1241=45% total) No HU: 1 [ref] HU: 1.13 [0.99-1.27] **No gout (def-1) : 1 [ref]** **Gout (def-1): 1.21 [0.99-1.49]** No gout (def-2): 1 [ref]	**Study quality**: see Table of quality assessment **Level of evidence: A2** study was performed in men who are at high risk for CHD; extrapolation to general population should be done cautiously; unknown whether results are applicable to women	**Authors conclude** that among middle-aged men, a diagnosis of gout accompanied by an elevated uric acid level imparts significant Long-term CVD mortality risk independent of traditional risk factors; associations with mortality and gout (self-reported physician's diagnosis + hyperuricemia) were stronger than for hyperuricemia alone **Note**: increased mortality risk was not observed in earlier study that looked at a much shorter follow-

		clinical CVD, and Framingham risk scoreindicating above-average CHD risk; additional criteria: free of following events during the 6-year trial: nonfatal MI, nonfatal stroke, bypass surgery, peripheral vascular disease, intermittent claudication or angina pect., LV hypertrophy, cong. heart failure, accel. hypertension, and acute renal failure N, age, (% men) 9105, 41-63 (100) Gout diagnosis Def-1: 7.2% (=655) Def-2: 9.5% Def-3: 10.6% Other characteristics Mean (SD) UA: 6.8 (1.2) mg/dl HU: 43.9% (=3998)	Definition-2: use of any gout-specific medication (allopurinol, probenecid, or colchicine) in 5 years preceding "study baseline" irrespective of gout diagnosis or uric acid level Definition-3: self-reported physician diagnosis of gout without regard to uric acid level *Note: crystal proof was not feasible because participants seldom presented at a study visit with acute gouty arthritis* Variables adjusted for Multivariate; clinical center, age, systolic BP, diastolic BP, LDL and HDL cholesterol, TAG, creatinine, fasting glucose, cigarettes per day, family history acute MI, aspirin use, diuretic use, alcohol, and bmi		Gout (def-2): 1.18 (p=0.08) No HU/gout (def-3) : 1 [ref] HU alone: 1.11 [0.98-1.27] Gout alone: 1.19 [0.88-1.60] Gout + HU: 1.30 [1.04-1.61] CHD-mortality (833=30.3%) No HU: 1 [ref] HU: 1.12 [0.97-1.31] **No gout (def-1) : 1 [ref]** **Gout (def-1): 1.35 [1.06-1.72]** No gout (def-2): 1 [ref] Gout (def-2): 1.26 (p=0.03) No HU/gout (def-3) : 1 [ref] HU alone: 1.09 [0.93-1.29] Gout alone: 1.25 [0.88-1.78] Gout + HU: 1.43 [1.11-1.85] MI-mortality (360=13.1%) No HU: 1 [ref] HU: 1.06 [0.84-1.34] **No gout (def-1) : 1 [ref]** **Gout (def-1): 1.35 [0.94-1.93]** No gout (def-2): 1 [ref] Gout (def-2): 1.31 (p=0.10) No HU/gout (def-3) : 1 [ref] HU alone: 1.04 [0.81-1.33] Gout alone: 1.40 [0.83-2.35] Gout + HU: 1.40 [0.96-2.06]		up term (6 years) within the intervention phase of the MRFIT **Note**: study on men only **Note**: study population consisted of men at high risk of CHD; 30% of the study population died during follow-up (45% of CVD) HR (gout vs no gout) for CHD mortality was 1.35 [1.06-1.72]; HR for MI mortality infarction was 1.35 [0.94-1.93]; for CVD overall mortality 1.21 [0.99-1.49]; and for total mortality 1.09 [1.00-1.19] (p=0.04); association between hyperuricemia and CVD was weak and did not persist when analysis was limited to men with hyperuricemia without a diagnosis of gout Approximately twothirds of patients with a history of gout also had HU; of those with HU, only 16% reported gout
Choi, 2007	**Type of study:** prospective cohort study **Country and setting:** multi-centre; North America Health Professionals Follow-up Study; 51 529 male medical professionals and veterinarians Source of funding: NIH and TAP Pharma-ceuticals; authors have received research funding and honoraria from TAP and Savient	**Inclusion criteria:** Health professionals that returned baseline questionnaire in 1986 N, age, (% men) 51 529, 40-75 (100) Gout diagnosis Prevalent gout (Q); Incident gout (ARC-Q); no crystal proof Other characteristics Only gout: 4.4% Only CHD: 6.9% Gout + CHD: 1%	**Prevalent gout** **Incident gout** Prevalent gout: baseline Q – self-rep of physician-diagn. gout Incident gout: biennial Q (self-rep physician-diagn) between 1988-1996 used to identify new cases of gout; incident cases of gout were confirmed using ACR survey gout criteria (suppl Q; 80% response rate) *Note: no crystal proof* Variables adjusted for Multivariate; age, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, aspirin, diuretic, smoking, bmi, physical activity, alcohol, family history MI, total energy intake, trans fat, dietary cholesterol, protein, linoleic fatty acid, and ratio of polyunsaturated fat to	**Endpoint of follow-up:** 12 years For how many participants were no complete outcome data available? N (%): not mentioned (probably low) Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned *Questionnaire follow-up rates averaged 94% for each 2-year cycle*	CVD mortality; CHD mortality, and death from all causes, incident nonfatal MI; HR [95%CI] Definition outcome: follow-up questionnaires by family members, postal service, search of National Death Index; cancer / CVD deaths confirmed using medical records; death certificates; autopsy results; ICD-9: CHD (410-414), CVD (390-459); CVD includes all CHD and other heart disease, cerebrovascular diseases, hypertension, diseases of arteries and veins, and other diseases of circulatory system; MI confirmed by review of medical records using WHO criteria **Total mortality: 5825 (11% of participants)** CVD- mortality (2132=37% total) *No CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.38 [1.15-1.66]	**Study quality**: see Table of quality assessment **Level of evidence: A2** Baseline cases of gout were not validated; cohort of male health professionals (may influence generalizability); unknown whether results are applicable to women	**Authors conclude** that men with gout have a higher risk of death from all causes; among men without preexisting CHD, the increased mortality risk is primarily due to elevated risk of CVD death, particularly from CHD **Note**: study on men only **Note**: no data on hyperuricemia **Note**: risk of mortality (total; CHD) did not change consistently across categories of gout duration Compared with men without history of gout and CHD at baseline, adjusted RR among men with history of gout were 1.28[1.15 -1.41] for total mortality, 1.38[1.15-1.66] for CVD deaths, and 1.55[1.24 -1.93] for fatal CHD; among men with preexisting CHD, 1.25

			saturated fat		*CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.26 [1.07-1.50] CHD-mortality (1576=27%) *No CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.55 [1.24-1.93] *CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.24 [1.04-1.49] Total mortality (5825=100%) *No CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.28 [1.15-1.41] *CHD at baseline* No gout : 1 [ref] Prev Gout: 1.25 [1.09-1.45] Nonfatal MI (1175 cases) No gout: 1 [ref] **Incident** gout: 1.59 [1.04-2.41]		[1.09-1.45], 1.26[1.07-1.50], and 1.24[1.04 - 1.49], respect.; men with gout had a higher risk of nonfatal MI, adjusted RR 1.59[1.04-2.41]
Cohen, 2008	**Type of study:** retrospective cohort study; national registry **Country and setting:** National registry (USRDS); USA United States Renal Data System (USRDS) Patients with End-stage kidney disease (ESRD) using dialysis therapy, and with Medicare as primary payer Source of funding: non-commercial	**Inclusion criteria:** Patients presenting with ESRD and starting with long-term dialysis between Jan 1999 - Dec 2003; Medicare or Medicaid as primary payer **Exclusion criteria:** ESRD coded as gouty nephropathy 450,668 patients; 259,310 patients started long-term dialysis with Medicare; 101 excluded for gouty nephropathy; leaving **259,209 patients** N, age, (% men) 259209, 64.9 ± 15.8 (48) Gout diagnosis Incident gout based on Medicare claims data (not confirmed) Other characteristics *Patients with incident gout(9.4%)* Male: 39.4%	**Incident gout** Incident gout: episode during follow up; based on Medicare claims data (not confirmed) Variables adjusted for Multivariate *covariates not clearly described for models with mortality outcome*	**Endpoint of follow-up:** 2-7 years (range) followed through December 31, 2005 For how many participants were no complete outcome data available? N (%): not mentioned Reasons for incomplete outcome data described? Not mentioned	CVD mortality; and death from all causes; HR [95%CI] Definition outcome: based on USRDS registry; CVD defined as death due to acute MI, atherosclerotic heart disease, congestive heart failure, arrhythmia, valvular heart disease, or unspecified cardiac arrest (not including cerebrovascular disease) **Total mortality: not specified (number of total or CVD deaths are not specified)** CVD- mortality No gout : 1 [ref] Inc Gout: 1.47 [1.26-1.59] Total-mortality No gout : 1 [ref] Inc Gout: 1.49 [1.43-1.55]	**Study quality**: see Table of quality assessment **Level of evidence: B** incident cases of gout were not validated; adjustment for confounding unclear; cohort of patients presenting with ESRD starting with long-term dialysis (high CVD death risk; high % has CVD)	**Authors conclude** that an episode of gout was independently associated with a 1.5-fold increase in mortality risk (adjusted HR 1.49 [1.43- 1.55]) **Note**: study on patients with ESRD starting long-term dialysis **Note**: CVD is primary cause of death among ESRD patients On the basis of Medicare claims data, the incidence of gout was 5.4% after 1 yr, 11.5% by 3 yr, and 15.4% by 5 yr ('similar to that of general medical populations')

		Age: 69.8 ± 12.6 Diabetes: 34.8% Hypertens: 82% CHF: 37.3% Ischem HD: 30.9% Cerebrv Dis: 9.7% Periph v Dis: 14.8% *Patients without incident gout (90.6%)* Male: 48.8% Age: 64.9 ± 15.8 Diabetes: 46.1% Hypertens: 78.5% CHF: 34.6% Ischem HD: 27.0% Cerebrv Dis: 10.2% Periphv Dis: 16.1%					

Hoofdstuk 7, deelvraag-2

Research question: Does urate lowering therapy reduce cardiovascular risk in patients with gout?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Level of evidence GRADE (per outcome measure, across all studies analysed)	Comments
Wei et al, 2011	**Type of study:** Cohort; population-based; data collected prospectively MEMO record-linkage database covering entire population; prescriptions, hospital discharge, mortality, biochemistry data; linked by patient identifier Country: Scotland; Tayside population Source of funding: none	**Inclusion criteria:** all patients who had urate measurements between Jan 2000 - Dec 2002; aged ≥ 60 yrs; resident in Tayside throughout study period (Jan 2000 -Dec 2007) **Exclusion criteria:** diagnosis cancer or hospitalization malignancy before study entry N=7135 with N=1093 (15.3%) taking ULT Groups comparable at baseline? No (but multivar adjustment) A versus C (%) *Male* 62.5 vs 47.1 *UA ≤6 mg/dl* 44.7 vs 45.9 *Previous hospitalization for:* *Diabetes* 0.6 vs 0.3 *Gout or HU* 1.8 vs 0.4 *Renal disease*	**ULT** N=1093 (15.3%) (A1) 100 mg/d allopurinol (A2) 200 mg/d allopurinol (A3) > 300 mg/d allopurinol (B) other ULT (N=58) Other ULT= colchicine, sulfinpyrazone, or probenecid **Note**: only 44.7% of patients using allopurinol (A) reached target UA of ≤6 mg/ml (see below) % with UA ≤6 mg/dl *Men* A1: 24.2 A2: 40.6 A3: 64.7 Total: 45.6 *Women* A1: 24.4 A2: 56.9 A3: 66.7 Total: 43.3	**No ULT** N=6042 (84.7%) (C) non-ULT **Note**: 45.9% of patients not using ULT had UA of ≤6 mg/ml	**Endpoint of follow-up:** 5.6 yrs (median) 5 yrs (minimum) For how many participants were no complete outcome data available? 'none'; virtually no loss to follow-up	CVD (combined non-fatal + fatal); all cause mortality; rates, HRs [95%CI] CVD combined Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) combined end-point of nonfatal MI, nonfatal stroke and CVD mortality; hospital discharge diagnosis, mortality records, death certificates (ICD-9, ICD-10) *CVD events / mortality* C: 1145(19%) / 1943(32%) A: 273(26%) / 475(46%) Multivariate adjustment age, gender, social deprivation, urate conc, gout/HU, renal disease, CVD, diabetes, use of colchicine, NSAIDs, diabetic medication and CV drugs during follow-up, and number of CV prescriptions CVD combined CVD rates per 1000 person yrs - *Allopurinol vs non-ULT* A: 61.4 [54.3-68.4] C: 38.5 [36.3-40.7] HR= 1.10 [0.95-1.26] C (UA>6 mg/dl):	Cohort study; cohort of patients who had urate measurement, i.e. **not a random selection of the general population**; non-ULT group not well-defined (: unclear why patients had urate measurement); no reasons to upgrade level of evidence **Level of evidence: GRADE** *Across all studies analysed* VERY LOW* ULT vs no ULT Effect on CVD *Downgraded 1 point because of indirectness (ill-defined control group in 1 study; indirect outcome measure [all-cause mortality] in 2nd study)	**Authors concluded** that < 50% of patients taking allopurinol reached target UA; higher doses of allopurinol were associated with better control of urate and lower risks of both cardiovascular events and mortality: higher doses of allopurinol may be of benefit by reducing cardiovascular disease or death no significant increased CVD risk for allopurinol users compared to non-ULT users (HR 1.10 [0.95–1.26]), as well as compared to non-ULT users with urate >6 mg/dl (HR 1.07 [0.89–1.28] Within allopurinol use cohort, CVD rates were 74.0 [61.9–86.1] per 1000 person years (100 mg group), 69.7 [49.6–89.8] for 200 mg group, and 47.6 [38.4–56.9] for the >300 mg group Compared with low-dose (100 mg) users, high-dose (>300 mg) users had significant reductions in CVD risk (HR 0.69 [0.50–0.94]) and mortality (HR 0.75 [0.59–0.94])

		7.4 vs 3.5 *Cardiov Dis* 9.7 vs 7.2 *Hypertension* 0.8 vs 0.6 *patients in A more likely male, more co-morbidities, more concurrent drug use*				48.5 [45.1-51.9] HR= 1.07 [0.89-1.28] *Comparison of allopurinol dosages* A: 61.4 [54.3-68.4] A1: 74.0 [61.9-86.1] A2: 69.7 [49.6-89.8] A3: 47.6 [38.4-56.9] HRs A1: 1 [ref] A2: 1.01 [0.70-1.45] **A3: 0.69 [0.50-0.94]** All-cause mortality Death rates per 1000 person yrs *Comparison of allopurinol dosages* A: 100.7 [92.2-109.3] A1: 120.3 [105.8-134.9] A2:108.6 [84.9-132.3] A3:73.2 [62.2-84.2] HRs A1: 1 [ref] A2: 0.92 [0.70-1.21] **A3: 0.75 [0.59-0.94]**		**Note**: the control group (non-ULT group) is not well-defined; unclear why these patients had urate measurement (and no ULT treatment) **Note**: no data presented on benefits of ULT for patients with gout (not clear what % of ULT users have gout) **Note:** very high CVD and all cause mortality rate; 32% of non-ULT and 46% of ULT users die within median 5.6 yrs follow-up **Note**: additional analyses performed using propensity score to minimize confounding by indication; adjusted HR of CVD was 0.63 [0.44–0.91]
Luk et al, 2009	**Type of study:** Cohort (allopurinol vs control cohort) CHIPS database (demographics, diagnostic codes, vital status etc) for US veterans patient encounters in Northwest US Source of funding: Takeda Pharmaceuticals Inc	**Inclusion criteria:** 1 SU level ≥ 7.0 mg/dl between 2000-2007 **Exclusion criteria:** GFR <30 ml/min; prior dialysis or organ transplantation; history of malignancy 2 cohorts defined: A: allopurinol C: control Groups comparable at baseline? No (but multivar adjustment) A versus C (%) *Male (%)* 99 vs 98 *Age (y)* 64.2 vs 62.3 *UA(*µmol/l) **535 vs 488** *Diabetes (%)* 28 vs 24 *Gout (%)* **83 vs 20 %** *GFR* 69.8 vs 75.1 *Cardiov Dis (%)* 18 vs 15 *Hypertension(%)* **81 vs 70** *Charlson index* **1.2 vs 0.7**	**ULT** N=2483 A – Allopurinol: incident allopurinol use between 2000-2007; UA >7.0 mg/dl within 1 year prior to allopurinol initiation **Note**: *patients in A had higher BMI, increased hypertens / CVD/ diabetes / comorb; more medicine visits / CVD medication i.e. worse prognostic factors for mortality than control* **Note**: 83% had a gout diagnosis, compared with 20% of control group, suggesting that allopurinol was mainly used to prevent gout attacks	**No ULT** N=7441 C – Control: 3 non-allopurinol subjects per allopurinol user; alive and at-risk at time allopurinol-treated subject initiated allopurinol (index time); UA >7.0 mg/dl within 1 year prior to index time	**Endpoint of follow-up:** 23,903 person years (mean 2.4 y/person) For how many participants were no complete outcome data available? Not stated	All cause mortality; HRs [95%CI] *All cause mortality* C: 745/7441 (10.0%) A: 276/2483 (11.1%) Multivariate adjustment baseline urate, Age, race, BMI, sex, Comorbidities, health care utilization, Cardiovascular and other medications, Baseline cholesterol, albumin, GFR All-cause mortality HR adjusted for: *baseline urate* 0.78 [0.67, 0.91] *complete adjustment* 0.77 [0.65, 0.91] Note: mean follow-up SUA: 428 and 446 mol/l (7.2 and 7.5 mg/dl) in allopurinol and control groups; mean change from baseline was 111mol/l (1.86 mg/dl) in allopurinol group	Cohort study; all-cause mortality (no data on CVD deaths); high risk study population (age, male gender, metabolic syndrome); affects generalizibility; no reasons to upgrade level of evidence **Level of evidence: GRADE** *Across all studies analysed* VERY LOW* ULT vs no ULT Effect on CVD *Downgraded 1 point because of indirectness (ill-defined control group in 1 study; indirect outcome measure [all-cause mortality] in 2nd study)	**Authors conclude** that allopurinol may provide a survival benefit in hyperuricaemic patients; more studies (RCTs) are required, it remains premature to advocate allopurinol for CVD prophylaxis Unclear if survival benefit is due to urate-lowering effect, or to other beneficial effects: may improve endothelial function; allopurinol acts on both urate levels and xanthine oxidase activity **Note**: at baseline (index time) allopurinol users were at higher mortality risk than non-allopurinol users (control); adjusted for in the multivariate model; residual confounding by indication expected to bias association towards the null **Note**: no analysis of cause-specific deaths (data not available); high risk study population (age, male gender, metabolic syndrome, HU); affects generalizibility

Overwegingen

Zijn jicht en hyperurikemie onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten? In hoeverre is de kans op een cardiovasculaire aandoening verhoogd bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie?

Het is aannemelijk dat hyperurikemie en jicht risicofactoren zijn voor hart- en vaatziekten, onafhankelijk van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren, alhoewel (residuele) confounding door metabool syndroom niet volledig kan worden uitgesloten. De geïncludeerde studies (Krishan; Kuo) suggereren dat jicht een sterkere risicofactor is dan hyperurikemie. Omdat in deze studies geen verschil in gemiddelde urinezuurconcentratie bestond tussen jichtpatiënten en patiënten met hyperurikemie is het waarschijnlijk dat ook andere factoren zoals chronische inflammatie bijdragen aan het verhoogde cardiovasculaire risico bij jicht.

Jicht is geassocieerd met een verhoging van het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij mannen. Op grond van de sterkere associatie bij vrouwen dan bij mannen tussen hyperurikemie en het risico op mortaliteit door hartziekte (Fig. 7.2) of een beroerte (Fig. 7.4) is het aannemelijk dat jicht ook bij vrouwen de kans op een cardiale of cardiovasculaire gebeurtenis met dodelijke afloop verhoogt. Uit een recente publicatie blijkt dat jicht geassocieerd is met een toegenomen incidentie van hartfalen en een verhoogde mortaliteit ten gevolge van hartfalen ten opzichte van patiënten zonder jicht (Krishnan). Vanwege het lage aantal vrouwelijke deelnemers aan deze studie kan geen conclusie worden getrokken over een eventueel verschil in incidentie van hartfalen tussen mannelijke en vrouwelijke jichtpatiënten.

Kan urinezuurverlagende therapie bij jicht of asymptomatische hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verminderen?
De literatuur zoekactie en systematische analyse bevestigen het in de inleiding genoemde gebrek aan onderzoeken, met name onderzoeken van hoge kwaliteit. Er zijn onvoldoende data om uitspraken te doen over het effect van urinezuurverlagende therapie op reductie van het risico op hart- en vaatziekten. Enkele cohortstudies suggereren dat allopurinol mogelijk het risico op hart- en vaatziekten en totale mortaliteit verlaagt bij patiënten met hyperurikemie, maar de bewijskracht is zeer laag. Ook is onduidelijk of het mogelijk beschermende effect van allopurinol het gevolg is van urinezuurverlaging per se of van andere biologische activiteiten van allopurinol. Allopurinol remt de oxidatie van low-density lipoprotein (LDL), een proces dat een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van atherosclerose; dit in tegenstelling tot benzbromaron (Tsutsumi et al., 2004). In een aantal kleine interventiestudies gaf remming van xanthine oxidase door allopurinol een verbetering van endotheelfunctie (Dawson et al., 2007). Bij patiënten met chronisch hartfalen en hyperurikemie resulteerde allopurinol behandeling in een verbetering van de vasodilatoire capaciteit en perifere doorbloeding, terwijl geen verbetering werd waargenomen bij patiënten met chronisch hartfalen zonder hyperurikemie (Doehner et al., 2002). Tenslotte bleek allopurinol een significante bloeddrukdaling te geven ten opzichte van placebo bij individuen met hyperurikemie (Kanbay et al., 2007; Feig et al., 2008). Mogelijk dragen bovengenoemde mechanismen bij aan een gunstig effect van allopurinol op het cardiovasculair risico. Gezien het bovenstaande acht de werkgroep het starten met allopurinol zinvol bij jichtpatiënten met een duidelijk verhoogd cardiovasculair risicoprofiel. Over andere urinezuurverlagende middelen (febuxostat of middelen met een ander werkingsmechanisme) zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar om een vergelijkbare aanbeveling te kunnen doen. In het algemeen is het aan te bevelen bij urinezuurverlagende behandeling te streven naar een serumurinezuur lager dan 0,36 mmol/l.

Wat is het optimale cardiovasculair risicomanagement bij patiënten met jicht of asymptomatische hyperurikemie?
Er zijn geen onderzoeken over het effect van behandeling van traditionele cardiovasculaire risicofactoren specifiek bij patiënten met hyperurikemie of jicht. Wel is onomstotelijk vastgesteld dat behandeling van deze factoren in een brede patiëntenpopulatie met verhoogd cardiovasculair risico het risico op een cardiovasculair event vermindert (NHG-standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’). Het is dan ook aannemelijk dat bij patiënten met hyperurikemie en jicht behandeling van onder andere hypertensie, dyslipidemie, obesitas en diabetes mellitus leidt tot een reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:
- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:
- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	nee
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee

M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, ‘wondermiddelen’);
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)

- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het

werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort

	(ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)		onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje ‘Overwegingen’.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag	Database	Zoektermen	Aantal hits
Zijn jicht en hyperuricaemie onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten? Hoe groot is de kans op een cardiovasculair event bij patiënten met jicht?	Medline (OVID) 2000-feb. 2012 Engels, Nederlands	1 exp *gout/ or *arthritis, gouty/ (6660) 2 gout*.ti. (5779) 3 toph*.ti,ab. (1037) 4 podagra.ti,ab. (105) 5 1 or 2 or 3 or 4 (7467) 11 *Hyperuricemia/ (783) 12 Hyperuricemia.ti,ab. (3452) 13 urate crystal*.ti,ab. (599) 14 11 or 12 (3685) 15 5 or 14 (10258) 16 exp Myocardial Infarction/ (134000) 17 "Myocardial Infarction".ti,ab. (114631) 18 exp heart diseases/ or exp vascular diseases/ or exp cerebrovascular disorders/ or exp stroke/ or exp peripheral vascular diseases/ (1620018) 19 cardiovascular.ti. (73358) 20 (coronary heart disease").ti,ab. (144601) 21 (stroke).ti,ab. (117195) 22 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (1710517) 23 15 and 22 (1387) 24 limit 23 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (485) 34 exp cohort studies/ (1142513) 36 (prospective or cohort).ti,ab. (427992) 39 24 and 34 (121) 40 24 and 36 (65) 41 39 or 40 (142) 70 SR (zoekfilter) 13 – 11 uniek 108 41 not 70 (132) – 130 uniek	141
Is urinezuurverlagende therapie effectief	Medline (OVID)	24 zelfde als bij search risicofactoren	110

om de kans op cardiovasculaire events te verlagen?	2000-feb. 2012 Engels, Nederlands Cochrane (Wiley)	71 Allopurinol/ (6168) 72 exp uricosuric agents/ (5700) 74 allopurinol.ti,ab. (4767) 75 71 or 72 or 74 (13157) 76 24 and 75 (61)	
		#1 MeSH descriptor Gout explode all trees #2 (gout* OR toph* OR podagra):ti,ab,kw #3 (urate and crystal*):ti,ab,kw #4 (#1 OR #2 OR #3) #13 MeSH descriptor Cardiovascular Diseases explode all trees #14 "Myocardial Infarction" or stroke or "coronary heart disease":ti,ab,kw #15 MeSH descriptor Hyperuricemia explode all trees #16 MeSH descriptor Uric Acid explode all trees with qualifier: BL #17 (Hyperuricemia or "urate crystals" or "uracte cristal"):ti,ab,kw #18 (#15 OR #16 OR #17) #19 (#18 OR #4) #20 (#13 OR #14) #21 (#19 AND #20) #22 MeSH descriptor Allopurinol explode tree 5 #23 MeSH descriptor Uricosuric Agents explode all trees #24 (allopurinol):ti,ab,kw #25 (#22 OR #23 OR #24) #26 (#21 AND #25)	
	Embase (Elsevier)	#27 (#26), from 2000 to 2012 19 trials > 9 uniek	
		gout'/exp/mj OR gout*:ab,ti OR toph*:ab,ti OR podagra:ab,ti OR (urate NEAR/2 crystal*):ab,ti OR 'hyperuricemia'/exp/mj OR 'uric acid blood level'/exp/mj OR (urate NEAR/1 crystal*):ab,ti AND ('cardiovascular disease'/exp/mj OR (myocardial NEAR/1 infarction):ab,ti OR 'coronary heart disease':ab,ti OR stroke:ab,ti OR cardiovascular:ti) AND ('allopurinol'/exp/mj OR 'uricosuric agent'/exp/mj OR allopurinol:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2012]/py 64 referenties > 40 uniek	

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Singh et al 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear*	Unclear**	Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010b (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010a (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Jicht: Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)

Uitgangsvraag

Hoe kan de zorg rond patiënten met jicht optimaal worden georganiseerd? Deze uitgangsvraag wordt uitgewerkt in de volgende submodules:

1. Hoe kan de diagnostiek van jicht optimaal worden georganiseerd?
2. Hoe kan de zorg voor patiënten met jicht en comorbiditeit optimaal worden georganiseerd?
3. Hoe kan de communicatie tussen zorgverleners en jichtpatiënt optimaal worden georganiseerd?

Inleiding

Uit de voorgaande modules blijkt dat jicht een complexe ziekte is. De complexiteit van de ziekte wordt veroorzaakt door een aantal factoren waaronder een grote variatie in de uitingen van de ziekte en vaak uitgebreide comorbiditeit, die beperkingen geeft voor een optimale behandeling. Daarnaast vindt de zorg deels in de tweedelijn en deels in de eerstelijn plaats en kan er discontinuïteit in de behandeling en follow-up van de ziekte ontstaan. Goede afspraken over diagnostiek, behandeling en follow-up zijn daarom onontbeerlijk. Goede communicatie tussen zorgverleners en de jichtpatiënt en tussen zorgverleners onderling zijn eveneens essentieel. Uit interviews met patiënten komt naar voren dat patiënten in hun omgeving vaak onbegrip tegenkomen en dat de patiënt en zijn of haar omgeving veel behoefte hebben aan informatie over allerlei zaken, zoals leefstijladviezen, dieetadviezen, het al dan niet gebruik van alcohol en het juiste gebruik van medicatie (voor een samenvatting van de interviews, zie tabblad 'Verantwoording' kopje 'inbreng patientenperspectief').

Referenties

Janssens, H. J., Janssen. M., van de Lisdonk, E. H., Fransen, J., van Riel, P. L., & van Weel, C. (2010). Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis. 69:1255-1256.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:
- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:
- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	nee
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op	geen

			Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.		therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een 'vergeten' ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto 'ken uw ziekte', en meer aandacht in de media. Zo'n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico's en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: 'een lage dosering helpt niet' (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico's van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: 'paardenmiddel', 'opgeblazen gezicht' (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve ('wonder') middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)

- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts

- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje ‘Overwegingen’.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Optimale organisatie van de diagnostiek van jicht

Uitgangsvraag

Hoe kan de diagnostiek van jicht optimaal worden georganiseerd?

Aanbeveling

Onderzoek bij verdenking op jicht synoviaal vocht op aanwezigheid van kristallen:
- altijd in de tweedelijn;
- voor de start van urinezuurverlagende therapie in eerste- en tweedelijn.

Verleen de mogelijkheid tot verwijzing voor uitsluitend een diagnostische punctie.

Samenvatting literatuur

Bij deze deelvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Referenties

Janssens, H. J., Janssen. M., van de Lisdonk, E. H., Fransen, J., van Riel, P. L., & van Weel, C. (2010). Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis. 69:1255-1256.

Overwegingen

In meer dan 90% van de gevallen wordt de diagnose jicht in Nederland op klinische gronden gesteld. Hoewel regelmatig verondersteld wordt dat jicht een eenvoudig klinisch beeld heeft en daarom het stellen van een diagnose op klinische gronden niet moeilijk is, blijkt uit Nederlands onderzoek dat de werkelijkheid anders is (Janssens et al., 2010). In ongeveer 40% van de gevallen van acute pijn en ontsteking van een gewricht wordt in de eerstelijn niet de juiste diagnose gesteld. De diagnose jicht wordt zelden gemist door de huisarts (hoge sensitiviteit; weinig fout-negatieven) maar wel vaak ten onrechte gesteld (lage specificiteit; veel fout-positieven). Hierdoor bestaat de kans op overbehandeling, zeker wanneer wordt besloten om te starten met urinezuurverlagende therapie die langdurig, vaak levenslang, wordt voorgeschreven. Sommige huisartsen vinden dit een reden voor verwijzing naar de reumatoloog ten einde meer zekerheid te krijgen over de diagnose via kristaldiagnostiek.

Optimale diagnostiek maakt in principe gebruik van de gouden standaard: het aantonen van uraatkristallen in het synoviaal vocht. Deze gouden standaard kan niet altijd worden gebruikt. Dit komt ondere andere doordat voor zowel de patiënt als de behandelend arts er een drempel is om een ontstoken en pijnlijk gewricht te puncteren. Het puncteren van een gewricht en het onderzoek van synoviaal vocht met behulp van een polarisatie microscoop vergt speciale kennis en vaardigheden. Een relatief klein aantal professionals (veelal reumatologen) heeft kennis van een juist gebruik van de polarisatie microscoop. Het goed toepassen van de gouden standaard is ook niet zonder problemen. Zeker bij lage concentraties van kristallen of heel kleine kristallen is de kans op het missen van de diagnose reëel. Voor het goed uitvoeren van kristalonderzoek van synoviaal vocht bestaat in Nederland een goed opgezette scholing in het kader van de kerncompetenties van de opleiding tot reumatoloog. Het is onbekend hoe vaak de diagnose wordt gemist bij analyse van synoviaal vocht of hoe vaak in Nederland door de reumatoloog de diagnose op uitsluitend klinische gronden wordt gesteld. Zeker is dat puncteren van een gewricht en onderzoek van synoviaal vocht met enige regelmaat een vooraf niet-verwachte diagnose oplevert.

Omdat jicht een aandoening is met een relatief hoge incidentie en prevalentie is een goede diagnostische methode extra belangrijk. Op een bevolking van 16,7 miljoen inwoners hebben in Nederland naar schatting 250.000 tot 300.000 personen jicht.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn ‘Artritis’ (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:

- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met	nee

					funding acr/eulaR (SugaR)	
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante

dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)
- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:

de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Singh et al 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear*	Unclear**	Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

Optimale organisatie van de zorg bij jicht en comorbiditeit

Uitgangsvraag

Hoe kan de zorg voor patiënten met jicht en comorbiditeit optimaal worden georganiseerd?

Aanbeveling

Volg bij de behandeling van jicht een met de patiënt besproken behandelplan waarin eerste- en tweedelijnszorg zijn afgestemd.

Samenvatting literatuur

Bij deze deelvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Referenties

Janssens, H. J., Janssen. M., van de Lisdonk, E. H., Fransen, J., van Riel, P. L., & van Weel, C. (2010). Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis. 69:1255-1256.

Overwegingen

In Nederland is nog geen structuur opgezet om deze zorg optimaal te regelen. Afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn is hiervoor nodig. Deze richtlijn geeft adviezen over de behandeling van de acute jichtaanval en preventieve maatregelen ter voorkoming van recidieven. Hoewel er veel kennis is over het klinische beeld van jicht zijn er ook kennislacunes zoals die betreffende de samenhang van jicht en frequent voorkomende comorbiditeit. Gebrek aan kennis maakt een goede organisatie van de zorg moeilijker. Toch kan een aantal aandachtspunten worden geïdentificeerd en een aanbeveling worden geformuleerd.

Het verdient aanbeveling om de acute aanval en de preventieve behandeling met urinezuurverlagende therapie in de eerste- en tweedelijnszorg in onderlinge afstemming geprotocolleerd te benaderen. Een bruikbare surrogaatparameter voor de klinische werkzaamheid van de behandeling is een serumurinezuur concentratie <0,36mmol/l. Reumatoloog en huisarts dienen samen toe te zien op voldoende aandacht voor veel voorkomende comorbiditeiten zoals hypertensie, hart- en vaatziekten, hartfalen, nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) en non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Het behoort tot de expertise van de huisarts om het beleid rond comorbiditeiten te coördineren. Het is belangrijk dat eerste- en tweedelijnszorg onderling hun adviezen afstemmen en vastleggen in transmurale afspraken over follow-up en duur van medicatie, evaluatie van cardiovasculaire risico's, een gezonde leefstijl, voldoende lichaamsbeweging, voeding en het gebruik van alcohol.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn 'Artritis' (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter

- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:

- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met funding acr/eulaR (SugaR)	nee
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee

C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, ‘wondermiddelen’);
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)

- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;

- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:
de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.

		referentietest hebben gehad	
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje ‘Overwegingen’.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year					Yes/no/unclear/notapplicable			Yes/no/unclear	
Singh et al 2011	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes/no/unclear Yes	Yes	Yes/no/unclear No	Yes/no/unclear Unclear*	Unclear**	Yes/no/unclear Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_b$ (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010$_a$ (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

© 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS

Organisatie van communicatie tussen zorgverlener en jichtpatiënt.

Uitgangsvraag

Hoe kan de communicatie tussen zorgverlener en jichtpatiënt optimaal worden georganiseerd?

Aanbeveling

Richt informatie aan patiënten primair op: leefstijladviezen, een juiste medicatie en medicatiegebruik en de zorg rond cardiovasculaire comorbiditeit.

Besteedt bij patiëntencontact uitgebreid aandacht aan het belang van therapietrouw voor urinezuurverlagende medicatie.

Het opzetten van een nationale website met de mogelijkheid tot het stellen van vragen wordt aanbevolen.

De website informeert patiënten ondermeer over reguliere en alternatieve behandelingen en de eventuele risico's.

Betrek hierbij de overheid en patiëntenorganisaties om de informatie over jicht toegankelijk te maken voor een groot publiek.

Samenvatting literatuur

Bij deze deelvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Referenties

Janssens, H. J., Janssen. M., van de Lisdonk, E. H., Fransen, J., van Riel, P. L., & van Weel, C. (2010). Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. Ann Rheum Dis. 69:1255-1256.

Overwegingen

Uit interviews met patiënten die lijden aan jicht blijkt dat de voorlichting lacunes vertoont; deze kan worden verbeterd (zie verslag van de patiënteninterviews onder tabblad 'Verantwoording', kopje 'inbreng patientenperspectief'). Ook hiervoor is afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg noodzakelijk. Patiënten ervaren een gebrek aan erkenning van hun ziekte en hebben veel behoefte aan informatie over de ziekte en behandeling ervan. Zij vragen ook aandacht voor het feit dat zij vanuit hun omgeving vaak ongevraagde adviezen krijgen over het wel of niet gebruiken van reguliere en niet-reguliere ('alternatieve') middelen.

Te vaak wordt jicht nog gezien zoals in de karikaturen en cartoons uit de negentiende eeuw: de welvarende, teveel alcohol drinkende dikke man. Dit beeld is onjuist. Veel vaker betreft het personen met een cardiovasculair risicoprofiel die weinig of geen alcohol drinken.

Patiënten geven aan dat zij buiten doktersadviezen om regelmatig niet-reguliere middelen gebruiken. Informeren naar het gebruik van deze middelen is belangrijk om de patiënt te kunnen waarschuwen voor eventuele nadelige effecten en heeft ook een signaalfunctie. Het gebruik van niet-reguliere middelen kan er immers ook op wijzen dat de behandeling van de betrokken patiënt nog niet optimaal is.

Het opzetten van een nationale website over frequent voorkomende ziekten zoals jicht, met een mogelijkheid tot het stellen van vragen (frequently asked questions; FAQ) zou in een grote behoefte voorzien. Bij patiëntencontact is het belangrijk uitgebreid aandacht te besteden aan: de werking en bijwerkingen van medicamenten; therapietrouw; (het risico op) cardiovasculaire comorbiditeit; leefstijladviezen ter preventie van jichtaanvallen en cardiovasculaire comorbiditeit en aan de zin, onzin en eventuele gevaren van niet-reguliere therapieën.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 03-02-2014
Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Klinische geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens

IN SAMENWERKING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Federatie voor Nefrologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Doel en doelgroep

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met jicht. Specifieke doelen van deze richtlijn zijn: het verkrijgen van uniformiteit in preventie en diagnostiek van jicht en in behandeling en begeleiding van patiënten met jicht en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg voor patiënten met jicht. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan betere communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is een richtlijn voor de tweedelijnszorg van patiënten met jicht. Voor de eerstelijnszorg wordt verwezen naar de richtlijn 'Artritis' (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2009). Er is naar gestreefd de richtlijn zoveel mogelijk te laten aansluiten bij deze NHG-standaard.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweedelijn die bij de behandeling van patiënten met jicht betrokken zijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met jicht (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Janssen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, voorzitter
- Dr. T.L.Th.A Jansen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H. Baan, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. M. Gerritsen, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Dr. H.E.J.M. Janssens, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Drs. P. Dubbeld, klinisch geriater, Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Met ondersteuning van:

- Dr. K.N.J. Burger, medisch bioloog en epidemioloog, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. Wessels, medisch informatiespecialist van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Drs. C.M.P.G. van Durme, AIOS
- Drs. I.A.A.M. van Echteld, reumatoloog
- Dr. Ir. I.C.W. Arts, epidemioloog
- Drs. L.B.E. Kienhorst, arts-onderzoeker

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiele belangen	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie
Irene van Echteld	Meelezer	Deelname 3e initiative sponsoring door Abbott	nee	nee	ja, 3e initiative sponsoring door Abbott	nee
Dr. M.K. Reinders	ziekenhuisapotheker	geen	nee	nee	nee	nee
Peter Dubbeld	Klinisch geriater	geen	nee	nee	nee	nee
C.W. Arts	Arts	geen	nee	nee	nee	nee
W.G. Jacobs	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	nee
H. Baan	reumatoloog	geen	nee	nee	nee	deelname 3e initiatief Gout (Abbott) vergoeding kosten
T.L. Jansen	reumatoloog	lecture fee (sporadisch)/lid wetenschappelijke adviesraad voor de volgende firma's: - Abbive - BMS - Janssen - Menarini/Ipsen - Pfizer - Savient - UCB	nee	lid medische adviesraad sarcoïdose belangen vereniging lid medische adviesraad Jichtpatiënten	Projectleider van landelijke studie POEET (stappen van TNFi bij RA) met funding via ZonMW/VWS. Projectleider van POEET-substudies 1) POET-US met focus op voorspellende waarde van gewrichtsecho op succesvol stoppen TNFi, alsook 2) enotheelmetingen bij POEET, beide middels funding van Abbvie; Europacoordinator in Study of Update Gout criteria met	nee

					funding acr/eulaR (SugaR)	
S.J. van der Linden	Hoogleraard Reumatologie mama	geen	nee	nee	nee	nee
E.N. van Roon	Ziekenhuisapotheker/Hoogleraar Klinische Farmacotherapie	geen	nee	nee	nee	nee
H. Janssens	Huiarts en senior onderzoeker	lid redatiecommissie Geneesmiddelenbulletin (onbetaald)	nee	nee	nee	nee
Dr. C.E. Douma	Internist nefroloog	Lid Kwaliteitscommissie NfN	nee	nee	nee	nee
C.J. Haagsma	Meelezer	geen	nee	nee	nee	nee
L.B.E. Kienhorst	arts-onderzoeker	geen	nee	nee	nee	nee
M. Gerritsen	reumatoloog	geen	Eenmalige deelname adviesraad Sobi. Geen directe financiële belangen in bovengenoemd of ander bedrijf.	nee	Geen. Geplande studie naar effect Anakinna op therapie-resistente jicht aanval. Medicament en placebo geleverd door Sobi. Geen verdere financiële belangen firma.	geen
Matthijs Janssen	reumatoloog	geen	geen	nee	nee	nee
Mart van de Laar	hoogleraar Reumatologie Universiteit Twente	vz consilium Ned. Ver. van Reumatologie (onbetaald), eigenaar Transparency-in-Health bv (betaald), vz Dream register (onbetaald)	eigenaar Transparency-in Healthcare bv. Adviseert van Novartis terzake Canakinumab	vz Dreamregister, vz Concilium Ned. Ver. Van Reumatologie	nee	nee
Caroline van Durme		geen	nee	nee	nee	nee

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief met patiënteninterviews (deels telefonisch). Een verslag van de patiënteninterviews is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Het verslag is hieronder terug te vinden. Ook is in de oriënterende fase gezocht naar literatuur vanuit patiëntenperspectief, hierbij is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd zoekfilter (bijlage 'Zoekfilter patiëntenperspectief'). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds en de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten.

Verslag patiënteninterviews

Notulen patiënteninterviews Richtlijn Jicht (plenair + telefonisch)
Datum: 12 april 2012
Tijd: 16.00-19.00 uur
Aanwezigen: twee patiënten; dr. K.N.J. Burger (OMS / OPK; adviseur); dr. M. Janssen (reumatoloog; voorzitter werkgroep richtlijn Jicht)
Afwezig maar telefonisch geraadpleegd (telefonisch interview): twee patiënten
Patiëntkarakteristieken: man (4), 65 tot 67 jaar, 7 tot 25 jaar na diagnose

Onderwerpen die tijdens de plenaire sessie en telefonische interviews als verbeterpunten in de zorg geïdentificeerd zijn en voorstellen om deze te verbeteren:
Algemeen

- ondanks het feit dat jicht relatief vaak voorkomt, met name onder ouderen, en de incidentie van jicht toeneemt door de vergrijzing, is jicht slecht bekend onder niet-patiënten. Jicht lijkt een ‘vergeten’ ziekte. Hierdoor ondervinden patiënten vaak weinig begrip van hun omgeving, en praten niet graag over hun ziekte;
- patiënten zijn gebaat bij meer openheid en een betere voorlichting over de ziekte jicht onder de algemene bevolking;
- een bredere en betere kennis van veelvoorkomende ziektes zoals jicht zou bereikt kunnen worden door het starten van een centrale website onder het motto ‘ken uw ziekte’, en meer aandacht in de media. Zo’n centrale website zou moeten worden ondersteund door de overheid en medische beroepsverenigingen.

Patiëntenvoorlichting

- er is veel onduidelijkheid bij patiënten welke factoren de kans op een jichtaanval vergroten of juist verkleinen en in welke mate:
- relatie tussen dagelijkse activiteiten (lichamelijke en psychische belasting, werk, sport, lange vliegreizen) en de kans op een jichtaanval;
- relatie tussen levensstijl en voedingfactoren (alcohol; seafood; Nieuwe Haring) en de kans op een jichtaanval;
- welke factoren belangrijk zijn, en welke (veel) minder of nauwelijks.
- er is vaak onduidelijkheid bij patiënten over de bijwerkingen van jichtmedicatie:
- bijsluiters bevatten zeer uitgebreide informatie over tal van bijwerkingen, vaak zeer ernstige. De patiënt heeft moeite om deze informatie op waarde te schatten in relatie tot de voorgeschreven dosering, en de ziekte jicht;
- één patiënt geeft aan dat de apotheker zeer goede informatie verstrekt met betrekking tot risico’s en bijwerkingen (onder andere in de vorm van print-outs).
- door de ernst en het chronisch verloop van de ziekte zijn patiënten erg gevoelig voor (goedbedoelde) adviezen uit hun omgeving;
- mede door de onduidelijkheid die bestaat bij patiënten over risicofactoren en (bijwerkingen van) medicatie, zijn patiënten snel geneigd om af te wijken van doktersvoorschriften, alternatieve middelen te testen, of hun levensstijl en voedingspatroon aan te passen:
- verhogen van de colchicine dosering op advies van de omgeving: ‘een lage dosering helpt niet’ (: is de patiënt voldoende op de hoogte van de risico’s van colchicine?);
- niet gebruiken van prednison op advies van de omgeving: ‘paardenmiddel’, ‘opgeblazen gezicht’ (: realiseert de patiënt zich voldoende dat het om een lage dosering prednison gaat en een relatief korte behandelduur?);
- gebruik van alternatieve (‘wonder’) middelen: Alkalife, glucosamine, ...;
- gebruik van alternatieve pijnstillers.
- er is behoefte aan betere voorlichting:
- welke factoren verhogen of verlagen de kans op een jichtaanval, en hoe sterk? Welke algemene adviezen vloeien hier uit voort, rekening houdend met de algemene gezondheid van de patiënt?
- welke behandelopties zijn er, en wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de voorgeschreven medicijnen. Deze voorlichting moet worden toegespitst op de jichtpatiënt (relevante

dosering);
- aandacht voor vragen van de patiënt (FAQ; vraag en antwoord, in brochure of op website);
- aandacht voor omgevingsgeluiden: hoe om te gaan met de goedbedoelde adviezen die de patiënt bereiken vanuit de omgeving?
- aandacht voor alternatieve middelen (Alkalife, glucosamine, 'wondermiddelen');
- aandacht voor de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes;
- niet alleen gericht op de patiënt, maar ook op de betrokkenen (vergroten van begrip). Aandacht voor de grote invloed die de ziekte kan hebben op het dagelijks functioneren (werken, sport);
- niet alleen bij het stellen van de diagnose, maar gedurende het hele behandeltraject. Informatie verstrekt bij de 1e diagnose wordt vaak slecht verwerkt door de patiënt;
- niet alleen mondeling, maar ook schriftelijk (goede brochure; website).

Behandelaar (algemeen)
- patiënten zijn vaak niet voorgelicht over de relatie tussen jicht en een verhoogd risico op hart- en vaatziektes. Onduidelijk is of patiënten voldoende worden gecontroleerd op hart- en vaatziektes;
- door het chronisch verloop van de ziekte jicht en vaak terugkerende en ernstige symptomen (aanvallen), bestaat er bij patiënten vaak de behoefte aan een second opinion. Deze onafhankelijke analyse van het ziekteverloop en medicatiebeleid wordt door patiënten zeer verhelderend gevonden;
- patiënten geven aan dat aanvallen vaak optreden op bepaalde momenten, wanneer er sprake is van grote lichamelijke en psychische belasting, bijvoorbeeld bij piekbelasting op het werk. Zo'n jichtaanval komt dan op het slechts denkbare moment. Patiënten zouden graag beschikken over extra medicatie (profylaxe) om deze voor hun 'voorspelbare' jichtaanvallen te voorkomen;
- betere voorlichting over hart- en vaatziekterisico, en meer aandacht voor preventie van hart- en vaatziekte bij jichtpatiënten is gewenst.

Huisarts
- één patiënt met chronische jicht (25 jaar jicht) en regelmatige jichtaanvallen is nooit doorverwezen door de huisarts en min of meer door toeval (ziekenhuisopname i.v.m. ernstige infectie) recent in contact gekomen met de reumatoloog die de definitieve diagnose (kristalbewijs) heeft gesteld en de behandeling (nu ook met urinezuur-verlagende therapie) heeft overgenomen;
- de patiënt verklaard niet te zijn voorgelicht door de huisarts over (of gecontroleerd op) hart- en vaatziekterisico, en wordt pas recent behandeld voor hoge bloeddruk;
- de patiënt is ontevreden over de procedure die gevolgd wordt bij een jichtaanval. Na telefonisch contact met de huisartspraktijk volgt geen consult met de huisarts, maar wordt een herhaalrecept (pijnstiller) verstrekt door de praktijkassistent. De patiënt geeft aan behoefte te hebben aan meer contact met de huisarts;
- een tweede chronische jichtpatiënt is op eigen verzoek recent doorverwezen naar de reumatoloog vanwege pijn in het polsgewricht, met name om meer zekerheid te krijgen over de diagnose (reuma versus jicht). De reumatoloog heeft de definitieve diagnose gesteld (kristalbewijs) en behandeling met urinezuurverlagende therapie gestart;
- eerder werd de patiënt door de huisarts uitsluitend behandeld met pijnstillers, in eerste instantie naproxen, waar de patiënt ernstige bijwerkingen van ondervond. De patiënt verklaard het gevoel te hebben dat huisartsen betrekkelijk weinig kennis hebben van de ziekte jicht;
- de organisatie van zorg rond jichtpatiënten verdient extra aandacht, met name het samenspel en verwijsbeleid tussen eerstelijns en tweedelijns zorg. Dit lijkt in het bijzonder te gelden bij patiënten met langdurige chronische jicht, die gebaad zouden zijn bij een betere (persoonlijke) begeleiding, en een regelmatige herevaluatie van hun behandelplan.

Methode ontwikkeling

Evidence based

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Richtlijnendatabase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; AGREE Next Steps Consortium, 2009; www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'Richtlijn voor Richtlijnen' van de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse hebben de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij naar gewenste en ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor zover mogelijk wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network,Trip en van het National guideline clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen met op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld met op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen:

de kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/) (Atkins et al., 2004).
Voor vragen over de waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose:
bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004), waarbij de bewoording van de GRADE methode is gebruikt zoals hieronder weergegeven (tabellen 1 en 2).

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meer conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in module 'Randvoorwaarden (Organisatie van de zorg)'.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader of vervolg onderzoek staat in bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers aan de patiënteninterviews, het Reumafonds, de Nederlandse Vereniging voor Jichtpatiënten (NVvJ) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Autorisatie datum: 03-02-2014

Bijlage

Indicatoren

Indicator 1

Urinezuurverlagende therapie bij chronische jicht	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Teller	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie en een serumurinezuurconcentratie beneden 0,36 mmol/l heeft bereikt.
Noemer	Aantal patiënten met kristalbewezen jicht dat tenminste zes maanden is behandeld met serumurinezuurverlagende therapie.
Type indicator	Uitkomstindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: patiënten met CrCl <30 ml/min; patiënten met pre-existente verhoging ≥ 2 keer de normaalwaarde van één of meer van de leverenzymen; patiënten met bijwerkingen of intolerantie voor serumurinezuurverlagende middelen (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met chronische jicht door het optimaliseren van serumurinezuurverlagende therapie. De richtlijn stelt dat kristalbewijs dient te worden verkregen alvorens gestart kan worden met urinezuurverlagende therapie. Doel van serumurinezuurverlagende therapie is het voorkomen van jichtaanvallen. Serumurinezuur (SUZ) is een surrogaatmarker voor de effectiviteit van serumurinezuurverlagende therapie. Bij een SUZ <0,36 mmol/l is er meestal sprake van adequate serumurinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen.

In de waarneming van de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie tussen behandelaars (huisartsen, reumatologen) in de afstemming van serumurinezuurverlagende therapie op de individuele patiënt met chronische jicht. Regelmatig wordt de streefwaarde voor urinezuurverlagende therapie, SUZ<0,36 mmol/l, niet behaald terwijl in veel gevallen door aanpassing van de serumurinezuurverlagende therapie (dosisescalatie, alternatieve serumurinezuurverlagende medicatie) die streefwaarde wel haalbaar blijkt. Ook na een correcte eerste instelling van de serumurinezuurverlagende therapie wordt de effectiviteit van de therapie niet altijd voldoende gecontroleerd, waardoor patiënten op de lange termijn mogelijk een suboptimale urinezuurverlagende therapie ontvangen. Hierdoor ontvangen patiënten met jicht niet altijd de juiste zorg. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
Met de huidige behandelopties is de streefwaarde, SUZ<0,36 mmol/l, niet voor alle patiënten die in aanmerking komen voor urinezuurverlagende therapie haalbaar. Een belangrijke succesparameter is de therapietrouw voor de serumurinezuurverlagende therapie. Therapietrouw kan vergroot worden door regelmatig contact met de patiënt en het geven van goede voorlichting. Therapietrouw hangt af van de casemix en zal altijd suboptimaal zijn voor een deel van de patiëntenpopulatie.
De werkgroep acht daarom een score op deze indicator van tenminste 70% reëel en wenselijk.

Definities
Kristalbewezen jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Serumurinezuurverlagende therapie: therapie met serumurinezuurverlagende medicatie. Deze therapie is geïndiceerd bij patiënten met kristalbewezen jicht die 2 of meer jichtaanvallen per jaar hebben of waarbij sprake is van de vorming van tofi of uraatstenen.

Registreerbaarheid
Behandeling en behandelduur van SUZ-verlagende therapie en SUZ-waardes staan vermeld in de status / het EPD. De exclusiecriteria zijn terug te vinden in het patiëntendossier. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee mogelijk arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren
De indicator betreft patiënten met de zekere diagnose jicht verkregen middels kristalbewijs. Patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen en patiënten die niet in aanmerking komen voor SUZ-verlagende therapie vanwege bijwerkingen of intolerantie voor de SUZ-verlagende therapie zijn uitgesloten van de indicator. De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten
Door kristalbewijs als inclusiecriterium te nemen wordt de kans op onterechte behandeling verkleind. De indicator zou aanleiding kunnen geven tot overbehandeling resulterend in een zeer sterke daling van serumurinezuur. Het is niet bekend of een verlaging van het serumurinezuur ver beneden de streefwaarde van 0,36 mmol/l (< 0,10 mmol/l) nadelige effecten kan hebben. Enkele patiënten zijn al aanvalsvrij bij een (iets) hogere urinezuurconcentratie dan 0,36 mmol/l en behoeven geen verdere intensivering van de behandeling. De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 2

Brief aan huisarts met betrekking tot cardiovasculair risicomanagement bij jicht	
Operationalisatie	Het percentage nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht bij wie in de brief van de reumatoloog aan de huidige huisarts deze verzocht wordt de patiënt te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.
Noemer	Het aantal nieuwe patiënten met de diagnose jicht.

Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle nieuwe patiënten met jicht gezien in het verslagjaar; diagnose jicht middels kristalbewijs Exclusie: niet van toepassing.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit; Tijdigheid; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale zorg bij patiënten met jicht door het tijdig in kaart brengen van cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met jicht hebben een verhoogd cardiovasculair risico en behoeven extra aandacht bij het cardiovasculair risicomanagement.
In de beleving van de werkgroep is het verhoogde risico op cardiovasculaire comorbiditeit bij patiënten met jicht nog onvoldoende bekend bij huisartsen, waardoor patiënten met jicht niet altijd een adequate preventieve behandeling voor cardiovasculaire comorbiditeit ontvangen. Dit komt omdat jicht niet in de specifieke aanbevelingen is opgenomen in de herziene richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2011) van het NHG. Een brief van de reumatoloog waarin de huisarts wordt geïnformeerd over het verhoogde cardiovasculair risico van de patiënt en wordt gestimuleerd tot het regelmatig screenen van risicofactoren en adequaat preventief beleid is dan ook van groot belang. In de huidige praktijk is het verstrekken van deze informatie aan de huisarts nog geen standaardpraktijk. De indicator leidt tot vermindering van de ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 90% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus

Brief van reumatoloog aan huisarts: bij elke patiënt die wordt gezien door een reumatoloog met bevestigde diagnose jicht dient een brief te worden verstrekt aan de betrokken (huidige) huisarts. Deze brief dient tenminste te vermelden dat het aanbeveling verdient betrokkene te oormerken voor het bepalen en zo nodig behandelen van het cardiovasculair risico, conform de daarvoor geldende richtlijnen.

Registreerbaarheid
De brief van de reumatoloog aan de huisarts wordt vermeld in de status / het EPD en bevindt zich in het patiëntendossier. De aanbeveling aan de huisarts kan via een blooktekst toegevoegd worden aan de huisartsenbrief en is daarom gemakkelijk te implementeren in de dagelijkse praktijk. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren
De indicator lijkt robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijke ongewenste effecten
De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van de indicator.

Indicator 3

Diagnose jicht in de tweedelijnszorg	
Operationalisatie	Het percentage patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Teller	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht waarbij de diagnose berust op kristalbewijs.
Noemer	Het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde jicht (met of zonder kristalbewijs).
Type indicator	Procesindicator.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: contra-indicaties voor punctie van medische aard; weigering van punctie door patiënt (gedocumenteerd in het patiëntendossier).
Kwaliteitsdomein	Veiligheid; Effectiviteit; Doelmatigheid.
Meetfrequentie	Eenmaal per verslagjaar.
Verslagjaar	Afgelopen volledige kalenderjaar.
Rapportagefrequentie	Eenmaal per verslagjaar.

Toelichting
Achtergrond en variatie in zorg
Doel van de indicator is het bevorderen van optimale tweedelijnszorg bij patiënten met jicht door het stellen van de definitieve diagnose jicht met behulp van kristalbewijs. De zekere diagnose jicht is alleen te stellen met kristalbewijs: het aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of door punctie van een tofus. Deze vorm van diagnostiek is de kwaliteit en meerwaarde van de reumatoloog. Belangrijk is dat de reumatoloog adequate training heeft gevolgd in het verrichten van kristalonderzoek. Bij het stellen van de diagnose jicht op basis van klinische criteria bestaat een reëel risico op onjuiste behandeling van de patiënt vanwege een vals positieve of vals negatieve diagnose. Een langdurige, vaak levenslange, behandeling met SUZ-verlagende therapie zou uitsluitend moeten worden ingesteld na het stellen van de definitieve diagnose jicht middels kristalbewijs. Door deze indicator kan zoveel mogelijk worden voorkomen dat langdurige SUZ-verlagende therapie voorgeschreven wordt zonder dat de definitieve diagnose jicht is gesteld middels kristalbewijs.

Volgens de werkgroep bestaat er een aanzienlijke variatie bij reumatologen in het stellen van de diagnose jicht. Regelmatig wordt de diagnose jicht gesteld op grond van klinische criteria, zonder punctie van gewricht of tofus. De indicator leidt tot vermindering van deze ongewenste klinische variatie en draagt daarmee bij aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg rondom patiënten met jicht.
De werkgroep acht een score op deze indicator van tenminste 80% reëel en wenselijk.

Definities
Diagnose jicht middels kristalbewijs: jicht bevestigd door microscopisch aantonen van uraatkristallen in synoviaalvocht of tofus.

Registreerbaarheid
De diagnose jicht en de wijze waarop deze diagnose is gesteld wordt vermeld in de status / het EPD. Registratie van de indicator vergt dossieronderzoek en is daarmee arbeidsintensief. Naar verwachting zal met de toenemende automatisering van patiëntengegevens het arbeidsintensieve karakter van deze indicator gaan afnemen. De werkgroep is van mening dat de relatief hoge registratielast opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijk verstorende factoren

De indicator betreft patiënten met verdenking jicht. Patiënten waarbij in een eerder reumatologisch onderzoek al de diagnose jicht is gesteld op grond van kristalbewijs zijn uitgesloten van de indicator, evenals patiënten waarbij een punctie om medische redenen is gecontra-indiceerd of patiënten die een punctie weigeren (gedocumenteerd in het patiëntendossier). De indicator lijkt derhalve robuust, er zijn geen voor de hand liggende verstorende factoren aan te wijzen.

Mogelijk ongewenste effecten

De indicator geeft mogelijk aanleiding tot overbodige puncties (overdiagnostiek) die belastend zijn voor de patiënt en met potentieel negatieve effecten, met name voor risicopatiënten. De werkgroep verwacht echter geen noemenswaardige, ongewenste effecten van de indicator. De werkgroep is van mening dat de kleine kans op overdiagnostiek opweegt tegen de te verwachten winst: het voorkomen van onderdiagnostiek en onterechte behandeling met SUZ-verlagende therapie.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Een richtlijn heeft tot doel professionals te ondersteunen in het maken van keuzes inzake diagnostiek en behandeling van ziekten en zo de zorg van patiënten te verbeteren.
De prevalentie van jicht bij volwassenen is hoog, 1 tot 2% (Richette et al., 2010), waardoor veel in het ziekenhuis werkende artsen te maken krijgen met patiënten die deze ziekte hebben. De hoogste prevalentie (4%) wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75–84 jaar, en jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt (Harris et al., 1995; Wallace et al., 2004). De verwachting is dat ook in Nederland het aantal patiënten met jicht zal toenemen met als voornaamste oorzaken: de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht. Dit betekent een toename van de zorgvraag. Deze toename vergt een goede afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg inzake preventie, diagnostiek en behandeling van jicht.

De belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vervat in de uitgangsvragen van deze richtlijn en worden in de betreffende hoofdstukken aan de hand van de literatuur geanalyseerd en besproken. Een andere belangrijke bron voor het onderkennen van de knelpunten zijn de uitkomsten van interviews met patiënten; een samenvatting van de interviews is te vinden in de bijlagen.

In het kort worden de knelpunten met de daarbij behorende uitgangsvragen toegelicht.

a) Wat zijn de risicofactoren voor jicht?
Het is belangrijk de risicofactoren voor jicht te kennen. Mogelijk dat door het beïnvloeden van deze risicofactoren de prevalentie van jicht kan dalen. Uit patiënteninterviews kwam naar voren dat patiënten leefstijladviezen in het kader van secundaire preventie belangrijk vinden. De richtlijn zal ingaan op de vraag in hoeverre specifieke leefstijladviezen zinvol zijn. Een aantal leefstijladviezen is tevens onderdeel van de aanpak van een groter maatschappelijk probleem: het toenemend aantal personen met obesitas en de daarbij behorende morbiditeit en kosten in de gezondheidzorg.

b) Wat is de waarde van klinische criteria en diagnostische tests in de diagnose van jicht?
De diagnose jicht wordt gesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen in een punctaat van een gewricht of een tofus. In situaties waarin geen kristalbewijs kan worden verkregen is men voor het stellen van de diagnose aangewezen op de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming. De richtlijn gaat in op de vraag hoe betrouwbaar de klinische blik, diagnostische criteria of beeldvorming zijn, zodat inzicht wordt verkregen in de betrouwbaarheid van de diagnose zonder kristalbewijs.

c) Wat zijn effectieve en veilige methoden om een acute jichtaanval te behandelen?
Het aantal behandelopties van een acute jichtaanval is beperkt. Knelpunten zijn de potentiële bijwerkingen van jichtmedicamenten en contra-indicaties voor het gebruik van de medicamenten bij comorbiditeiten zoals diabetes mellitus (glucocorticoïden), hartfalen (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), nier- en/of lever insufficiëntie (NSAIDs). Deze richtlijn beoordeelt de verschillende behandelstrategieën en voor- en nadelen van de behandelingen.

d) Welke behandeling biedt optimale preventie tegen recidiverende jicht?
Preventie van nieuwe aanvallen van jicht en van gewrichtsschade is een belangrijk onderdeel in de behandeling van deze ziekte. Het aantal medicamenten dat voor deze indicatie beschikbaar is, is beperkt. Ook kan het maken van een juiste behandelkeuze moeilijk zijn door de aanwezigheid van contra-indicaties. De effectiviteit en veiligheid van de verschillende urinezuur verlagende medicamenten worden vergeleken en de afwegingen die van belang zijn bij de behandeling van de individuele patiënt worden besproken.

e) In hoeverre is jicht geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen?
Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan inzicht in de relatie tussen jicht en een verhoogd cardiovasculair risico. Het samengaan van jicht met cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypertensie, is eerder regel dan uitzondering. Het is echter onduidelijk hoe sterk jicht en hyperurikemie het risico op hart- en vaatziekten verhogen en of het verhoogde risico onafhankelijk is van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren. In de recente richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2012) worden jicht en hyperurikemie niet aangemerkt als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Deze richtlijn beschrijft hoe sterk de associatie van jicht met cardiovasculaire ziekten is.

f) Wat is de optimale organisatie van zorg rond jichtpatiënten?
Een knelpunt is dat een duidelijke organisatie rond de zorg van patiënten met jicht ontbreekt. Omdat jicht frequent voorkomt en het de verwachting is dat de prevalentie toeneemt, is het belangrijk om de organisatie van de zorg en de afstemming tussen de eerste- en tweedelijnszorg goed te regelen. Deze richtlijn geeft hiervoor adviezen.

Literatuur
Harris, C.M., Lloyd, D.C., & Lewis, J. (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. J Clin Epidemiol, 48, 1153-8.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2012). NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement(eerste herziening; 2012). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl Op: februari 2013.
Nederlands Huisartsen Genootschap (2009). NHG-Standaard Artritis (eerste versie; 2009). Geraadpleegd via: nhg.artsennet.nl. Op: februari 2013.
Richette, P., & Bardin, T. (2010). Gout. Lancet, 375, 318-28.
Wallace, K.L., Riedel, A.A., Joseph-Ridge, N., & Wortmann, R. (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol, 31, 1582-7.

Zoekfilter patiëntenperspectief

46. exp Consumer Participation/
47. ((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)).ti,ab.
48. "Patient Acceptance of Health Care"/
49. exp Attitude to Health/
50. *exp consumer satisfaction/ or patient preference/
51. "patient-focused".ti,ab.
52. "patient-centred".ti,ab.
53. (patient adj3 (attitude? or preference)).ti,ab.
54. "patient satisfaction".ti.
55. cooperative behavior/
56. exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab.
57. exp Adaptation, Psychological/
58. coping.ti,ab.
59. ("self perception" or "self concept").ti,ab.
60. exp health education/ or patient education as topic/
61. exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/
62. ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab.

63. empowerment.tw.
64. ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab.
65. *"Quality of Life"/ or "Quality of Life"/px [Psychology]
66. (QoL or "Quality of life").ti.
67. Personal Autonomy/ or self concept/
68. consumer advocacy/ or freedom/
69. Needs Assessment/
70. Patient Advocacy/
71. Self-Help Groups/
72. Life Change Events/
73. Attitude to Death/
74. Patient-Centered Care/
75. exp Professional-Patient Relations/
76. Self Care/
77. self-management.ti.
78. ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab.
79. "expert patient*".ti,ab.
80. or/45-79
81. exp Decision Making/
82. exp Communication/
83. Stress, Psychological/
84. Emotions/
85. vignette*.ti,ab.
86. or/81-85
87. exp Patients/px [Psychology]
88. (patient* or consumer*).ti.
89. 87 or 88
90. 86 and 88
91. "focus group*".ti,ab.
92. focus groups/ or narration/
93. qualitative.ti.
94. 91 or 92 or 93
95. 80 or 90 or 94

Methodologische checklist

Module Risicofactoren jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective non-pharmacological interventions for the prevention of gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Singh et al 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear*	Unclear**	Unclear**

*Meta-analyses were not performed
**Potential publication bias or conflicts of interest were not discussed, but are unlikely to cause biased results for most of the (nutritional) risk factors

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Module Diagnose

Assessment of study quality – diagnostic test accuracy studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: what is the diagnostic value of clinical criteria and diagnostic tests in diagnosis of gout?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be	10 Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	11 Were withdrawals from the study explained?	Level of evidence A1 A2 B C

	yes/no/?	yes/no/?	reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/?	using a reference standard? yes/no/?	yes/no/?	reference standard)? yes/no/?	reference standard and vice versa? yes/no/?	available when the test is used in practice? yes/no/?	yes/no/?	yes / no / ?	
Malik et al, 2009	? (ill-defined case mix)	Yes	Yes (but did not coincide)	Yes	Yes	Yes	? (but probably not relevant; interviewer was blinded to reference test result)	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010b (Ann Rheum Dis 96, 1097-1102)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Pelaez-Ballestas et al, 2010	No (only cases; no control group)	? (golden standard only used in 15% cases)	Yes	No (only 15% diagnosed with gold standard)	?	Yes	Yes	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Vasquez-Mellado et al, 2011	No (referred because of any type of arthritis; % referred for suspected gout unknown)	Yes	Yes	Unclear (unclear if patients with suspected non-gouty arthritis received ref test)	Yes	Yes	?	Yes	No (not relevant)	? (not mentioned)	B
Janssens et al, 2010a (Arch Int Med 170, 1120-1126)	No (primary care population)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (but probably not relevant)	Yes	No (not relevant)	? (but % missing data is low)	B
Rettenbacher, 2008	Yes (referred for suspected gout)	? (golden standard in 35% patients)	Yes	No (max 55% of gout cases diagnosed with gold standard)	?	? (index test may have contributed to diagnosis in patients not receiving gold standard)	?	Yes	No (not relevant)	Yes (18% excluded because of unclear diagnosis)	B
Thiele and Schlesinger, 2007	? (cases and matched controls)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (first examiner not blinded to reference test)	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B
Thiele en Schlesinger, 2010	? (5 selected patients)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (indirect outcome)
Perez-ruiz et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No (not relevant)	? (none?)	B (alternative outcome)
Wright et al, 2011	? (cases and hospital controls)	? (golden standard in 28% cases)	Yes	No (golden standard in 28% cases)	Yes	Yes	? (not fully blinded)	Yes	No	? (none?)	B (alternative outcome)
Bhadani et al, 2006	? (7 cases selected from records)	Yes	Yes?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C
Rege et al, 2000	? (2 cases)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	none	C

Module Behandeling van acute jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for acute gout?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
De la Torre, 1987 [in Spanish]*1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; small study size; statistical flaws
Rubin et al, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes; random. Method not described; questionable imputation method (LVCF)
Schumacher et al, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear; mITT with unspecified imputation method
Maccagno et al, 1991	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Yes; lack of statistics
Lederman, 1990	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	Unclear*4	No	No	Yes	Yes	No
Altman et al, 1988	Unclear*2	Unclear*2	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No
Lomen et al, 1986	No*3	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes; protocol violation (not all treated patients included in analysis)
Schumacher et al, 2010*5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes? *5	No? *5	No? *5	Yes? *5	Yes? *5	Yes; meeting abstract, study quality can not be fully determined
Man et al, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Janssens et al, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Terkeltaub et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No*6	Yes*7	Yes	Yes; random. method not described
Ahern et al, 1987	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	Unclear*2	No	No	Yes	Yes	Yes; random. method not described
Schlesinger et al, 2002	No	No	No	No	No	No	Unclear	Yes	Yes; small study size

Footnotes:
*1 study quality determination based on SR of Sutaria et al (2006) and Underwood (2011)
*2 stated ‘double-blind’ but no details provided
*3 improper randomization method used (‘first 2 patients from each clinic assigned to indometacin’)
*4 randomization and blinding method not described (and number of pills taken per day differs between treatment groups)
*5 meeting abstract, not taken into account in grading evidence (see GRADE profile)

*6 selective outcome reporting of secondary outcome measures
*7 not described in manuscript, but from data available at ClinicalTrial.gov

Module Preventie van recidiverende jicht

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Underwood 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Unclear	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – intervention studies

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept ‘blind’ to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept ‘blind’ to participants’ exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Reinders 2009a (ARD 68:51)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*2	No*2	Yes*3
Reinders 2009b (ARD 68:892)	Yes	No	No	Unclear	No*1	No	Yes*3	No*4	Yes*5
Becker 2005a (NEJM 353:2450)	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2005b (Arthr Rheum 52:916)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	No	No	Yes*6
Becker 2009	Yes	No	No	No	No*1	Unclear	No	No	Unclear
Becker 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	Unclear	Yes	Yes	No
Schumacher 2009b	Unclear	Unclear	No	No	No*1	Unclear	Unclear	No	No
Sundy 2011	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No*1	No	Yes	No	Yes*8
Akkasilpa 2004	Unclear	No	No	No	No*1	No	No	No	Yes*9

Footnotes:
*1 serum urate used as surrogate outcome measure
*2 2-stage trial with 14/96 excluded post-randomization at stage 1, and 3/27 and 4/35 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation)
*3 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial
*4 2-stage trial with 10/65 excluded post-randomization at stage 1, and 4/21 and 1/8 at stage 2 (poor adherence [based on serum oxipurinol], lost to follow-up, protocol violation, adverse events)
*5 relatively short follow-up (2+2 months); open label trial; low number of patients in one of the treatment groups (benzbromaron, stage-2)
*6 data collection and statistical analysis by manufacturer
*7 short follow-up (28 days); role sponsor in data collection and statistical analysis unclear
*8 definition of primary outcome was changed; data collection and statistical analysis by manufacturer

*9 short follow-up (4 weeks); age difference between groups (5years) despite randomization

Methodology checklist – intervention studies (observational)

Research question: what are effective and safe treatments for recurring gout attacks?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete, and similar for all treatments? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Were the treatments of interest adequately defined? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Other limitations? (yes/no/unclear)
Pharmaceutical interventions							
Perez-Ruiz 2002b	No*4	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes*5
Becker 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Potential role of kidney function replacement therapy							
Ohno 2005	No*1	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*2
Ifudu 1994	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Yes*3

*1 ESRD patients with or without gout or HU (only 16% gout patients, n=79; subgroup ill-defined)
*2 Patient group and methods poorly described
*3 very small subgroup with gout (n=13), data ill-described, lack of statistics
*4 very heterogeneous group of patients
*5 ULT prescribed based on clinical grounds: treatment groups are not comparable e.g. patients with 'massive tophaceous deposits' were all assigned to one of the treatment groups

Module Cardiovasculair risicomanagement

Quality assessment voor systematic reviews
Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim et al, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Kim et al, 2009	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Methodology checklist – prognostic studies
(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Research question: Are gout and hyperuricemia independent risk factors for cardiovascular disease?

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Krishnan 2008	Yes*1	Yes	Yes	Yes*2	Unclear*3	Yes	A2
Choi 2007	Yes*4	Yes	Yes	Yes*5	Unclear*3	Yes	A2
Kuo 2010	Yes	Unclear*6	Yes	Yes	Unclear*3	No*7	B
Cohen 2008	Yes*8	Unclear	Yes	Unclear*9	Unclear*3	Unclear	B

Footnotes:

*1middle-aged men with high CVD risk
*2three definitions used for gout; none of them based on crystal-proof
*

Kennislacunes

De belangrijkste kennislacunes bij de richtlijn jicht hebben betrekking op:
Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
De organisatie van de zorg.

Met het oog op toekomstig onderzoek is prioritering van deze verschillende lacunes wenselijk. De werkgroep kent de hoogste prioriteit toe aan het verbeteren en uitbreiden van de therapeutische mogelijkheden voor jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt omdat het beschikbare arsenaal aan medicamenten klein is en er veel contra-indicaties zijn. Om de prevalentie van jicht en comorbiditeiten inzichtelijk te maken en de resultaten van de behandeling te kunnen evalueren is het opzetten van een registratiesysteem voor jicht essentieel. Ook een betrouwbare diagnostiek is van belang voor het voorschrijven van de juiste medicatie en follow-up. Het toegankelijk maken en verbeteren van de diagnostiek heeft in de ogen van de werkgroep ook hoge prioriteit. Tenslotte hebben maatregelen om de behandeling te verbeteren alleen maar effect wanneer inzicht wordt verkregen in patiëntgebonden factoren die een goede behandeling bevorderen. Daarvoor is een goede organisatie van de zorg noodzakelijk.

Overzicht van kennislacunes met bijbehorende onderzoeksvragen

1. Het verbeteren en uitbreiden van de mogelijkheden voor behandeling van jicht en het inspelen op contra-indicaties voor de therapie.
Wat is de optimale behandelstrategie bij geriatrische patiënten?
Is combinatietherapie effectiever dan monotherapie voor wat betreft verlaging van het serumurinezuur?
Hoe kunnen bijwerkingen van urinezuurverlagende therapie worden voorkomen?
Wat is de behandelstrategie voor moeilijk behandelbare jicht (o.a. bij ernstige nierinsufficiëntie, leverziekte, dialyse, ernstig hartfalen)?
Jicht en hypertensie: welk antihypertensivum verdient de voorkeur?
Alternatieve therapie en jicht: hoe wordt de patiënt begeleid?
Wat is een effectieve follow-up?
Wat is de effectiviteit van nieuwe en bestaande IL1 blokkerende behandeling?
Wat is het optimale risicomanagement bij allopurinol hypersensitivity syndrome?
Wat is de plaats voor dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse) bij behandeling van therapieresistente tofeuze jicht?
Welke factoren zijn bepalend voor de compliance van professionals en patiënten?

2. Het verbeteren en vereenvoudigen van de diagnostiek van jicht.
Hoe kan de detectie van jichtkristallen in synoviaal vocht door de clinicus verbeterd worden?
Is het onderzoek van synoviaal vocht middels de polarisatie microscoop te vervangen door andere betrouwbare methoden van onderzoek (bijvoorbeeld Raman spectroscopie, chemische kleuringen)?
Zijn er in de tweede lijn valide niet invasieve methoden te ontwikkelen om het onderzoek middels de polarisatiemicroscoop naar kristallen te vervangen (bijvoorbeeld echografie en dual energy CT)?

3. Het ontbreken van een registratiesysteem voor jicht, behandeling van jicht en voor met jicht geassocieerde comorbiditeit.
Is er verschil in kans op cardiovasculaire aandoeningen tussen mensen met alleen hyperurikemie en patiënten met kristalbewezen jicht?
Veroorzaakt een verhoogd serumurinezuur hypertensie of is de relatie omgekeerd?
Waardoor is CV-risico bij jicht verhoogd: welke associatie is er met het metabool syndroom en met traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten en welke rol speelt de component inflammatie?
Wat is het effect van urinezuurverlagende therapie op het CV-risico, zowel die van urinezuurverlaging per se als die door medicatie?
Bestaat er een relatie tussen de hoogte van het serumurinezuur en de kans op het krijgen van kanker?
Moet er een ondergrens voor serumurinezuur in acht genomen worden bij urinezuurverlagende therapie?
Neemt door een sterk verlaagd serumurinezuur de kans op aandoeningen als M. Parkinson of andere neurologische aandoeningen toe?
In hoeverre draagt gewichtreductie bij aan de afname van het serumurinezuur en afname van de kans op jicht?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een eerste aanval van jicht voorkomen (primaire preventie)?
Kunnen non-farmacologische leefstijlinterventies een recidief aanval van jicht (progressie) voorkomen (secundaire preventie)?

4. Het beïnvloeden van patiëntgebonden factoren.
Wat is effectieve voorlichting en hoe wordt kennisoverdracht aan patiënten bevorderd?
Hoe verbeter je therapietrouw?
Wat is de impact van jicht op de kwaliteit van leven, de arbeidsinzetbaarheid van de jichtpatiënt en op de maatschappij?

5. De organisatie van de zorg.
Hoe kan onderzoek van synoviaal vocht uitgevoerd op verzoek van de huisarts worden vergoed?
Hoe kan met bekende onderwijsmethodieken het onderwijs in de kristalherkenning worden verbeterd?
Wat is de optimale afstemming tussen de eerste- en de tweedelijn van behandeling en follow-up van de patiënt met jicht?
Wat is de kosteneffectiviteit van de bestaande therapieën en van nieuwe therapieën?

© 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS