

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van benzbromaron versus probenecide bij jicht na falen van allopurinol

Effectiviteit en verdraagbaarheid van urinezuurverlagende behandeling

M.K. Reinders^{abc}, E.N. van Roon^{abd}, T.L.T.A. Jansen^{ef}, J. Delsing^{gh}, M.A.F.J. van de Laar^{fi} en J.R.B.J. Brouwers^{abd}

^a Ziekenhuisfarmacie en Klinische farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Farmacie, divisie Farmacotherapie en Farmaceutische Zorg, Rijksuniversiteit Groningen.

^c ziekenhuisapotheker in opleiding.

^d ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.

^e Reumatologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^f reumatoloog.

^g Reumatologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^h nurse practitioner in opleiding.

ⁱ Universiteit Twente, Enschede.

Correspondentie: m.reinders@atriummc.nl.

Kernpunten

- Met allopurinol, benzbromaron en probenecide zijn vrijwel geen gerandomiseerde of vergelijkende onderzoeken uitgevoerd.
- Initiële behandeling met allopurinol 300 mg/dag biedt onvoldoende kans (24%) op het bereiken van een streefwaarde van serum-uraat $\leq 0,30$ mmol/l.
- Vervolgbehandeling met benzbromaron 200 mg/dag is succesvoller (92%) en effectiever dan behandeling met probenecide 2000 mg/dag (65%) voor het bereiken van de gestelde streefwaarde.

In verband met het risico op fulminante hepatitis haalde de fabrikant in 2003 benzbromaron van de Europese markt. Sinds de introductie van benzbromaron begin jaren 70 zijn drie gevallen van ernstige hepatitis gepubliceerd in de Engelstalige literatuur. Niettemin lijkt benzbromaron in de dagelijkse praktijk goed te worden verdragen [1] – in tegenstelling tot bijvoorbeeld allopurinol waarbij vaak (2-5%) allergische huidreacties optreden – en wordt benzbromaron in Nederland gezien als een onmisbaar geneesmiddel. Benzbromaron werd in 2004 in Nederland (en in Spanje) opnieuw geregistreerd en op de markt gebracht. Het indicatiegebied werd echter versmald tot patiënten die allergisch zijn voor allopurinol of een contra-indicatie hebben voor allopurinol. De effectiviteit-veiligheid-balansen van de beschikbare urinezuurverlagende middelen (allopurinol, benzbromaron en probenecide) zijn niet goed bekend en gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek is nauwelijks beschikbaar [2].

Urinezuurverlagende behandeling bij jicht heeft tot doel de uraatconcentratie in serum (sUr) te verlagen tot beneden de grens van oververzadiging van natriumuraat, zodat bestaande uraatkris-

Abstract

Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout. A randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol

Objective

In this study we investigated 1. the efficacy and tolerability of allopurinol (first-choice urate-lowering treatment); 2. the efficacy and tolerability of benzbromarone versus probenecid.

Design and methods

Randomised controlled, open-label, multi-centre trial of patients recently diagnosed with gout. Patients were given allopurinol 300 mg for two months (stage 1). When allopurinol was not tolerated or failed to attain the target serum urate concentration (sUr) of ≤ 0.30 mmol/L, patients were randomised to benzbromarone 200 mg/day or probenecid 2000 mg/day and treated for two months (stage 2).

Results

96 patients were enrolled in stage 1. 82 patients (85%) were eligible for analysis: using allopurinol, sUr decreased 36% ($\pm 11\%$) from baseline value; 20 patients (24%; 95%CI 16-35) attained target sUr; 9 patients (11%) stopped allopurinol because of adverse drug reactions.

62 patients were enrolled in stage 2: 27 patients received benzbromarone and 35 received probenecid. With benzbromarone 22 out of 24 eligible patients were treated successfully (92%; 95%CI 73-99). Treatment success with probenecid was 20 out of 31 eligible patients (65%; 95%CI 45-81), which was significantly less than with benzbromarone ($p = 0.03$). Compared with baseline values, sUr decreased 64% ($\pm 9\%$) using benzbromarone and 50% ($\pm 7\%$) using probenecid, which was significantly less than with benzbromarone ($p < 0.001$).

Conclusion

In stage 1, we found a poor efficacy and tolerability profile of allopurinol 300 mg/day after two months of treatment. In stage 2, benzbromarone 200 mg/day was more effective and better tolerated than probenecid 2000 mg/day.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(1):19-23

tallen kunnen oplossen en neerslag van nieuwe kristallen wordt voorkomen. Uit onderzoek blijkt dat bij verlaging van de sUr tot 0,30 mmol/l of lager, tofi sneller verdwijnen en jichtaanvallen minder frequent optreden dan bij sUr-concentraties van 0,30 tot 0,36 mmol/l of hoger [3, 4]. In Nederland is allopurinol (een remmer van xanthineoxidase oftewel een uricostaticum) het middel van voorkeur bij de onderhoudsbehandeling van jicht. Alternatieve

Tabel 1

Demografische gegevens en uitgangswaarden uraat van patiënten die zijn geïncubeerd in fase 1 (allopurinol) en fase 2 (benzbromaron of probenecide) [□]

	Fase 1 allopurinol (n = 96)	Fase 2 benzbromaron (n = 27)	Fase 2 probenecide (n = 35)	p-waarde [◇]
Leeftijd (j)	58 (±14)	55 (±16)	58 (±12)	ns
Mannelijk geslacht (%)	92	100	94	ns
Tofeuze jicht (%)	41	30	54	ns
Recidiverende jichtaanvallen (%)				
• 0-2/jaar	40			
• 3-5/jaar	33			
• >5/jaar	27			
BMI (kg/m ²)	29,3 (±4,6)	29,6 (±3,4)	29,4 (±3,8)	ns
Creatinineklaring (%)				
• 30-50 ml/min	3	–	–	–
• 50-80 ml/min	32	27	36	ns
• >80 ml/min	65	73	64	ns
Locatie (%)				
• Leeuwarden	51	52	46	ns
• Enschede	49	48	54	ns
Uitgangswaarden uraat				
• sUr (mmol/l)	0,53 (±0,07)	0,55 (±0,09)	0,54 (±0,07)	ns
• bereik	0,39-0,76	0,43-0,76	0,39-0,72	
• uUr (mmol/dag)	3,6 (±1,6)	4,1 (±1,8)	3,4 (±1,6)	ns
• bereik	1,2-10,0	2,2-9,8	1,3-10,0	
• UrCl (ml/min per 1,73m ²)	3,9 (±1,7)	4,4 (±1,9)	3,6 (±1,8)	ns
• bereik	1,4-10,4	1,4-7,9	1,5-10,4	
Excretortype (%)				
• onderexcretor	89	78	93	ns
• normal excretor	5	13	3	ns
• overproducer	6	9	3	ns

BMI: body mass index; ns: niet-significant; sUr: uraat in serum; uUr: uraat in urine; UrCl: uraatklaring.
[□] Gegevens getoond als gemiddelde (standaarddeviatie) en bereik, tenzij anders aangegeven.
[◇] Vergelijking van fase-2-groepen.

middelen zijn benzbromaron en probenecide (remmers van renale reabsorptie oftewel uricosurica); probenecide is overigens niet meer als handelsproduct op de Nederlandse markt beschikbaar, maar kan worden geleverd als apotheekbereiding of worden geïmporteerd. Wij voerden een prospectief gerandomiseerde studie uit waarin we de effectiviteit en de verdraagbaarheid van allopurinol 300 mg/dag als eerstekeusbehandeling onderzochten (fase 1) en waarin we, bij falen van allopurinol, vervolgens de effectiviteit en de verdraagbaarheid van benzbromaron 200 mg/dag en die van probenecide 2000 mg/dag met elkaar vergeleken (fase 2).

Methoden

Een prospectief, multicentrisch, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd (ISRCTN21473387, www.controlled-trials.com) bij patiënten met een nieuwe diagnose

jicht en een indicatie voor urinezuurverlagende behandeling: tofeuze jicht of meer dan twee jichtaanvallen per jaar. De inclusiecriteria waren:

- diagnose jicht bewezen door aanwezigheid van natriumuraatkristallen in de gewrichtsvloeistof of op andere wijze voldaan aan de ARA-criteria [5];
- geen gebruik van de onderzoeksmiddelen in de voorgeschiedenis;
- geen leverfunctiestoornis;
- geschatte creatinineklaring ≥ 50 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft en Gault.

Voor start van het onderzoek werden serumcreatinine (sCr), sUr, creatinineuitscheiding in urine (uCr) en uraatscheiding in urine (uUr) gemeten. In fase 1 kregen patiënten allopurinol eenmaal daags 300 mg voorgeschreven volgens een opbouwschema van twee weken. Indien allopurinol niet werd verdragen of indien het

behandeldoel sUr $\leq 0,30$ mmol/l niet werd bereikt na twee maanden, vond in fase 2 randomisatie plaats naar benzbromaron eenmaal daags 200 mg (Desuric) of probenecide tweemaal daags 1000 mg (Probenecid Weimer) volgens een opbouwschema van een week. De *defined daily doses* zijn allopurinol 400 mg/dag, benzbromaron 100 mg/dag en probenecide 1000 mg/dag. In fase 2 werd voor hogere doseringen gekozen, omdat hiervan vrijwel geen effectiviteitgegevens bekend zijn en om de patiënten sneller op streefniveau te brengen. Jichtaanvallen als gevolg van uraatmobilisatie werden voorkomen met colchicine eenmaal 0,5-1 mg totdat de sUr stabiel was en lager dan 0,30 mmol/l.

Elk behandelregime werd na twee maanden geëvalueerd door sCr, sUr, uCr en uUr te meten en eventuele bijwerkingen vast te leggen. Routinematig werden ook nierfunctie en leverfuncties gecontroleerd. Tevens werd na behandeling met allopurinol de dalconcentratie van oxipurinol in serum gemeten om de therapietrouw te controleren. Een HPLC-UV-methode werd opgezet en gevalideerd [6, 7]. Patiënten met een onmeetbare oxipurinolconcentratie in serum ($<1,0$ mg/l) werden geëxcludeerd.

Primair eindpunt voor fase 1 en voor fase 2 was het succespercentage van patiënten die de onderzoeksmedicatie verdroegen en het behandeldoel sUr $\leq 0,30$ mmol/l bereikten. Secundaire eindpunten waren het relatieve urinezuurverlagende effect dat met elke studiemedicatie bereikt werd en de relatieve verdraagbaarheid van elke studiemedicatie.

Voor voldoende onderscheidend vermogen (power) werd berekend dat voor elke onderzoeksarm minstens 29 evalueerbare patiënten nodig waren om een statistisch relevant verschil te kunnen aantonen (uitgaande van een succespercentage van 90% voor benzbromaron versus 50% voor probenecide; $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$). Het succespercentage met allopurinol in fase 1 werd geschat op 20% op basis van eigen onderzoek en een patiëntenuitval van 25% werd voorzien, zodat voor het gehele onderzoek 96 patiënten nodig zouden zijn. De gebruikte statistische methoden waren Kolmogorov-Smirnov-analyse voor controle op normaliteit, Students tweezijdige t-test en Fisher's exacttoets om de effectiviteit van benzbromaron en probenecide te vergelijken; 95%-betrouwbaarheidsintervallen van proporties werden berekend volgens de binomiale verdeling.

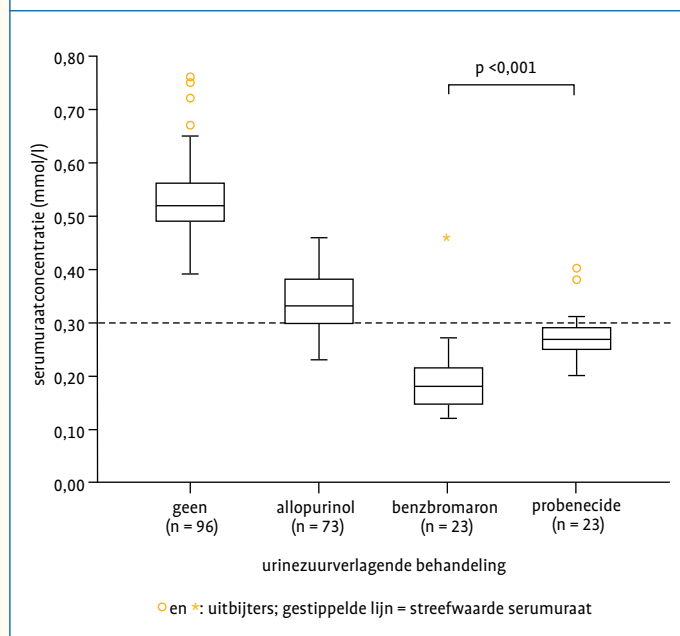
Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissies van Medisch Centrum Leeuwarden en Medisch Spectrum Twente.

Resultaten

Van juni 2005 tot augustus 2006 werden 96 patiënten geïnccludeerd in fase 1. Tabel 1 toont de demografische gegevens en de uraattgangswaarden. In de analyse van fase 1 konden 82 patiënten (88%) geïnccludeerd worden; 5 patiënten waren *lost to follow-up*, 6 patiënten werden geëxcludeerd vanwege slechte therapietrouw gebaseerd

Figuur 1

Box-plot-diagram van het serumurinezuurverlagende effect van allopurinol 300 mg/dag (fase 1), benzbromaron 200 mg/dag en probenecide 2000 mg/dag (fase 2)



op onmeetbare concentraties van oxipurinol in serum ($<1,0$ mg/l) en 3 patiënten waren onjuist geïnccludeerd in fase 1 van het onderzoek vanwege een te lage creatinineklaring.

De resultaten van fase 1 en fase 2 staan weergegeven in figuur 1 en tabel 2. 20 patiënten (24%) werden met succes behandeld: ze verdroegen allopurinol en behaalden sUr-streefwaarden $\leq 0,30$ mmol/l. 9 patiënten (11%) staakten allopurinol wegens onverdraagbare bijwerkingen: huiduitslag ($n = 6$), maagdarmklachten ($n = 2$) en visusstoornis ($n = 1$). In fase 1 daalde de sUr met gemiddeld 35% ($\pm 11\%$) onder allopurinol 300 mg/dag. De gemeten oxipurinolconcentratie in serum was gemiddeld 13,2 ($\pm 7,1$) mg/l. In fase 2 werden 62 patiënten geïnccludeerd: 27 patiënten ontvingen benzbromaron (3 *lost to follow-up*) en 35 ontvingen probenecide (4 *lost to follow-up*). Met benzbromaron werden 22 van de 24 patiënten (92%) met succes behandeld. Met probenecide werden 20 van de 31 patiënten (65%) met succes behandeld, hetgeen significant minder is dan met benzbromaron ($p = 0,03$). Daarbij werd behandeling met benzbromaron door 23 van de 24 patiënten (96%) goed verdragen tegen 21 van de 29 patiënten (72%) bij behandeling met probenecide ($p = 0,03$). Bij benzbromaron ondervond 1 patiënt aanhoudende jichtaanvallen. Probenecide werd gestaakt wegens maagdarmklachten ($n = 5$), vermoeidheidsklachten ($n = 3$), huiduitslag ($n = 1$) en duizeligheid ($n = 1$). Met benzbromaron 200 mg/dag daalde de sUr 64% ($\pm 9\%$), met probenecide 2000 mg/dag 50% ($\pm 7\%$) ($p < 0,001$).

Beschouwing en conclusie

Dit onderzoek laat zien dat met allopurinol eenmaal daags 300 mg de sUr bij het merendeel van de patiënten onvoldoende wordt

Tabel 2

Effectiviteit van allopurinol als eerstelijnsbehandeling voor urinezuurverlaging (fase 1) en benzbromaron versus probenecide als tweedelijnsbehandeling (fase 2) [□]

	Fase 1 allopurinol 300 mg/dag (n = 82)	Fase 2 benzbromaron 200 mg/dag (n = 24)	Fase 2 probenecide 2000 mg/dag (n = 31)	p-waarde [◇]
Behandelsucces				
Streefwaarde bereikt				
• sUr ≤0,30 mmol/l	20 (24%)	22 (92%)	20 (65%)	0,03
• BI95	16-35	73-99	45-81	
Streefwaarde niet bereikt				
• onverdraagbaarheid	9 (11%)	1 (4%)	8 (26%)	0,03
• sUr 0,30-0,36 mmol/l	26 (32%)	0 (0%)	1 (3%)	
• sUr >0,36 mmol/l	27 (33%)	1 (4%)	2 (6%)	
Biochemische resultaten	(n = 73)	(n = 23)	(n = 23)	
• sUr (mmol/l)	0,34 (±0,06)	0,19 (±0,07)	0,27 (±0,05)	<0,001
– bereik	0,23-0,46	0,12-0,46	0,20-0,40	
• relatieve daling sUr (%)	35% (±11%)	64% (±9%)	50% (±7%)	<0,001
– BI95	38-33	68-61	53-47	
• uUr (mmol/dag)	2,2 (±1,2)	5,3 (±1,9)	4,7 (±1,7)	ns
– bereik	0,8-6,6	2,6-9,3	0,5-8,1	
• UrCl (ml/min/1,73m ²)	3,6 (±1,8)	17,7 (±7,2)	10,1 (±4,5)	<0,001
– bereik	1,3-7,3	6,7-33,4	1,2-23,2	
• oxipurinol in serum (mg/l)	13,2 (±7,1)	–	–	–
– bereik	0,0-39,2			

BI95 = 95%-betrouwbaarheidsinterval; ns = niet-significant; sUr = uraat in serum; uUr = uraat in urine; UrCl = uraatklaring.

[□] Gegevens getoond als aantal (percentage) of gemiddelde (standaarddeviatie), tenzij anders aangegeven.

[◇] Vergelijking van fase-2-groepen.

verlaagd bij een streefwaarde sUr ≤0,30 mmol/l. Dit kan worden verklaard door een onvoldoende serumurinezuurverlagend effect van allopurinol dat in dit onderzoek werd gevonden [-35% (±11%)], hetgeen overeenkomt met literatuurgegevens [8, 9]. Daarbij verdroeg 11% van de patiënten allopurinol niet. Er zijn geen effectiviteits- en verdraagbaarheidsgegevens bekend van hogere doseringen allopurinol, hoewel een hogere mate van onverdraagbaarheid wordt gesuggereerd [10]. Momenteel wordt een behandelregime met allopurinol tweemaal daags 300 mg onderzocht in een tweede vergelijkend onderzoek met dosisescalatie (ISRCTN49563848, www.controlled-trials.com).

Oxipurinolconcentraties in serum werden gemeten om de therapietrouw te controleren in fase 1. Alleen patiënten met een meetbare serumconcentratie (>1,0 mg/l) werden geëvalueerd. Gemelde referentiewaarden bij gebruik van allopurinol 300 mg/dag zijn

oxipurinol 5-15 mg/l [11]. De meerderheid van de patiënten die de sUr-streefwaarden niet behaalden had een oxipurinolconcentratie >5,0 mg/l (92%). Dit geeft aan dat deze patiënten therapietrouw waren voor allopurinol. Hierbij moet worden aangetekend dat de referentiewaarden voor allopurinol uit de literatuur op één onderzoek zijn gebaseerd en nog niet zijn getoetst door andere onderzoeken.

De vergelijking van benzbromaron 200 mg/dag en probenecide 2000 mg/dag in fase 2 laat zien dat met benzbromaron significant meer patiënten met succes behandeld worden (verdraagbaarheid en behalen van de streefwaarde sUr) (p = 0,03). Ten grondslag hieraan liggen de grotere effectiviteit en de betere verdraagbaarheid van benzbromaron ten opzichte van probenecide, die in dit onderzoek zijn gevonden (tabel 2). De serumurinezuurverlagende effecten van benzbromaron en probenecide in dit onderzoek zijn in

overeenstemming met eerdere bevindingen [4, 12, 13]. De gerapporteerde bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen van deze middelen. De in dit onderzoek geïncludeerde patiëntengroep bestond voor meer dan 90% uit het type 'underexcretor' van urinezuur. Vanuit pathofysiologisch oogpunt wordt wel verondersteld dat allopurinol, als urinezuurproductieremmer, effectiever zou zijn bij het type 'overproducer' van urinezuur. Gegevens uit de klinische praktijk ondersteunen dit echter niet [8]. Eerdere bevindingen geven aan dat zelfs bij patiënten met een kennelijk hoge urinezuuruitscheiding, er een relatief te lage uitscheiding van urinezuur via de urine plaatsvindt [14]. Indien behandoelen niet worden bereikt met allopurinol bij het type overproducer, is – gezien de (relatieve) contra-indicatie van een uricosuricum bij uraatscheiding via de urine van >4,2 mmol/dag – wellicht de combinatiebehandeling met een uricosuricum (bijvoorbeeld benzbromaron) nuttig [15]. Daarnaast vond dit onderzoek plaats bij patiënten met een redelijke tot goede nierfunctie (berekende creatinineklaring >50 ml/min). De resultaten van dit onderzoek zijn niet van toepassing op patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min, met name vanwege de verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de onderzochte middelen.

In dit onderzoek is als behandelingsucces gekozen voor tolerantie plus behalen van de sUr-streefwaarde. Meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat dit een goede surrogaatparameter is om het resultaat van de jichtbehandeling te kunnen voorspellen. Uiteindelijk gaat het om het klinische succes: verminderen van jichtaanvallen en voorkomen van gewrichtsschade. Patiënten die in dit onderzoek hebben geparticipeerd worden nog 1 jaar vervolgd, waarbij de aanvalsfrequentie wordt bepaald.

Op basis van dit onderzoek lijkt benzbromaron het urinezuurverlagende middel met de beste effectiviteit–veiligheid–balans. Op dit moment zijn voor de behandeling van jicht geen andere urinezuurverlagende middelen beschikbaar (uitgezonderd het obsoleete sulfinyprazon) dan de middelen die in dit onderzoek zijn toegepast. In veel landen – zoals de Verenigde Staten – is benzbromaron niet beschikbaar en is de onderhoudsbehandeling van jicht vaak lastig [16]. In Nederland daarentegen is jicht, mede dankzij de beschikbaarheid van benzbromaron, doorgaans goed te behandelen.

De auteurs danken dr. G.A.W. Bruyn, dr. K.W. Drossaers-Bakker, dr. E.N. Griep, dr. M. Hoekstra, dr. P.M. Houtman, dr. M.W.M. Kruijssen, dr. H.H. Kuper en dr. J.P.L. Spoorberg voor inclusie van patiënten in het onderzoek. Tevens danken de auteurs M.J.E. Luiken, P. ten Have en M.H. van Dijk voor het verzamelen van de onderzoeksgegevens en L.C. Nijdam, A. Knuif en dr. K.L.L. Movig voor opzet en ondersteuning van de bepaling van allopurinol/oxipurinol in serum. Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van M.K. Reinders. Het volledige artikel van dit extended abstract is ter publicatie aangeboden aan de *Annals of Rheumatic Diseases*.

LITERATUUR

- 1 Masbernard A, Giudicelli CP. Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia. *S Afr Med J*. 1981;59:701-6.
- 2 Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout – a systematic review. *Rheumatology*. 2006;45:1422-31.
- 3 Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. 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*. 2004;51:321-5.
- 4 Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47:356-60.
- 5 Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20:895-900.
- 6 Reinders MK, Nijdam LC, Van Roon EN, et al. A simple method for quantification of allopurinol and oxipurinol in human serum by high-performance liquid chromatography with UV-detection. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;45:312-7.
- 7 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on validation of analytical procedures (CPMP/ICH/281/95). www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/028195en.pdf. Geraadpleegd 28 december 2006.
- 8 Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:545-9.
- 9 Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:61-5.
- 10 Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76:47-56.
- 11 Hande K, Reed E, Chabner B. Allopurinol kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23:598-605.
- 12 Scott JT. Comparison of allopurinol and probenecid. *Ann Rheum Dis*. 1966;25:623-6.
- 13 Walshaw PE, McCauley FA, Wilson TW. Diuretic and non-diuretic actions of furosemide: effects of probenecid. *Clin Invest Med*. 1992;15:82-7.
- 14 Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erasuskin GG, et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*. 2002;47:610-3.
- 15 Reinders MK, Van Roon EN, Houtman PM, et al. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheum*. 2007;26:1459-65.
- 16 Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:29-35.

Zie blz. WP7 voor een bespreking van [15].