

Gicht: Erhöhte Allopurinoldosierung scheint sicher

Ergebnisse einer kleinen neuseeländischen Studie

Oft wird die chronische Gicht aus Angst vor Nebenwirkungen, die das Medikament Allopurinol verursacht, nur unzureichend behandelt, insbesondere Patienten mit einer Nierenschwäche werden ungenügend therapiert. Eine kleine Studie zeigt nun, dass es gelingt, die Harnsäurespiegel gut einzustellen, wenn bei Bedarf höhere Allopurinoldosierungen verabreicht werden. Dabei gab es keine Anzeichen einer erhöhten Toxizität.

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Bei chronischer Gicht wird eine harnsäuresenkende Behandlung zur Anfallsprophylaxe empfohlen, wenn mehr als zwei Gichtanfälle pro Jahr auftreten, wenn eine Gichtarthropathie besteht oder wenn radiologische Veränderungen und Gichttophi vorhanden sind.

..... Merksätze

- ❖ Bei vielen Patienten kann mit der empfohlenen Allopurinoldosis der Harnsäurespiegel nicht ausreichend gesenkt werden.
- ❖ Die Allopurinoldosis kann aber, nach der vorliegenden Studie, je nach Bedarf erhöht werden, ohne dass die Sicherheit und Verträglichkeit gefährdet scheinen. Das gilt auch für Patienten mit Niereninsuffizienz.
- ❖ Die Studienergebnisse müssen noch an einem grösseren Patientenkollektiv bestätigt werden.

Nach den aktuellen EULAR-Richtlinien wird eine Absenkung des Harnsäurespiegels im Serum auf $< 360 \mu\text{mol/l}$ angestrebt. Die British Society of Rheumatology Guidelines sind sogar noch strenger und geben Harnsäurewerte unter $300 \mu\text{mol/l}$ als Zielwerte an. Studien haben gezeigt, dass durch die Senkung auf solche tiefnormalen Harnsäurespiegel die Zahl der Gichtanfälle reduziert werden kann und weniger häufig Gichttophi auftreten.

Am häufigsten wird zur Anfallsprophylaxe Allopurinol eingesetzt. Das Medikament hat den Vorteil, dass es nur einmal täglich eingenommen werden muss und auch bei niereninsuffizienten Patienten gut wirksam ist.

Allopurinol und das Hypersensitivitätssyndrom

In den meisten Fällen wird Allopurinol gut vertragen, in seltenen Fällen kann jedoch ein sogenanntes Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom (AHS) auftreten, das potenziell lebensbedrohlich ist. Die Letalität wird mit 30 Prozent angegeben. Im Zuge des AHS treten neben allergischer Symptomatik (u.a. Exanthem) eine schwere Nierenfunktionsstörung und ein massiver Leberzelluntergang auf.

Das AHS-Risiko scheint erhöht bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz und bei Patienten, die Allopurinol zusammen mit Diuretika einnehmen. Heute wird deshalb vorgeschlagen, die Allopurinoldosis an die Nierenfunktion – bestimmt durch die Kreatinin-Clearance – anzupassen. Allerdings ist der Nutzen dieses Vorgehens nicht eindeutig geklärt. Es besteht keine Evidenz dafür, dass eine herabgesetzte Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion das AHS-Risiko tatsächlich senkt. Stattdessen führt die strikte Anwendung der an die Nierenfunktion gekoppelten Allo-

purinoldosierung offenbar dazu, dass Patienten mit Nierenschäden mit einer so geringen Dosis behandelt werden, dass die erwünschte Wirkung ausbleibt und somit die angestrebten Harnsäurespiegel nicht erreicht werden.

Allopurinoltagesdosis bis 600 mg

In einer kleinen Studie sind neuseeländische Kliniker von der University of Otaga in Christchurch erstmals ganz gezielt der Frage nachgegangen, ob man Harnsäurespiegel mit erhöhten Allopurinoldosen wirksam senken kann und wie sicher ein solches Vorgehen ist. In die Studie wurden 90 Patienten im Alter zwischen 27 und 83 Jahren (MW: 58 Jahre), einige mit Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie, eingeschlossen. 45 von ihnen erreichten nach 1-monatiger Allopurinolbehandlung mit der empfohlenen Dosis nicht die Harnsäurezielwerte, weshalb das Urikosurikum höher dosiert wurde (Erhöhung um 50–100 mg pro Monat bis zur Tagesdosis von maximal 600 mg). Die Patienten wurden in den folgenden 12 Monaten zunächst monatlich, dann 3-monatlich untersucht.

Die Studie ergab, dass es bei 88 Prozent der 31 Patienten, welche die Studie in vollem Umfang absolvierten, gelang, den gewünschten Harnsäurespiegel von $< 360 \mu\text{mol/l}$ zu erreichen – und dies nach durchschnittlich knapp 4 Monaten. 2 Patienten, bei denen das Therapieziel nicht erreicht werden konnte, zeigten eine Noncompliance (es war kein Allopurinol im Serum nachweisbar). Bei Patienten, die gleichzeitig mit dem Diuretikum Furosemid behandelt wurden, wurde eine etwas höhere Allopurinoldosis benötigt, aber auch diese Patienten erreichten die angestrebten Zielwerte. Besonders wichtig: Insgesamt wurde die höhere Dosis von den Studienteilnehmern gut vertragen, es war keine erhöhte Toxizität festzustellen, auch nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht registriert. 3 Patienten entwickelten ein Exanthem und schieden aus der Studie aus oder erhielten eine geringere Allopurinoldosis.

«Die Therapie ist wirksam und scheint auch sicher zu sein», lautet das Fazit der Autoren. Die Studie bestätigte im Grunde das alltägliche Vorgehen vieler Rheumatologen, die die Dosis an den

erzielten Harnsäurespiegeln ausrichten. Klinische Erfahrungen zeigen, dass eine über den Empfehlungen liegende Dosis nach Erreichen der Zielwerte wieder gesenkt werden kann.

Allerdings müssten die Ergebnisse noch in grösseren Studien bestätigt werden, vor allem im Hinblick auf die Sicherheit höherer Allopurinoldosierungen, meinen die Autoren. Auch weisen sie darauf hin, dass die Therapie engmaschige klinische Kontrollen und Laborkontrollen erfordert und dass stets Nutzen und Risiken abgewogen werden müssten. Grundsätzlich seien aber wohl die Risiken, die eine lang anhaltende Hyperurikämie und wiederholte Gichtanfälle bergen, höher einzuschätzen als die schwerwiegenden, aber doch sehr seltenen Nebenwirkungen wie das AHS. Gichtpatienten haben übrigens auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. ❖

Uwe Beise

Lisa K Stamp, et al.: Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in chronic gout, including in those with renal impairment. *Arthritis & Rheumatism*, doi 10.1002/art.30119

Interessenkonflikte: keine deklariert