

Allopurinol bei Gicht und Nierenerkrankung

Wie sicher ist die Harnsäuresenkung?

Eckpfeiler des Langzeitmanagements bei Gicht ist eine harnsäuresenkende Therapie. Allerdings ergaben sich zuletzt Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass die Einnahme von Allopurinol bei Gichtpatienten möglicherweise mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Die Resultate einer Kohortenstudie geben nun Entwarnung.

Annals of Internal Medicine

Derzeit empfehlen die Leitlinien für die rheumatologische Behandlung von Patienten mit wiederkehrenden Gichtschüben, Tophi oder mittels Röntgen nachgewiesenen gichtbedingten Gelenkschäden, die Serumurat-(SU-)Spiegel in einem Treat-to-target-Ansatz auf Werte unterhalb von 0,36 mmol/l zu senken. Meistverwendetes Medikament zu diesem Zweck ist Allopurinol, das, ausgehend von einer zunächst niedrigen Dosierung, zwecks Erreichens der SU-Zielwerte über Wochen und Monate eskaliert und für einen bis anhin nicht genau definierten Zeitraum gegeben wird.

Etwa jeder fünfte an Gicht erkrankte Patient leidet zusätzlich an einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD). Studien haben gezeigt, dass das Risiko für die Entwicklung einer CKD und ihrer Folgen eng mit dem Vorliegen von Hyperurikämie assoziiert ist. Dies führte zur Annahme, dass eine antihyperurikämische Therapie mit Allopurinol auch das Fortschreiten einer CKD verhindern könnte, was sich in jüngst durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit CKD-Patienten ohne Gicht aber nicht bestätigen liess. Doch damit nicht genug: Unerwarteterweise gab es sogar Anzeichen, dass bei allopurinolbehandelten Nierenerkrankten das Sterblichkeitsrisiko doppelt so hoch ist als ohne Gabe des Harnsäuresenkens. Ob ähnliche Sicherheitsbedenken für Allopurinol auch für Gichtpatienten mit CKD angebracht sind, war bis anhin allerdings unklar.

Vor diesem Hintergrund hat eine internationale Arbeitsgruppe nun im Rahmen einer populationsbasierten Kohortenstudie versucht, anhand der im

britischen THIN (The Health Improvement Network), einer elektronischen Gesundheitsdatenbank, verfügbaren Aufzeichnungen von Patienten mit Gicht und CKD zu klären, inwieweit sich bei ihnen die Einleitung und die Dosissteigerung einer Allopurinoltherapie sowie ein darunter realisiertes Erreichen der Serum-SU-Zielspiegel auf das Mortalitätsrisiko auswirken. Eingeschlossen in die Analyse wurden im Zeitraum zwischen 2000 und 2018 in THIN erfasste, 40- bis 89-jährige Patienten mit Gicht und gleichzeitiger moderater bis schwerer CKD (\geq Stadium 3), die vor Aufnahme in die Studie für mindestens 1 Jahr in Allgemeinpraxen behandelt worden waren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Krebserkrankung oder Nierentransplantation in der Vorgeschichte sowie solche, die im Jahr vor Beginn der Allopurinoltherapie andere uratsenkende Medikamente (z. B. Febuxostat, Probenecid, Benzbromaron, Sulphinpyrazon) eingenommen hatten oder keine SU-Bestimmungen hatten vornehmen lassen.

Weder Einleitung noch Eskalation der Allopurinoltherapie erhöhen die Mortalität

Es wurde zunächst eine Propensity-Score-(PS-)gematchte Kohortenstudie mit einem Follow-up von 5 Jahren durchgeführt, um die Mortalität jedweder Ursache von Patienten mit oder ohne begonnene Allopurinoltherapie (jeweils $n = 5277$) zu vergleichen. In einem zweiten, emulierten Ansatz wurde analysiert, ob und wenn ja, wie sich das Erreichen beziehungsweise das Nichterreichen von SU-Zielspiegeln $< 0,36$ mmol/l und eine erfolgte respektive eine nicht erfolgte Allopurinol-Do-

siseskala-tion von durchschnittlich 100 auf 300 mg/Tag auf die Mortalität dieser Patienten auswirken.

Wie die Auswertung der Daten ergab, war die Aufnahme einer Allopurinolbehandlung gegenüber keiner Allopurinoleinnahme mit einer leicht niedrigeren Mortalität (4,9 vs. 5,8 pro 100 Personenjahre, Hazard Ratio [HR]: 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,77–0,93) assoziiert. Auch in der modellierten Treat-to-target-Studie zeigten sich die 5-Jahres-Mortalitätsraten sowohl für Patienten, die die SU-Zielspiegel erreicht hatten (–1,6 Prozentpunkte; HR: 0,87; 95%-KI: –0,75 bis 1,01]), als auch für diejenigen, bei denen die Allopurinoldosis im ersten Jahr nach Therapiebeginn eskaliert worden war (–1,4 Prozentpunkte; HR: 0,88; 95%-KI: –0,73 bis 1,07]), gegenüber nicht allopurinolbehandelten Patienten respektive solchen, die die Dosis nicht erhöht hatten, leicht reduziert.

Anhand dieser Resultate kommen die Autoren der Kohortenstudie zu dem Schluss, dass bei Gichtpatienten mit zusätzlicher CKD weder der Start einer Allopurinoltherapie noch ein dadurch bewirktes Erreichen der SU-Zielwerte oder eine Dosiseskala-tion mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. **RABE ▲**

Quelle: Wei J et al.: Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022; doi:10.7326/M21-2347.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Studie gibt an, Forschungsunterstützung und/oder Beraterhonorare seitens der Pharmaindustrie erhalten zu haben.