

Associatie tussen serumconcentratie oxipurinol en succesvolle verlaging van serumconcentratie urinezuur bij behandeling van jichtpatiënten met allopurinol

D. Vogel ^{a*}, M.A.F.J. van de Laar ^b, T.L. Jansen ^c, C.J. Haagsma ^d, M.K. Reinders ^e, J.R.B.J. Brouwers ^f en E.N. van Roon ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Reumacentrum Twente (Medisch Spectrum Twente en Universiteit Twente), Enschede.

^c Afdeling reumatologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

^d Afdeling reumatologie, ZiekenhuisGroep Twente, Almelo-Hengelo.

^e Ziekenhuisapotheek, Atrium Medisch Centrum, Heerlen.

^f Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Thans: Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede. Correspondentie: VogelD@zgv.nl.

KERNPUNTEN

- Allopurinol is het eerstekeuzemiddel bij jicht indien urinezuurverlagende therapie is geïndiceerd; de actieve metaboliet van allopurinol is oxipurinol.
- Voor de serumconcentratie oxipurinol is een referentiegebied dan wel een minimale dalconcentratie voorgesteld.
- Wij vonden een succesvolle verlaging van de serumuraatconcentratie (< 0,30 mmol/L) bij een serumconcentratie oxipurinol boven 12,3 mg/L.
- Een verband tussen therapietrouw en serumconcentratie oxipurinol is niet waargenomen.

Inleiding

De prevalentie van jicht in West-Europa is 1-2 per 1000 inwoners. Patiënten met drie of meer jichtaanvallen per jaar, met tophi of met uraatstenen, bij wie medicamenteuze urinezuurverlaging is geïndiceerd, worden bij voorkeur behandeld met allopurinol [1-3]. De aanbevolen dosering van allopurinol varieert van 100 tot 900 mg/dag [4]. In de reumatologische praktijk wordt naast de aanvalsfrequentie de serumconcentratie uraat (USC) gebruikt als parameter voor het succes van de behandeling [1]. Op basis van de streefwaarde van de USC en de verdraagbaarheid wordt de dosering allopurinol aangepast. Bij een dosering van 300 mg/dag behaalt in Nederland slechts 25% van de patiënten een USC \leq 0,30 mmol/L [5], de streefwaarde volgens de Britse richtlijn [2]. Variatie in absorptie, variatie in omzetting van allopurinol in de actieve metaboliet oxipurinol, lage therapietrouw, te lage dosering allopurinol, variatie in (renale) excretie van oxipurinol of een te lage serumconcentratie oxipurinol (OSC) [6] zijn theoretische redenen voor het lage succespercentage. Bij patiënten met een normale nierfunctie is voor de (dal-)OSC een referentiegebied van 5-15 mg/L voorgesteld [7]. In een recente studie wordt dit tegengesproken en wordt geconcludeerd dat

ABSTRACT

Association between oxipurinol serum concentration and successful lowering of serum urate concentration in gout patients treated with allopurinol

OBJECTIVE

To determine the association between oxipurinol concentration and successful lowering of urate serum concentration in patients suffering from gout. Allopurinol is proven effective in treating hyperuricaemia-associated gout. The active metabolite of allopurinol is oxipurinol. Studies have suggested a reference range for serum oxipurinol concentrations or a cut-off value for the trough oxipurinol serum concentration above which successful treatment is more likely, and another above which one might expect toxicity.

DESIGN

Open, prospective, inception cohort, multicenter study in patients suffering from crystal-proven gout, treated with allopurinol.

METHODS

Primary end point was the association between trough oxipurinol serum concentration and successful treatment of hyperuricaemia, defined as reaching the British biochemical target urate serum concentration \leq 0.30 mmol/L after two or four months of allopurinol treatment. Quantification of serum oxipurinol concentration was performed by a validated HPLC-UV method. Compliance was measured by using a validated questionnaire for patients suffering from gout.

RESULTS

84 patients were evaluable for the endpoint. Receiver operating characteristics analyses showed an association between oxipurinol concentration after two months treatment and successful urate lowering (AUC 0.67; $P = 0.015$). A cut-off value of oxipurinol was found at 12.3 mg/L with a sensitivity of 79%. The average compliance was 74%. Compliance had no significant association with serum oxipurinol concentration ($r^2 = 0.021$).

CONCLUSIONS

Oxipurinol serum concentration is significantly associated with successful urate lowering in gouty patients defined as reaching serum urate \leq 0.30 mmol/L.

Vogel D, van de Laar MAFJ, Jansen TL, Haagsma CJ, Reinders MK, Brouwers JRB, van Roon EN. Associatie tussen serumconcentratie oxipurinol en succesvolle verlaging van serumconcentratie urinezuur bij behandeling van jichtpatiënten met allopurinol. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1206.

TABEL 1

Demografische gegevens

Geslacht (% man)	84		
	gemiddelde	standaarddeviatie	spreiding
Leeftijd (jaar)	60	14	28-91
BMI (kg/m ²)	28,3	3,7	22,0-37,9
eGFR (mL/min)	85	24	32-135
Uraat op t = 0 (mmol/L)	0,53	0,1	0,38-0,79

BMI: *body mass index*; eGFR: *geschatte glomerulaire filtratiesnelheid*.

hogere (dal)spiegels noodzakelijk zijn voor een succesvolle therapie [6]. De auteurs stellen dat het doseren van allopurinol op basis van de OSC kan geschieden. Hogere OSC's zouden bij een verlaagde nierfunctie niet leiden tot meer bijwerkingen noch tot verslechtering van de nierfunctie [6].

In de productinformatie wordt geadviseerd de dosering allopurinol aan te passen aan de nierfunctie om ernstige bijwerkingen te voorkomen, met een maximale OSC van 15,2 mg/L [4]. Ernstige bijwerkingen, zoals ze voornamelijk gevonden zijn in grote populaties van patiënten met niet-kristalbewezen jicht en hyperurikemie, zijn volgens meerdere auteurs dosisafhankelijk [8-10].

Wij onderzochten de associatie tussen de OSC en succesvolle urinezuurverlaging bij kristalbewezen jicht met allopurinol na twee of vier maanden behandeling.

Methoden

Onderzoekopzet

Dit open, observationele, prospectieve, multicentrische onderzoek vond plaats van 1 juli 2009 tot 1 februari 2011 in drie Nederlandse ziekenhuizen bij poliklinische patiënten. Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Medisch Centrum Leeuwarden en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.

Patiënten werden geïncludeerd als de diagnose jicht met een indicatie voor onderhoudsbehandeling met allopurinol werd bevestigd door een reumatoloog en schriftelijke toestemming werd gegeven. Exclusiecriteria waren een leeftijd onder 18 jaar; zwangerschap; azathioprine, mercaptopurine of cyclofosfamide als comediatie; geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 20 mL/min; of een verhoogde serumleverenzymactiviteit (waarden voor alanine- en aspartaat-aminotransferase van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden).

Het primaire eindpunt was de associatie tussen de OSC en de kans op een succesvolle urinezuurverlaging (gedefinieerd als het bereiken van USC ≤ 0,30 mmol/L) na twee of vier maanden behandeling. Het secundaire eindpunt was de associatie tussen de OSC en de kans op bijwerkingen die zijn gerelateerd aan de behandeling met allopurinol.

Behandeling en follow-up

Alle patiënten kregen bij start van het onderzoek eenmaal daags 300 mg allopurinol. Na twee maanden werd de behandeling geëvalueerd door meting van USC, serumcreatininegehalte, uraatexcretie in urine, urinecreatininegehalte en OSC, en werden bijwerkingen geïnventariseerd. Om een juiste dalspiegel te verkrijgen werd patiënten kort voor het bloedprikken telefonisch verzocht de dagdosis allopurinol pas na bloedafname in te nemen. Na het bereiken van een USC ≤ 0,30 mmol/L werd het onderzoek beëindigd (succes). Wanneer na twee maanden de USC > 0,30 mmol/L was (geen succes) werd de dosering allopurinol verdubbeld tot eenmaal daags 600 mg. Na vier maanden werd het onderzoek beëindigd, onafhankelijk van het behalen van succes.

Serumconcentraties allopurinol en oxipurinol werden gekwantificeerd met HPLC-UV (254 nm) [5]. De onderste en de bovenste detectiegrens voor oxipurinol waren respectievelijk 1,0 en 40,0 mg/L. Allopurinol werd niet gemeten daar dit enkele uren na inname al niet meer aantoonbaar is, door snelle omzetting naar oxipurinol. Therapietrouw werd gemeten met een voor jicht gevalideerde enquête [11]. De enquête werd afgenomen aan het einde van de studie en patiënten werden als therapietrouw aangemerkt boven een score van 80%. Bijwerkingen werden genoteerd op het *case report form* indien de arts of de patiënt de klacht in verband bracht met allopurinol.

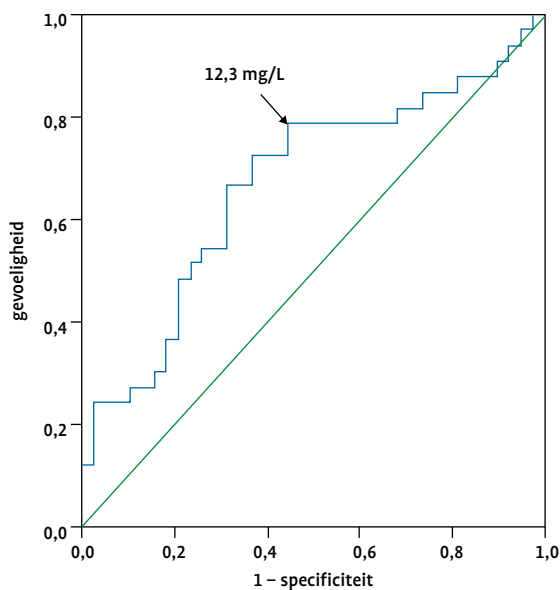
Statistische analyse en populatiegrootte

De statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS (versie 18.0). Voor de uitgangskarakteristieken werd, afhankelijk van de verdeling van de gegevens, een gemiddelde met standaarddeviatie of een mediaan met spreiding berekend. Patiënten met een bekende USC en OSC na twee of vier maanden werden meegenomen in de analyse van het primaire eindpunt. Een *receiver operating characteristics curve* (ROC-curve) werd gebruikt voor toetsing van de associatie tussen succesvolle USC-verlaging en OSC. Met een chi-kwadraattoets werd getoetst of een dichotome verdeling van de populatie op basis van het vastgestelde afkappunt voor de OSC een significante associatie had met het behalen van therapeutisch succes.

De invloed van het percentage therapietrouw op de OSC werd getoetst met lineaire regressie. Univariate en multivariate regressie werden gebruikt om te testen op covariaten voor succesvolle

FIGUUR 1

Receiver operating characteristics curve na twee maanden (AUC = 0,67; P = 0,015)



USC-verlaging. Hierbij werd een P-waarde van 0,1 in de univariate analyse als afkapwaarde genomen alvorens een covariaat op te nemen in de multivariate regressieanalyse. Therapietrouw werd a priori opgenomen in de multivariate analyse. De associatie tussen OSC en het optreden van bijwerkingen werd getoetst met de *rank-sum test* van Wilcoxon.

Resultaten

Van de 98 patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie, vielen er 14 uit: 8 patiënten gaven geen *informed consent*, 1 patiënt is overleden voor terugkomst op de polikliniek, 2 patiënten hadden meer alanine- en aspartaat-aminotransferase dan tweemaal de maximale bovenwaarde en 3 patiënten stakten de allopurinol om onbekende redenen voordat een OSC kon worden bepaald. In tabel 1 zijn de karakteristieken van de 84 geïncludeerde patiënten gegeven.

In totaal resulteerde het doseernomogram bij 66% van de patiënten in USC-verlaging tot $\leq 0,30$ mmol/L. Na twee maanden was 46% succesvol in het verlagen van de USC tot $\leq 0,30$ mmol/L. De gemiddelde OSC na twee maanden was 16,5 mg/L met een spreiding van 4,5 tot 59,8 mg/L. 51% van de patiënten had een OSC buiten het eerder voorgestelde referentiegebied van 5-15 mg/L (2% < 5 mg/L en 49% > 15 mg/L).

ROC-analyse (figuur 1) toont een associatie tussen de OSC en succesvolle USC-verlaging na twee maanden behandeling (AUC = 0,67; P = 0,015). De ROC-curve na twee maanden laat bij een OSC van 12,3 mg/L (aangegeven in figuur 1) een specificiteit van 55% zien en een sensitiviteit van 79%.

Bij de afkapwaarde van 12,3 mg/L is er een associatie met USC-verlaging (P = 0,005). In een kruistabel (tabel 2) wordt boven een

OSC van 12,3 mg/L een positief voorspellende waarde gevonden van 60% [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 49-71%] voor succesvolle USC-verlaging. Een OSC onder 12,3 mg/L heeft een negatief voorspellende waarde van 74% (BI95 64-84%) wat betreft het bereiken van een USC $\leq 0,30$ mmol/L.

ROC-analyse van de gecombineerde gegevens na twee en vier maanden behandelen liet geen significante associatie zien (AUC = 0,59; P = 0,217).

De respons op de enquête om therapietrouw te meten was 76%. De gemiddelde therapietrouw was 74% (BI95 63-85%; spreiding 35-100%). Van de patiënten kon 26% volgens de enquêtemethodiek worden beschouwd als therapietrouw. Er was geen associatie tussen percentage therapietrouw en OSC ($r^2 = 0,021$).

Bij 10 van de 84 patiënten (12%) werden bijwerkingen vastgesteld (2 patiënten kregen milde huiduitslag; 4 patiënten ondervonden diarree, waarvan er daardoor 2 staakten na één week therapie; 4 patiënten ondervonden draaierigheid, steken in de zij, lichtgekleurde ontlasting of trombopenie). De OSC verschilde niet significant tussen de groep patiënten die een bijwerking meldde en de groep die geen bijwerking meldde [OSC = 19,86 mg/L (spreiding 4,5-59,8 mg/L) versus OSC = 16,60 mg/L (spreiding 11,9-37,7 mg/L); P = 0,44].

Bij univariate analyse van OSC, leeftijd, geslacht, start-USC, *body mass index*, eGFR en de mate van therapietrouw bleek, naast de OSC, uitsluitend start-USC geassocieerd te zijn met een succesvolle verlaging van de USC. Bij multivariate analyse bleek de start-USC niet significant van invloed op het primaire eindpunt.

Beschouwing en conclusie

Het doseernomogram leidde bij 70% van de patiënten tot succesvolle USC-verlaging. Na twee maanden behandelen met allopurinol 300 mg/dag is een associatie gevonden tussen de OSC en het behalen van succesvolle verlaging van de USC.

In de reumatologische praktijk wordt gestart met allopurinol nadat de diagnose jicht is gesteld met een indicatie voor een onderhoudsbehandeling met allopurinol, en er geen contra-indicaties voor allopurinol zijn. Na twee maanden wordt de USC gecontroleerd, waarna de dosering allopurinol eventueel wordt verhoogd op geleide van de USC. Uitgaande van een stabiele OSC na vijfmaal de halfwaardetijd (voor oxipurinol 18-30 uur), wordt deze bereikt na ongeveer vijf dagen. Met de bevindingen uit deze studie kan op farmacokinetische gronden de dosering allopurinol bij jichtpatiënten al na vijf dagen verhoogd worden met als eventueel klinisch doel jichtpatiënten sneller een therapeutische OSC te geven. Of dit leidt tot klinisch relevante snellere instelling zal in prospectief onderzoek bevestigd moeten worden.

In eerder gepubliceerd onderzoek is een referentiegebied voor OSC voorgesteld [7] of een associatie aangetoond tussen hogere OSC en de kans op succesvolle verlaging van de USC [6]. De OSC in onze populatie bevond zich tussen 4,5 en 59,8 mg/L. 49% van de patiënten haalt een OSC hoger dan de bovengrens van de referentiewaarde zoals voorgesteld door Emmerson e.a. [7]. Op basis van onze resultaten lijkt het aanhouden van een OSC-streefwaarde boven 12,3 mg/L de voorkeur te verdienen boven het aanhouden van een referentiegebied [7]. Hogere OSC's dan het referentiegebied worden in een recente studie ook gevonden, waarbij hogere

TABEL 2

Kruistabel (2 x 2) van succesvolle verlaging van de serumconcentratie uraat versus serumconcentratie oxipurinol

Succes		Nee	%	Ja	%	Totaal	%
Oxipurinolspiegel na twee maanden	<12,3 mg/L	21	30 (a)	7	10 (b)	28	39
	≥12,3 mg/L	17	24 (c)	26	37 (d)	43	61
	totaal	38	54	33	46	71	100

Positief voorspellende waarde: d/(c+d); negatief voorspellende waarde: a/(a+b).

doseringen allopurinol effectief en veilig blijken [12]. Wij vinden, conform Panomvana e.a. [6], een associatie tussen een hogere OSC en een grotere kans op succesvolle verlaging van de USC. Een directe vergelijking met Panomvana e.a. is niet te maken daar deze groep ten eerste gebruikmaakte van de mate van daling van de USC en niet van het behalen van een USC-streefwaarde, en ten tweede uitsluitend patiënten includeerde met een verminderde nierfunctie (eGFR 25-60 mL/min).

Het doseernomogram leidde bij 12% van de patiënten tot bijwerkingen. Wij konden geen associatie aantonen tussen OSC en het optreden van bijwerkingen. Deze associatie wordt wel aangenomen in de literatuur [4, 8-10]. De omvang van onze onderzoekspopulatie is hierop ook niet berekend en is te klein om deze relatie aan te tonen.

Wij hebben in dit onderzoek geen actieve bevordering van de therapietrouw nagestreefd. Aan het einde van de onderzoeksperiode is door middel van een gevalideerde enquête inzicht verkregen in de mate van therapietrouw van de patiënten. De incomplete respons op de enquête kan aanleiding geven tot een onjuist beeld van de mate van therapietrouw. Daarnaast bleek dat de therapietrouw geen 100% was, maar dat slechts 26% van de populatie conform de enquêtemethodiek kon worden geclassificeerd als therapietrouw. Dit is geen onverwachte bevinding, gezien de eerdere resultaten over therapietrouw bij onderhoudsbehandeling van jicht [13]. Het ontbreken van een associatie tussen de mate van therapietrouw en de OSC geeft aan dat beide genoemde argumenten waarschijnlijk geen relevante invloed hebben gehad op de resultaten van dit onderzoek.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van D. Vogel.

De auteurs danken de patiënten die hebben meegedaan aan dit onderzoek. De auteurs danken de reumatologen L. Hendriks-Blok, dr. P.M. Houtman, dr. J.P.L. Spooenberg (Medisch Centrum Leeuwarden), H. Baan, dr. J.J. Bernelot Moens, dr. E.M. Colin, dr. J.C.M. Oostveen (ZiekenhuisGroep Twente), dr. K.W. Drossaers-Bakker, dr. M.E. Hetteema, dr. H.H. Kuper, I. Meek, dr. H.E. Vonkeman (Medisch Spectrum Twente) voor inclusie van hun patiënten. De auteurs danken de dames M. Hegeman en N. Ter Avest-Schotmeijer (Medisch Spectrum Twente) en de heer R. Rozenbaum voor ondersteuning bij de totstandkoming van dit onderzoek.

- 3 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. 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.* 2006;65(10):1312-24.
- 4 Zyloric. Samenvatting van de productkenmerken. Bad Oldesloe: Aspen Europe; 2011. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h05431.pdf>. Geraadpleegd 2011 oktober 18.
- 5 Reinders MK. Practice research in the field of gout, clinical pharmacology of antihyperuricemic drugs [dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2008.
- 6 Panomvana D, Sripradit S, Angtharak S. Higher therapeutic plasma oxypurinol concentrations might be required for gouty patients with chronic kidney disease. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(1):6-11.
- 7 Emmerson BT, Gordon RB, Cross M, Thomson DB. Plasma oxipurinol concentrations during allopurinol therapy. *Br J Rheumatol.* 1987;26(6):445-9.
- 8 Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47-56.
- 9 Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):981-3.
- 10 Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1646-50.
- 11 de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, et al. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2469-75.
- 12 Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. 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.* 2011;63(2):412-21.
- 13 Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R46.

LITERATUUR

- 1 Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med.* 2011;364(5):443-52.
- 2 Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1372-4.