

Nierfunctie: allopurinol

344

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, Scr = serumcreatinine,
AHS = allopurinol hypersensitivity syndrome

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Elion G ea. Studies with allopurinol in patients with impaired renal function Adv Exp Med Biol 1980;122A:263-7.	2	- oxipurinolspiegel 2.9 en 3.0 mg/dl bij 2 patiënten met Clcr 10 en 20 ml/min na allopurinol 300 mg/dag gedurende 90-120 dagen. - oxipurinolspiegel 1-2 mg/dl bij 2 patiënten met Clcr 10 ml/min na allopurinol 100 mg/dag gedurende 64-66 dagen.	"patients with normal renal function taking 300 mg of allopurinol per day generally have plasma oxipurinol concentrations of 0.5-1.0 mg/dl." bij Clcr 10-20 ml/min lijkt allopurinol 100-200 mg/dag voldoende om een normale urinezuurspiegel te verkrijgen. Bij patiënten met Clcr < 3ml/min daalde de oxipurinolspiegel met 43% en de urinezuurspiegel met 57% gedurende 6 uur dialyse
SPC Zyloric september 2011.	0	Bij patiënten met Clcr 10-20 ml/min, werden oxipurinolconcentraties van ong. 30 mg/l gevonden na langdurige behandeling met 300 mg allopurinol per dag. Dit is ong. de concentratie die zou worden verkregen met doses van 600 mg/dag bij personen met een normale nierfunctie. Gegevens berusten op Elion 1980.	Richtlijn voor doseringen: bij Clcr > 20 ml/min: normale dosering bij Clcr 10-20 ml/min: 100-200 mg/dag bij Clcr < 10 ml/min: 100 mg/dag of interval verlengen Start met max. 100 mg/dag, pas verhogen als de serumreactie en/of de urinefrequentiereactie onvoldoende is. Indien controle van de plasmaoxipurinolconcentratie beschikbaar is, dient de dosis te worden aangepast om plasmaoxipurinolspiegels onder 100 micromol/l te houden. Allopurinol en zijn metabolieten worden door middel van nierdialyse verwijderd. Als dialyse 2 tot 3 keer per week noodzakelijk is, dient een alternatief doseringsschema van 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse te worden overwogen en geen tussentijdse toediening.

Ontkrachtend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Levin NW ea. Allopurinol in patients with impaired renal function. Ann Rheum Dis 1966;25:681.	3	Allopurinol 300-400 mg/dag gedurende ten minste 3 maanden bij Clcr < 70 ml/min (n=22) en Clcr > 70 ml/min (n=11). . Geen verschil in effect en excretie urinezuur, geen achteruitgang nierfunctie. Oxypurine excretie en klaring nam toe bij 2 patiënten met Clcr 48 en 120 ml/min, maar niet bij 2 patiënten met Clcr 10 en 8 ml/min. Bij 2 patiënten met Clcr 11 en 33 ml/min maculopapulaire rash, verdween na staken; na rechallenge bij 1 weer klachten, bij de ander niet.	"It is perhaps fortunate that the relative solubilities of xanthine and uric acid are such that retention of xanthine in renal failure in patients on allopurinol is not disadvantageous. The rate of excretion is also influenced by the rate of urine flow in that a diuresis is accompanied by an increase in oxypurine excretion."

Overig	Effect	Opmerkingen
Vázquez-Mellado ea. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. Ann Rheum Dis 2001;60:981-3	Totaal 120 patiënten, waarvan 30 met Clcr < 50 ml/min: AHS binnen 2 weken na start allopurinol 300 mg per dag bij man met Clcr 108 ml/min. 4 gevallen van minder ernstige huidreacties bij Clcr 61, 80, 92 en 115 ml/min.	"Cause of severe toxicity to allopurinol, including AHS, is unknown. Hypersensitivity, genetic predisposition, and a number of factors such as age, concomitant diseases, and medications like ampicilline and diuretics are likely to play a role in its pathogenesis."
Kumar A ea. Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. BMJ. 1996;312:173-4.	- Casus 1: rash, ulceratie, koorts, malaise, diarree, verminderde urinelozing 5 weken na start allopurinol 300 mg/dag bij man (52) met cardiomyopathie (comedicatie o.a. furosemide, ibuprofen). Scr van 110 naar 360 $\mu\text{mol/l}$ (= Clcr van 55 naar 15 ml/min/1.73 m ² berekend met Jelliffe II). Na staken medicatie en start methylprednisolon nam rash af, na 2 weken Scr weer op uitgangswaarde. - Casus 2: gegeneraliseerde rash, ulceratie en zwelling in gezicht 4 weken na start allopurinol 300 mg/dag bij man (78). Scr van 135 naar 524 $\mu\text{mol/l}$ (= Clcr van 45 naar 10 ml/min/1.73 m ²) en 3 maanden na start prednisolon naar 190 $\mu\text{mol/l}$.	Discussie: risico op levensbedreigende huidreactie is verhoogd bij verminderde nierfunctie en comediatie thiazides. Thiazides veroorzaken retentie urinezuur en verminderen klaring van actieve metaboliet oxipurinol. t _{1/2} oxipurinol is 14-26 uur, wordt in tubuli gereabsorbeerd. Bij verminderde nierfunctie kan cumulatie optreden. "Raised serum levels of the metabolite have been found to correlate with the risk of developing the toxicity syndrome."
Shinohara K ea. Aplastic anemia caused by allopurinol in renal insufficiency. (Letter) Am J Hematol 1990;35:68	- Casus 1: fatale pancytopenie 4 maanden na start allopurinol 200 mg/dag bij vrouw (48) met Clcr 15 ml/min. - Casus 2: ernstige pancytopenie 11 dagen na start allopurinol bij man (72) met Clcr 9.4 ml/min. Gedurende 4 dagen voor start allopurinol gebruikte hij melfalan 12 mg/dag. Oorzaak pancytopenie toegeschreven aan allopurinol en niet aan melfalan, want melfalan laag gedoseerd, gedurende korte periode. "Careful monitoring hematological status".	

Pewsner D ea. Allopurinol(Zyloric)-induziertes Nierenversagen mit Hepatitis und squamöser Dermatitis bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Schweiz Med Wochenschr. 1987;117:139-41.	Exfoliatieve dermatitis 10 weken na start allopurinol 300 mg per dag bij vrouw (66). Scr van 352 naar 594 $\mu\text{mol/l}$. Comedicatie oa hydrochloorthiazide 15 dagen na staken alle medicatie: Clcr 6.6 ml/min; oxipurinolspiegel 126 $\mu\text{mol/l}$. Na tijdelijke peritoneaaldialyse verbetert de nierfunctie geleidelijk en nemen huidklachten af. De auteurs berekenen een oxipurinolspiegel van 636 $\mu\text{mol/l}$ op moment van staken allopurinol.	Als predisponerende factoren voor de allergische reactie worden genoemd: verminderde nierfunctie en diuretische therapie.
Panomvana D ea. Higher therapeutic plasma oxypurinol concentrations might be required for gouty patients with chronic kidney disease. J Clin Rheumatol 2008;14:6-11 doi: 10.1097/RHU.0b013e318164dceb.	27 patiënten met jicht en Clcr 26-60 ml/min krijgen allopurinol 300 mg/dag gedurende 6 weken. - oxypurinol dalspiegel 23.46 $\mu\text{g/ml}$ - Cmax 31.77 $\mu\text{g/ml}$ (na 5 uur) - urinezuurconcentratie baseline 10.49 mg/dl, na behandeling 5.8 mg/dl - urinezuur excretie in urine baseline 482.82 mg/24 uur, na behandeling 224.44 mg/24 uur	Geen significante wijziging creatinineklaring en serumalbumine. Geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Slechts 5 patiënten (18.5%) met oxypurinoldalspiegel binnen de range van 5-15 $\mu\text{g/ml}$. Slechts 1 patiënt (20%) met urinezuurconcentratie < 6 mg/dl. Auteurs: de therapeutische plasmaconcentratie die wordt aanbevolen bij patiënten met normale nierfunctie kan mogelijk niet worden gebruikt bij patiënten met verminderde nierfunctie.
Dalbeth N ea. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. J Rheumatol 2006;33:1646-50.	Retrospectieve studie. 250 patiënten met jicht en Clcr 66 ml/min (12-138). 4 groepen patiënten, ingedeeld naar allopurinoldosering: lager dan aanbevolen* (n=22= 9.7%), aanbevolen (n=161=70.9%), hoger dan aanbevolen (n=44=19.4%), geen gebruik allopurinol (n=23=9.2%). Allopurinol werd gedurende ten minste 3 maanden gebruikt. Er was geen relatie tussen de allopurinoldosering en bijwerkingen; bij 4 patiënten traden huidreacties op, waarvan 2 in de groep 'lager dan aanbevolen' en 2 in de groep 'aanbevolen'. Het aantal patiënten dat een urinezuurconcentratie van ≤ 0.36 mmol/l bereikte was in de groep aanbevolen kleiner dan in de groep hoger dan aanbevolen 19% versus 38.1%.	* Aanbevolen dosering allopurinol gebaseerd op gepubliceerde richtlijnen: (Clcr geschat met Cockcroft&Gault) Clcr 10 ml/min: 100 mg elke 2 dagen Clcr 20 ml/min: 100 mg/dag Clcr 40 ml/min: 150 mg/dag Clcr 60 ml/min: 200 mg/dag Clcr 80 ml/min: 250 mg/dag Clcr 100 ml/min: 300 mg/dag Clcr 120 ml/min: 350 mg/dag Clcr 138 ml/min: 400 mg/dag
Fuldeore MJ ea. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. BMC Nephrology 2011;12:36.	Retrospectieve analyse van data van US health care plan: Patiënten op allopurinol: normale nierfunctie: n=1855, 248.2 mg/dag eGFR 60-89: n=826, 249 mg/dag eGFR 30-59: n=312, 233.8 mg/dag eGFR <29: n=129, 217.6 mg/dag eGFR geschat met MDRD-formule serumurinezuurspiegel bij patiënten met normale nierfunctie vs met CKD: 6.75 vs 7.11 mg/dl streefwaarde serumurinezuurconcentratie < 6 mg/dl bereikt bij 25.6% met normale nierfunctie, bij 23.3% met eGFR 60-89, bij 20.2% met eGFR 30-59 en bij 18.8% met eGFR 15-29 Incidentie AHS 2-3x hoger bij patiënten met CKD vs met normale nierfunctie.	Auteurs: The findings suggest that poor outcomes among gout patients with CKD are partly due to clinicians' reluctance to prescribe higher doses of allopurinol to patients with impaired renal function. The original guidelines for allopurinol dosing were based on an extensive review of severe adverse reactions to allopurinol and a small <i>de novo</i> study of 40 patients (Hande KR ea, 1964) CKD = chronic kidney disease

Stamp LK ea. 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 2011;63:412–21.	Studie met 83 jichtpatiënten met Clcr 66.8 ml/min (19-130). Allopurinoldosering tot boven de aanbevolen dosering op basis van de creatinineklaring (richtlijn van Hande), was effectief in verlagen van de urinezuurconcentratie en was veilig. Bij 89% van de patiënten werd streefwaarde urinezuurconcentratie < 6 mg/dl bereikt. Toename toxiciteit werd niet gezien.	Auteurs: deze resultaten ondersteunen de benadering die al vaak in de praktijk wordt gevolgd door reumatologen: verhogen van de dosering allopurinol tot de streefwaarde voor de urinezuurspiegel is bereikt.
--	--	---

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

–

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	25 juni 2013