

University of Groningen

Practice research in the field of gout - clinical pharmacology of antihyperuricemic drugs

Reinders, Mattheus Karsien

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Reinders, M. K. (2008). *Practice research in the field of gout - clinical pharmacology of antihyperuricemic drugs*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 7

Samenvatting

Samenvatting

Talrijke publicaties hebben aangetoond dat de behandeling van jicht verbetering behoeft. Dit ondanks het feit dat de oorzaak en het ontstaan van deze aandoening goed bekend is, dat de diagnose met zekerheid gesteld kan worden en dat er effectieve leefstijladviezen en geneesmiddelen beschikbaar zijn. Barrières voor een succesvolle behandeling van jicht bestaan uit diagnostische onnauwkeurigheid, een tekort aan richtlijnen, onvoldoende patiëntenvoorlichting, onvoldoende therapietrouw, aanwezigheid van andere aandoeningen en van geneesmiddelinteracties en een tekort aan beschikbare geneesmiddelen. Bovendien zijn de beschikbare urinezuurverlagende geneesmiddelen voor de behandeling van jicht erg oud en is de effectiviteits-/veiligheidsbalans van deze middelen onvoldoende bekend.

In dit proefschrift wordt de klinische farmacologie van urinezuurverlagende middelen onderzocht in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van jichtpatiënten met het focus op effectiviteit en verdraagbaarheid. De onderzoeken en literatuuroverzichten van dit proefschrift gaan achtereenvolgens over de behandeling van jicht, uitkomstenonderzoek met urinezuurverlagende behandeling, “therapeutic drug monitoring” van allopurinol en rasburicase voor de behandeling van jicht.

Behandeling van jicht

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de behandeling van jicht en wordt een behandelstrategie voorgesteld. Er is beperkt informatie over geneesmiddelen tegen jicht beschikbaar, hetgeen het lastig maakt voor behandelaars om afgewogen beslissingen te maken. De huidige behandelstrategieën zijn voor een groot deel gebaseerd op klinische ervaring. Leefstijladviezen hebben een beperkte betekenis voor de preventie van jicht. Patiënten met jicht zijn moeilijk te motiveren om hun levensstijl aan te passen wat betreft het gebruik van alcohol, gewichtsverlies, voldoende diurese en het volgen van een purine-arm dieet. Daarom wordt jicht vaak met geneesmiddelen behandeld.

Op dit moment zijn colchicine en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) eerste-keus middelen voor (systemische) behandeling van acute jichtaanvallen. Mits er geen contra-indicaties zijn, vormen NSAID's een goede en gemakkelijke keus. In geval van tofeuze jicht of terugkerende jichtaanvallen wordt urinezuurverlagende behandeling geadviseerd. Allopurinol is momenteel het middel van eerste keuze en in sommige landen het enige middel dat beschikbaar is. Alle wereldwijd beschikbare urinezuurverlagende middelen kennen specifieke, potentieel ernstige bijwerkingen; er is daarom behoefte aan nieuwe, alternatieve urinezuurverlagende middelen.

Benzbromaron is een oud, maar krachtig urinezuurverlagend middel en bezit een aantal kenmerkende, kort geleden ontdekte, farmacologische eigenschappen die van belang zijn voor een veilig en effectief gebruik in de behandeling van jicht. Hoewel benzbromaron al enkele tientallen jaren op de markt is, is zijn plaats in de behandeling van jicht in vergelijking met allopurinol onduidelijk wegens onvoldoende onderzoek van goede kwaliteit. Benzbromaron

wordt over het algemeen goed verdragen, maar er zijn enkele meldingen van zeer ernstige en fatale leverafwijkingen. Het onderliggende mechanisme is nog onvoldoende bekend, hoewel de vorming van reactieve metabolieten waarschijnlijk een rol speelt. Daarna zijn mogelijk het bestaan van genetische verschillen in het metabolisme, in samenhang met eventuele geneesmiddelinteracties, van belang. Er kunnen belangrijke interacties optreden tussen benzbromaron en andere middelen op het CYP2C9 enzym, maar klinische gegevens ontbreken tot op heden.

Uitkomsten onderzoek met urinezuurverlagende geneesmiddelen

In **hoofdstuk 3** worden enkele onderzoeken naar de effectiviteit en verdraagbaarheid van urinezuurverlagende middelen beschreven. In 2003 werd benzbromaron wereldwijd van de markt gehaald. In Nederland werden als alternatief allopurinol (in standaard dosering) en probenecide geadviseerd. Wij bestudeerden de effecten van het van de markt halen van benzbromaron en onderzochten de effectiviteit van twee alternatieve behandelstrategieën: allopurinol (in standaard dosering) en de combinatiebehandeling allopurinol plus probenecide (**hoofdstuk 3.1**). Een prospectief, open onderzoek werd uitgevoerd in een groep van 51 jichtpatiënten die noodgedwongen waren gestopt met benzbromaron. In stap 1 werd allopurinol 200 tot 300 mg voorgeschreven. Indien de gestelde streefwaarde van serum urinezuur (uraat) 0,30 mmol/l (5,0 mg/dl) niet werd bereikt, werd vervolgens probenecide 100 mg/dag toegevoegd in stap 2. Wij vonden dat de voorafgaande behandeling met benzbromaron (gemiddelde dosering 138 mg/dag) succesvol was bij 92% van de patiënten met een gemiddelde daling van serum urinezuur van 61% vergeleken met de uitgangswaarde. In stap 1 volbrachten 32 patiënten de behandeling met allopurinol (gemiddelde dosering 256 mg/dag), hetgeen resulteerde in 25% succes in het behalen van de serum urinezuur streefwaarde. De daling van het serum urinezuur was 36% en dat was significant lager dan met de voorafgaande behandeling met benzbromaron. In stap 2 kregen 14 patiënten de combinatie allopurinol plus probenecide voorgeschreven. Dit resulteerde in 86% succes, wat vergelijkbaar was met voorgaande behandeling met benzbromaron. De daling van serum urinezuur was 53%. Met deze resultaten concluderen we dat benzbromaron een zeer effectief urinezuurverlagend middel is. Allopurinol in standaard dosering was significant minder effectief en dus niet een gelijkwaardig alternatief voor benzbromaron. Tenslotte biedt de toevoeging van probenecide aan allopurinol een effectieve strategie voor het behalen van streefwaarden serum urinezuur. De resultaten van dit onderzoek onderstrepen de behoefte aan meer onderzoek naar effectieve behandelstrategieën met urinezuurverlagende middelen.

In Nederland is het gebruik van benzbromaron beperkt tot jichtpatiënten die niet behandeld kunnen worden met allopurinol vanwege allergische reacties of andere contra-indicaties. De Standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voegt hieraan nog toe patiënten die onvoldoende resultaat boeken met allopurinol. In **hoofdstuk 3.2** onderzochten we de effectiviteit en verdraagbaarheid van allopurinol (standaard dosering) als eerste-keus middel.

Vervolgens vergeleken we de effectiviteit en verdraagbaarheid van benzbromaron en probenecide als tweede-keus middelen. Een multi-centre, open-label, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 96 patiënten met een voldoende nierfunctie (berekende creatinineklaring >50 ml/min) die recent de diagnose jicht hadden gekregen. Allopurinol 300 mg/dag werd voorgeschreven voor tenminste 2 maanden. De gegevens van 82 patiënten konden geanalyseerd worden met als resultaat dat 24% de streefwaarde serum urinezuur van 0,30 mmol/l bereikte. Daarnaast was de gemiddelde daling van het serum urinezuur 36% en moest 11% de behandeling staken wegens bijwerkingen. Vervolgens kregen 62 patiënten volgens randomisatie benzbromaron 200 mg per dag of probenecide 2000 mg per dag voor tenminste 2 maanden. In de benzbromaron groep werden 22 van de 24 (92%) met succes behandeld tegen 20 van de 31 (65%) in de probenecide groep. Verlaging van het serum urinezuur was gemiddeld 64% met benzbromaron en 50% met probenecide. Dit onderzoek laat zien (1) dat allopurinol 300 mg/dag van beperkte waarde is om de vooraf gestelde streefwaarde van serum urinezuur 0,30 mmol/l te behalen en (2) dat het door 11% niet goed wordt verdragen. De vraag of allopurinol in hogere doseringen effectiever is, blijft onderwerp van verder onderzoek (zie hoofdstuk 3.4). Voor patiënten die geen succes hebben op allopurinol (standaard dosering), is benzbromaron een beter keuze dan probenecide wat betreft effectiviteit en verdraagbaarheid.

Serum urinezuur is een goede parameter voor de evaluatie van behandeling van jicht op de korte termijn. Daarnaast is informatie op klinische eindpunten van groot belang, zoals het voorkomen van terugkerende jichtaanvallen, het verdwijnen van tofi of het voorkomen van gewrichtsschade. Er is een tekort aan gegevens over de resultaten van urinezuurverlagende behandeling bij jicht op deze klinische symptomen. Wij voerden een observationeel follow-up onderzoek uit (**hoofdstuk 3.3**) bij 50 patiënten van het vorige onderzoek om de mate van terugkerende jichtaanvallen vast te stellen gedurende urinezuurverlagende vervolgbehandeling van 1 jaar. Na gemiddeld 11 maanden was de incidentie van jichtaanvallen aanmerkelijk teruggedrongen: 74% was klachtenvrij en bij 18% was het aantal jichtaanvallen met meer dan de helft teruggedrongen. Het serum urinezuur was gemiddeld 0,28 mmol/l. Wij vonden een betere effectiviteit dan de meeste eerdere onderzoeken en dat zou veroorzaakt kunnen worden door een beter controle van het serum urinezuur. Wij concluderen dat urinezuurverlagende behandeling zeer effectief is in het voorkomen van jichtaanvallen.

In **hoofdstuk 3.4** werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van allopurinol 300-600 mg tegen benzbromaron 100-200 mg onderzocht. Er werd een multi-centre, open-label, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 65 jichtpatiënten met een voldoende nierfunctie (berekende creatinineklaring >50 ml/min) die recentelijk de diagnose jicht hadden gekregen. In stap 1 werd gerandomiseerd naar behandeling met allopurinol 300 mg of benzbromaron 100 mg. Als de streefwaarde serum urinezuur van 0,30 mmol/l niet werd bereikt, werd de dosering verdubbeld (stap 2). Na stap 1 waren 8 van 31 (26%) patiënten succesvol met allopurinol 300 mg/dag tegen 13 van 25 (52%) met benzbromaron 100 mg/dag. Na stap 1+2 waren

21 van 27 (78%) patiënten succesvol met allopurinol 300-600 mg/dag tegen 18 van 23 (78%) patiënten met benzbromaron 100-200 mg/dag. Dit onderzoek laat zien dat de effectiviteit van allopurinol belangrijk verbeterd kan worden door gebruik van hogere doseringen dan de veelgebruikte dosering van 300 mg/dag. De effectiviteit van allopurinol en benzbromaron was niet meer verschillend na verdubbeling van de dosering in stap 2.

Therapeutic drug monitoring van allopurinol

Hoofdstuk 4 betreft de therapeutic drug monitoring van allopurinol. Van eerdere onderzoeken is bekend dat het serum urinezuur verlagend effect van allopurinol gerelateerd is aan de serum concentratie van oxipurinol, de actieve metabooliet van allopurinol. Referentiewaarden van 5-15 mg/l (serum oxipurinol dal concentratie) worden genoemd, maar zijn onvoldoende vastgesteld of onderzocht. Gezien de matige effectiviteit van allopurinol in de literatuur en de klinische praktijk, is optimalisatie van allopurinol behandeling wenselijk. Therapeutic drug monitoring zou met name van belang zijn in geval van verminderde nierfunctie, geneesmiddelinteracties waarbij oxipurinol verlaagd wordt, of verdenking van matige therapietrouw.

In hoofdstuk 4.1 is een reversed-phase high-performance vloeistofchromatografie met UV-detectie (HPLC-UV) opgezet en gevalideerd voor het verkrijgen van een methode voor de kwantificering van allopurinol en oxipurinol in serum. Deze methode voldeed aan alle belangrijke aspecten van de validatie: lineariteit, intra-dag en inter-dag precisie, juistheid, specificiteit en boven- en ondergrenzen voor de kwantificering. Voor de klinische validatie werden met deze methode de allopurinol en oxipurinol concentraties bepaald van 66 jicht patiënten. De gemeten waarden vertoonden grote verschillen met een bereik van <0,5 tot 4,3 mg/l voor allopurinol en <1,0 tot 39,2 mg/l voor oxipurinol, respectievelijk. Op basis van de resultaten, concludeerden wij dat deze methode geschikt is voor de bepaling van allopurinol en oxipurinol serum concentraties in jicht patiënten.

Uricase voor de behandeling van jicht

Onlangs is een nieuwe groep van krachtige urinezuurverlagende middelen beschikbaar gekomen met rasburicase, recombinant uricase. Rasburicase is ontwikkeld voor preventie en behandeling van het tumor lysis syndroom. In hoofdstuk 5 is een overzicht opgenomen van de mogelijke rol van rasburicase in de behandeling van ernstige jicht die onvoldoende behandeld kan worden met conventionele middelen.

Toekomstperspectieven

Vanuit hoofdstukken 2.1, 2.2 en 3.1 wordt geconcludeerd dat er behoefte is aan meer onderzoek naar de evidence en begrip van de behandeling van jicht, hoewel de pathogenese van jicht goed bekend is en er tientallen jaren geneesmiddelen beschikbaar zijn. Pas zeer recent zijn er een (internationale) richtlijnen ontwikkeld voor diagnose en behandeling van jicht door reumatologen: de EULAR Recommendations (2006) en de Britse richtlijn (2007). De

terugtrekking van benzbromaron in 2003 maakte duidelijk dat dit in het algemeen niet in het voordeel was van de jichtpatiënten, gezien de beperkte alternatieven. De effectiviteit-veiligheidsbalans van urinezuurverlagende middelen is niet voldoende bekend en onvoldoende onderling vergeleken. Tevens zou meer onderzoek gedaan moeten worden naar het optreden van (ernstige) bijwerkingen en de achterliggende mechanismen. Gezien het feit dat allopurinol het enige urinezuurverlagende middel is dat wereldwijd beschikbaar is, is het van groot belang om dit middel op een effectieve en veilige manier te kunnen inzetten. Hoofdstuk 3.2, 3.4 en 4, laten zien dat, althans in patiënten met een voldoende nierfunctie, allopurinol vaak te laag wordt gedoseerd (vanwege het potentiële risico op bijwerkingen) en dat serum urinezuur streefwaarden vaker bereikt kunnen worden door de allopurinol dosering te verhogen tot 600 mg/dag. Tenslotte is een associatie gevonden tussen een strikte verlaging van het serum urinezuur en het voorkomen van jichtaanvallen.

In hoeverre deze conclusies doorgetrokken kunnen worden naar jichtpatiënten met verminderde nierfunctie, blijft onderwerp van verder onderzoek. In het bijzonder zijn uricosurische middelen (zoals benzbromaron en probenecide) minder effectief bij deze groep en dient de allopurinol dosering aangepast te worden aan de nierfunctie.

Op dit moment zijn er nieuwe urinezuurverlagende middelen in ontwikkeling voor de behandeling van jicht: febuxostat (een xanthine oxidase remmer) en pegloticase (een gepegyleerde vorm van uricase). Nieuwe middelen voor de behandeling van jicht zijn welkom. Echter van deze nieuwe middelen zal ook de effectiviteit-veiligheidsbalans eerst voldoende duidelijk moeten worden. Deze nieuwe middelen kunnen de behandeling van jicht verbeteren, maar er zijn meer aspecten die de kloof tussen klinische praktijk en behandelingsmogelijkheden, zoals optimalisatie van huidige behandelstrategieën, *evidence* op klinische eindpunten op de lange-termijn en de therapietrouw van de patiënt.