

Indicatie

- Alle vormen van hyperurikemie die niet met dieet onder controle te brengen zijn inclusief:
 - Secundaire urikemie van diverse oorsprong
 - Klinisch manifeste uitingen van hyperurikemie, in het bijzonder:
 - Jicht (ter preventie van aanvallen)
 - Tophi
 - Uraatnefropathie
 - Ter preventie van urinezuurkristallen (nierstenen)
- Aandoeningen met een grote urinezuurproductie
- (Ter preventie van) uraatnefropathie tijdens behandeling van leukemie en andere neoplastische ziekten
- Recidiverende samengestelde calciumoxalaatstenen in aanwezigheid van hyperurikemie, indien vocht, dieetmaatregelen e.d. onvoldoende effectief zijn gebleken
- Aangeboren enzymdeficiëntieziekten die kunnen leiden tot overproductie van urinezuur bv.:
 - M. Von Gierke (betrokken enzym: glucose-6-fosfatase)
 - Lesch-Nyhan-syndroom (gedeeltelijke of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyl-transferase-deficiëntie)
 - Bij 2,8-dihydroxyadenine(2,8-DHA)-nierstenen ten gevolge van deficiënte activiteit van adeninefosforibosyltransferase
- Glutathionreductase-deficiëntie en glutamaatdehydrogenase-deficiëntie [1-3]

Hier wordt alleen de indicatie jicht besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Allopurinol wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van jicht wegens de ruime praktijkervaring, het milde bijwerkingenprofiel en kleine interactiepotentieel bij ouderen.

Dosering: dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig, wel dient de laagste dosis die voldoende urinezuurverlaging geeft gebruikt te worden. Tevens moeten doseringen >300 mg in verdeelde doses worden ingenomen bij ouderen.

Gebruiksgemak: 1x per dag tablet van 100, 200 of 300 mg innemen, het liefst na de maaltijd. Doseringen van meer dan 300 mg moeten in verdeelde doseringen over de dag worden ingenomen. De tabletten mogen fijn gemaakt worden of men kan ze uiteen laten vallen in water of een spuit.

Stoppen van de medicatie: er is geen informatie bekend met betrekking tot het stoppen van allopurinol. Uit de praktijk blijkt dat er ineens gestopt kan worden en allopurinol niet hoeft te worden afgebouwd bij ouderen.

Ervaring: klein (159 ouderen geïncludeerd in RCT's).

Effectiviteit: er zijn geen studies beschikbaar die de effectiviteit van allopurinol specifiek bij ouderen hebben onderzocht.

Bijwerkingen: vaak allergische huidreacties, zoals huiduitslag en exantheem, verhoogde TSH-waarde (geen invloed op vrije T4-waarde).[2]

Interactiepotentieel: het interactiepotentieel van allopurinol is middelgroot (5-10 middelen/groepen).

Farmacokinetiek: er is een farmacokinetiek studie uitgevoerd bij ouderen, waarbij er geen verschil werd gevonden in de eliminatie van allopurinol tussen ouderen en jongeren. Er werd echter wel een verschil in eliminatie gevonden van de actieve metaboliet oxipurinol (trager bij ouderen).

Uitgebreidere tekst

Dosis

Startdosering is 100 mg per dag, waarbij de dosering wekelijks opgehoogd kan worden met 100 mg tot het gewenste serum urinezuurconcentratie is bereikt (bij jicht kleiner dan 0,36 mmol/l en in geval van tofeuze of immobiliserende jicht kleiner dan 0,3 mmol/l.). Orale toediening moet plaatsvinden na het eten om maagdarmproblemen te voorkomen. Gebruikelijke doseringen zijn 200-300 mg/dag bij milde jicht; 400-600 mg/dag bij gemiddeld tot ernstig tofeuze jicht. De maximale dagelijkse dosering is 800 mg/dag.[1, 3]

Allopurinol kan geïnitieerd worden tijdens een acute jichtaanval, mits ook anti-inflammatoire therapie gestart is.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Nee, maar wel dient de laagste dosis die voldoende urinezuurverlaging geeft gebruikt te worden. Tevens moeten bij ouderen doseringen >300 mg in verdeelde doses worden ingenomen om gastro-intestinale bijwerkingen te voorkomen.[1, 3]

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie

Allopurinol en de metabolieten worden door de nier uitgescheiden. Nierinsufficiëntie kan daarom leiden tot een verlenging van de plasma halfwaardetijden. Bij een creatinineklaring onder de 30 ml/minuut: aanvankelijk 100 mg per dag, zo nodig elke 2-5 weken geleidelijk verhogen tot het serumurinezuur onder de streefwaarde is, zo nodig tot boven 300 mg per dag (maximaal 900 mg per dag).[1, 3] Bij ernstige nierinsufficiëntie, kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of enkelvoudige doses van 100 mg bij langere intervallen dan een dag.[2]

Allopurinol en zijn metabolieten worden door middel van nierdialyse verwijderd. Bij 2 of 3 keer per week dialyse kan worden overwogen 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse te geven. Tussentijdse toediening is dan niet geïndiceerd.[3]

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie dienen lagere doseringen allopurinol te worden gebruikt. Aan het begin van de behandeling wordt periodieke controle van de leverfunctietesten aanbevolen.[1]

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tabletten van 100, 200 of 300 mg 1x per dag innemen, bij voorkeur na de maaltijd. Doseringen boven 300 mg in verdeelde doses over de dag. Afhankelijk van de fabrikant is er wel of geen breukstreep aanwezig op de tablet. De tabletten van 100 mg hebben een diameter van ca. 8-9 mm en de tabletten van 300 mg hebben een diameter van ca. 11 mm. De tabletten mogen worden fijngemalen. Ook kan men de tabletten uiteen laten vallen in water.[1, 3]

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Allopurinol inname is bestudeerd bij ouderen. In het algemeen wordt het goed verdragen. Toch worden bij veel ouderen de gewenste urinezuur concentraties (bij jicht kleiner dan 0,36 mmol/l) niet behaald, doordat niet wordt afgeweken van de standaarddosering van 300 mg of door bijwerkingen.[4]

Hoewel de therapietrouw relatief hoog wordt ingeschat, is therapieontrouw een grote factor bij het niet slagen van de therapie. Goede uitleg over het belang van therapietrouw aan de patiënt is dus van groot belang.[5]

Uit een meta-analyse van Scheepers *et al.* blijkt dat de therapietrouw voor allopurinol rond de 80% wordt geschat. Dit is echter niet specifiek voor ouderen.[6] De therapietrouw na ontslag van een patiënt die opgenomen is geweest, wordt geschat op 75% voor allopurinol.[7]

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee, er is geen literatuur beschikbaar voor het stoppen van allopurinol bij ouderen. In een review artikel werd het stoppen van allopurinol bij volwassenen bekeken. Na het stoppen met urinezuur verlagende therapie werd bij 36-81% van de patiënten terugkeer van de jichtartritis gezien. Hierbij varieerde de tijd tot terugval van 15 tot 56 maanden. De eerste jichtaanval werd gezien 4 maanden na stoppen van de therapie.[8]

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs): klein aantal.

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65 jaar: 159 [9, 10]

>75 jaar: n.v.t.

Daarnaast zijn er vooral vergelijkende effectiviteitsstudies uitgevoerd met allopurinol versus febuxostat (ook een xanthine-oxidaseremmer). Hierbij is het aantal ouderen dat bestudeerd is groot (>1500 patiënten).[11-15]

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?[16]

65-70 jaar: 37.467 mannen en 8.406 vrouwen

≥75 jaar: 33.456 mannen en 15.348 vrouwen

Allopurinol is sinds 1987 internationaal in de handel.[1]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Er zijn geen studies beschikbaar om uitspraak te doen over de effectiviteit van allopurinol specifiek bij ouderen. Zowel in de (placebogecontroleerde) gerandomiseerde studies, als in vergelijkende studies met febuxostat (xanthine-oxidaseremmer) zijn onvoldoende ouderen geïncludeerd of er zijn geen subgroup analyses uitgevoerd.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt? Uit de Cochrane review van Seth *et al.*, (allopurinol vs. placebo, follow-up 30 dagen) bleek dat onder mannen tussen de 50 en 60 jaar zonder aanwijzingen voor lever- of nierinsufficiëntie de NNT voor het bereiken van de target serum urinezuurspiegel met allopurinol 1 was. [17]. Er zijn geen data beschikbaar om de NNT bij (kwetsbare) ouderen mee te kunnen berekenen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Het effect van allopurinol treedt wel gelijk in, maar de urinezuurverlaging gebeurt geleidelijk (maximaal effect wordt bereikt na 1-3 weken).[3] Er wordt daarom geadviseerd bij de start van behandeling met allopurinol gelijktijdig te behandelen met profylaxe met een NSAID of colchicine gedurende 3-6 maanden, dit ter voorkoming van een acute jichtaanval.[3] De NVR-richtlijn Jicht adviseert profylaxe ten minste 6 maanden te geven.[18] Daarnaast kan allopurinol in het begin juist een jichtaanval uitlokken, waardoor tevens geadviseerd wordt een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe toe te dienen.[1, 2]

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Op basis van het werkingsmechanisme zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit te verwachten. Daarnaast wordt er ook niet verwacht dat bij ouderen de farmacokinetiek van allopurinol zal veranderen, anders dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie die vaak bij ouderen optreedt.[1]

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

Er zijn verschillende studies gedaan die hebben gekeken naar de veiligheid van allopurinol, echter is hier geen onderscheid gemaakt tussen volwassenen en ouderen. Vaak (1-10%): allergische huidreacties, zoals huiduitslag en exantheem, verhoogde TSH-waarde (geen invloed op vrije T4-waarde)[2]

Daarnaast wordt het Allopurinol Hypersensitiviteit Syndroom (AHS) (bij <1%) gemeld. Dit syndroom kan op verschillende manieren tot uiting komen en kan o.a. gekenmerkt worden door vasculitis, rash, toxische epidermale necrolyse, eosinofilie, hepatitis en progressief nierfalen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In de SmPC worden geen leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen beschreven.[1] Bijwerkingen kunnen wel sneller optreden indien er sprake is van een verminderde nierfunctie, wat een risicofactor zou kunnen zijn bij ouderen.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: er worden geen verwardheid, hallucinaties of delier gemeld bij allopurinol.

Duizeligheid: zeer zelden (< 0,01%)[3]

Valneiging en/of motorische functie: zeer zelden (< 0,01%) spierpijn en vertigo. Het valrisico kan hierdoor worden vergroot.[3]

Sedatieve effecten: zeer zelden (< 0,01%) slaperigheid.[3]

Orthostatische effecten: geen gemeld.

Invloed op voedselinname: soms (0,1-1%) braken, misselijkheid en diarree. Hierdoor kan de voedselinname verstoord raken. Dit is te voorkomen door allopurinol na de maaltijd in te nemen.[3]

Hemostase: allopurinol heeft geen invloed op de stolling.

Cardiovasculaire bijwerkingen: zeer zelden (< 0,01%) hypertensie, angina pectoris, bradycardie, diabetes mellitus en hyperlipidemie.[3]

Cognitie: allopurinol heeft geen bekende invloed op de cognitie.

Invloed op de rijvaardigheid: geen bekend.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie allopurinol: gelijktijdig gebruik van diuretica (incl. thiazide-diuretica) bij een chronische nierinsufficiëntie kan een toename geven van de kans op door allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere overgevoeligheidsreacties; controleer zorgvuldig en pas de dosering allopurinol aan voor de verminderde nierfunctie. Gelijktijdig gebruik met furosemide kan daarnaast leiden tot toename van de serum urinezuur- en plasma oxipurinol-concentratie.[3]

Afname concentratie allopurinol: gelijktijdig gebruik van benzbromaron, probenecide en hoge doses salicylaten kunnen de uitscheiding van de werkzame metaboliet oxipurinol versnellen en daardoor de werking van allopurinol verminderen.[3]

Overige interacties: allopurinol verhoogt door remming van xanthine-oxidase de concentratie van azathioprine, 6-mercaptopurine en tioguanine. Bij gelijktijdig gebruik moeten de doseringen van beide middelen worden verlaagd. De werking van vitamine K-antagonisten kan worden versterkt door remming van de omzetting in de lever. Bij combinatie met amoxicilline is het risico op voor amoxicilline specifieke huidreacties verhoogd. Aanbevolen wordt amoxicilline te vervangen door een ander middel indien mogelijk. De concentratie van cyclosporine kan stijgen bij gelijktijdig gebruik van allopurinol. Hoge doses allopurinol (vanaf 600 mg per dag) remmen het metabolisme van theofylline in de lever, waardoor de plasmaspiegels van theofylline toenemen. Middelen die de urine zuur maken (zoals ammoniumchloride, ascorbinezuur) kunnen het risico op de door allopurinol geïnduceerde xanthinestenen vergroten. Bij combinatie met bendamustine zijn SJS en TEN zelden gemeld.[3]

Het interactie potentieel: Het interactiepotentieel is klein, namelijk < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (-groepen).[3]

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

In de acute fase van een jichtaanval dient niet te worden begonnen met allopurinol vanwege mogelijke verergering van de jichtaanval.[3]

Werkingsmechanisme en farmacokinetiek

Allopurinol remt het enzym xanthine-oxidase, dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en verder tot urinezuur katalyseert. Door daling van de urinezuurspiegel in het bloed wordt verdere afzetting van urinezuur in gewrichten tegengegaan en worden uraten uit de weefsels gemobiliseerd.

Allopurinol wordt grotendeels omgezet in de werkzame metaboliet oxipurinol (= alloxanthine), de C_{max} van oxipurinol wordt na 3-5 uur bereikt. Een groot deel van het gevormde oxipurinol wordt in de tubuli gereabsorbeerd. Andere metabolieten zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

Van een orale dosis allopurinol wordt minder dan 10% onveranderd en ongeveer 70% als oxipurinol met de urine uitgescheiden. Met de feces wordt ongeveer 20% uitgescheiden.[1-3]

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een PK/PD-studie zijn 10 ouderen (leeftijd 71-93 jaar) vergeleken met 9 jongeren (24-35 jaar), waarbij allen een eenmalige dosis van 200 mg allopurinol ontvangen. Vier van hen hebben ook een tweede gift allopurinol iv gekregen. De totale klaring van allopurinol bij ouderen verschilde niet significant van die van jongere volwassenen (respectievelijk 15,7±3,8 en 15,7±2,1 ml/min/kg). De totale klaring van oxipurinol,

echter, was significant lager bij ouderen ten opzichte van jongeren (respectievelijk $0,24 \pm 0,03$ en $0,37 \pm 0,05$). Ditzelfde geldt voor het distributievolume van oxipurinol (respectievelijk $0,60 \pm 0,09$ en $0,84 \pm 0,07$ l/kg). Oxipurinol wordt hoofdzakelijk renaal geklaard, terwijl allopurinol vrijwel geheel door xanthine-oxidase geklaard wordt. De plasmaconcentratie van oxipurinol was ook significant hoger in ouderen ($5,63 \pm 0,83$ microgram/ml) ten opzichte van jongeren ($3,75 \pm 0,25$), tevens werd er een toename in de AUC gezien bij ouderen (respectievelijk 260 ± 46 en 166 ± 23 microgram/ml*h). Echter het farmacodynamische effect van oxipurinol lijkt kleiner in ouderen dan in jongeren. Samenvattend is de allopurinol eliminatie is niet gereduceerd op oudere leeftijd, maar dat van de actieve metaboliet oxipurinol wel. Dit komt waarschijnlijk door leeftijdsafhankelijke afname van de renale klaring.[19] Echter heeft dit geen gevolgen voor de dosering.

Is er een multiple-dose PK-studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Er wordt geen drugaccumulatie van allopurinol verwacht.[1] Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is er accumulatie van de actieve metaboliet oxypurinol.[20]

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid van allopurinol is 67-90%. Omdat allopurinol niet onderhevig is aan een groot first-pass effect is de extractieratio laag.[3]

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

De dosering allopurinol dient te worden aangepast door de serum urinezuurconcentraties (streefwaarde $<0,36$ mmol/l) met geschikte intervallen te controleren.[1, 3]

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

"Als u op leeftijd bent of als uw lever of nieren niet goed werken, kan het zijn dat uw arts u een lagere dosis voorschrijft, of dat u langer moet wachten tussen twee doses. Als u twee of drie keer per week dialyse krijgt, kan uw arts u een dosering van 300 of 400 mg voorschrijven, die u meteen na de dialyse moet innemen".[21]

Referenties

1. CBG Geneesmiddeleninformatiebank. *SmPC Allopurinol Accord 100 mg tabletten*. 2019; Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h121996_smpc.pdf.
2. Farmacotherapeutisch Kompas. *Allopurinol*. 2021; Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/allipurinol>.
3. KNMP Kennisbank Informatorium Medicamentorum. *Allopurinol*. 2021; Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S102.html.

4. Fravel, M.A. and M.E. Ernst, *Management of gout in the older adult*. Am J Geriatr Pharmacother, 2011. **9**(5): p. 271-85.
5. Day, R.O., et al., *Allopurinol: insights from studies of dose-response relationships*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017. **13**(4): p. 449-462.
6. Scheepers, L., et al., *Medication adherence among patients with gout: A systematic review and meta-analysis*. Semin Arthritis Rheum, 2018. **47**(5): p. 689-702.
7. Drenth-van Maanen, A.C., et al., *Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0128237.
8. Beslon, V., et al., *Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review*. J Gen Intern Med, 2018. **33**(3): p. 358-366.
9. Stamp, L.K., et al., *A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(9): p. 1522-1528.
10. Becker, M.A., et al., *An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study*. Semin Arthritis Rheum, 2015. **45**(2): p. 174-83.
11. White, W.B., et al., *Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout*. N Engl J Med, 2018. **378**(13): p. 1200-1210.
12. Zhang, M., et al., *Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study*. Circulation, 2018. **138**(11): p. 1116-1126.
13. Kang, E.H., et al., *Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study*. Rheumatology (Oxford), 2019. **58**(12): p. 2122-2129.
14. Kim, S.C., et al., *Cardiovascular Risks of Probenecid Versus Allopurinol in Older Patients With Gout*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(9): p. 994-1004.
15. Dubreuil, M., et al., *Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(7): p. 1368-72.
16. GIPdatabank. *GIPdatabank allopurinol*. 2020; Available from: <https://www.gipdatabank.nl/>.
17. Seth, R., et al., *Allopurinol for chronic gout*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10).
18. Federatie medisch specialisten, F.M. *NVR-richtlijn Jicht*. 2014; Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/jicht/preventie_recidiverende_jicht.html
19. Turnheim, K., P. Krivanek, and R. Oberbauer, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects*. Br J Clin Pharmacol, 1999. **48**(4): p. 501-9.
20. Toprover, M., et al., *Low-Dose Allopurinol Promotes Greater Serum Urate Lowering in Gout Patients with Chronic Kidney Disease Compared with Normal Kidney Function*. Bull Hosp Jt Dis (2013), 2019. **77**(2): p. 87-91.
21. CBG Geneesmiddeleninformatiebank. *Patientenbijsluiter*. 2021; Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Bijsluiters/h121996.pdf>.