

Gicht: Dosisescalation und Mortalität in der Allopurinol-Therapie

Coburn BW et al. Allopurinol Dose Escalation and Mortality Among Patients with Gout. Arthritis Rheum 2018; 70: 1298–1307

Beobachtungen lassen vermuten, dass Hyperurikämie und Gicht mit einer gesteigerten Mortalität in Zusammenhang stehen, wohingegen die Medikation mit Allopurinol mit einer Senkung der Mortalität assoziiert ist. Die protektive Wirkung von Allopurinol könnte dosisabhängig sein. B. W. Coburn et al. überprüften nun, ob eine Eskalation der Allopurinoldosis die ursachenspezifische Mortalität bei Patienten mit Gicht beeinflusst.

An der US-amerikanischen Beobachtungsstudie, die sich über einen Zeitraum von 10 Jahren erstreckte, beteiligten sich US-Veteranen mit Gicht, die eine Allopurinol-Therapie begannen. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 64 Jahre und < 99 % waren Männer. Die Unterschiede in der ursachenspezifischen Mortalität von Patienten, deren Allopurinoldosis eskalierte (Dosis-Eskalierer) und denen, deren Allopurinoldosis nicht eskalierte oder reduziert wurde (Nicht-Eskalierer) wurden über einen Zeitraum von 2-Jahren mittels Propensity-Score-Matching, Cox-proportional-Hazard-Modellen und Competing-Risk-Regressionsanalysen miteinander verglichen.

Bei den 6428 Dosis-Eskalierern und 6428 gematchten Nicht-Eskalierern kam es während des Beobachtungszeitraums zu insgesamt 2867 Todesfällen. Dies entspricht 40,4 Todesfällen pro 1000 Personenjahren. Bei den Dosis-Eskalierern war ein Anstieg der Gesamtmortalität um 8 % zu beobachten (Hazard Ratio [HR] 1,08; 95 % Confidence Interval [95 % CI] 1,01–1,17). Die Effektgrößen für Herz-Kreislauf-bedingte Todesfälle und krebsbedingte Todesfälle waren ähnlich, obwohl beide keine statistische Signifikanz erreichten (HR 1,08; 95 % CI 0,97–1,21 bzw. HR 1,06; CI 0,88–1,27). Eine Dosisescalation bis zum Erreichen des Ziels, die Harnsäurekonzentration im Serum (Serum Urate; SU) auf einen Wert von < 6,0 mg/dl zu senken, war nur selten zu beobachten.

Nach 2 Jahren war die Allopurinoldosis im Mittel um 100 mg/Tag erhöht worden. Nur 10 % der Dosis-Eskalierer erhielten eine finale tägliche Allopurinol-Dosis von > 300 mg und lediglich 4 % eine Dosis von ≥ 600 mg. 31 % der Patienten hatten das SU-Ziel erlangt. In der Gruppe der Nicht-Eskalierer wurde das SU-Ziel von 12 % der Patienten erreicht.

In einer Sensitivitätsanalyse, die sich ausschließlich auf Dosis-Eskalierer beschränkte, die das SU-Ziel erreichten, zeigte sich eine nicht-signifikante Reduzierung im Risiko der Herz-Kreislauf-bedingten Mortalität um 7 % (HR 0,93; 95 % CI 0,76–1,14). Hinsichtlich der Gesamtmortalität und der krebsbedingten Mortalität war kein solcher Effekt zu beobachten.

FAZIT

Die vorliegende Studie über die Auswirkungen der Allopurinoltherapie auf die Mortalität nutzt als Erste ein strenges aktiv-kontrolliertes Studiendesign. Eine Dosisescalation war mit einer geringen (<10%) Steigerung der Gesamtmortalität assoziiert. Dies zeigt, nach Meinung der Autoren, dass die Behandlungsstrategie der Dosisescalation, in der derzeitigen real-life Praxis durch beschränkte Eskalation charakterisiert, das Überleben der Patienten mit Gicht nur unwahrscheinlich verbessern wird.

Britta Brudermanns, Köln