



Geschäftsstelle DGfN, Seumestr. 8, 10245 Berlin

Kommission Klinische Pharmakologie

Stellenwert von Febuxostat bei der Behandlung einer Hyperurikämie in Patienten mit Niereninsuffizienz

(Februar 2023)

Die zunehmende Prävalenz von Gicht in der Bevölkerung einerseits und die zunehmende Inzidenz an chronischen Nierenerkrankungen andererseits erfordern sekundär-präventiv immer häufiger den Einsatz von harnsäuresenkenden Arzneimitteln. Eine Harnsäuresenkung zur Progressionsverlangsamung einer chronischen Nierenerkrankung ist hingegen weder indiziert noch sinnvoll [Badve 2020].

Das Urikostatikum Febuxostat ist als das Jüngste der verfügbaren Alternativen (Zulassung 2008) in der Lage, über einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Allopurinol, die Harnsäurebildung effektiv zu reduzieren. Dabei ist die Wirksamkeit auf die Harnsäuresenkung etwas stärker als die von Allopurinol (FACT-Studie [Becker 2005], APEX-Studie [Schumacher 2008]). Febuxostat eignet sich für Patienten mit Gicht, bei denen Allopurinol z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann oder keine ausreichende Wirkung erzielt hat.

Die Zulassung von Febuxostat besteht zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie ausschließlich bei Patienten mit Uratablagerungen, die sich klinisch in Form von Gichtarthritis und/oder Gichttophi manifestieren sowie bei Chemotherapie von hämatologischen Malignomen mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom.

Ein Einsatz im akuten Gichtanfall sollte entsprechend Fachinformation *nicht* erfolgen, sondern erst nach komplettem Abklingen der Akutsituation, da es durch die Senkung der Serum-Harnsäure zu einer Mobilisierung von Harnsäure aus dem Gesamtkörper-Pool und dadurch zu einem akuten Gichtanfall kommen kann. Bei Beginn der Therapie wird deshalb eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum oder mit Colchicin empfohlen. Eine kleinere kontrollierte Studie konnte zeigen, dass der Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie unter Anfallsprophylaxe mit NSAR *und* Colchicin auch während eines akuten Anfalles möglich ist. Patienten mit Niereninsuffizienz waren auf Grund des NSAR jedoch ausgeschlossen [Taylor 2012].



Febuxostat ist ohne Dosisreduktion bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min einsetzbar. Für Patienten mit Kreatinin-Clearance <30 ml/min liegen nur begrenzte Daten vor und es findet sich keine Empfehlung zur Dosierung in der deutschen Fachinformation, so dass die Indikation zurückhaltend gestellt werden sollte. Im Drug-Label der FDA wird bei Kreatinin-Clearance von 15-30 ml/min eine Begrenzung der Dosis auf 40 mg Febuxostat pro Tag empfohlen. Febuxostat-Präparate mit 40 mg sind jedoch nicht auf dem deutschen Markt und die Mehrzahl der 80 mg Präparate ist nicht zur Teilung in Hälften mit gleich großen Dosen vorgesehen. Bei einigen Präparaten findet sich eine Schmuckkerbe bzw. eine Bruchkerbe, die zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken vorgesehen ist. Präparate die eine Teilung in Hälften mit gleich großen Dosen ermöglichen sind: Febuxostat AL 80 mg sowie Febuxostat Stada 80 mg.

Für Nierentransplantierte liegen nur Daten aus nicht kontrollierten Studien vor, so dass die Anwendung von Febuxostat in dieser Indikation eine Einzelfallentscheidung und gründlich abzuwägen ist. Die gut bekannte Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Azathioprin besteht ebenfalls zwischen Febuxostat und Azathioprin.

2019 ergab sich eine weitere Einschränkung der Indikation: In der multizentrischen doppelt verblindeten CARES-Studie [White 2018] zur Anwendung von Febuxostat bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wiesen die Patienten unter Febuxostat eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität gegenüber Allopurinol auf, weshalb ein Rote-Hand-Brief vor Anwendung bei bestehender schwerer kardiovaskulärer Erkrankung warnte. Allerdings war die Aussagekraft der Studie durch die vorzeitige Beendigung der Studienmedikation in 57 % und fehlendem follow-up in 45 % der Studienteilnehmer eingeschränkt. In der 2020 publizierte FAST-Studie [Mackenzie 2020], ebenfalls nach Erteilung der Zulassung, konnten die Ergebnisse der CARES-Studie *nicht* bestätigt werden. Febuxostat war in Bezug auf die Inzidenz tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse Allopurinol *nicht* unterlegen. Der Anteil an Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, tophöser Gicht und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung war zwar deutlich geringer als in der CARES-Studie, allerdings ergab sich auch in der Subgruppenanalyse der mit der CARES-Studie vergleichbaren Patienten keine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen [Mackenzie 2020]. In weiteren kleineren Studien zeigte sich ebenfalls kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [Pawar 2021; O'Dell 2022]. Insgesamt suggeriert die Zusammenschau der Studienergebnisse demnach kein klar erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität bei Patienten mit Gicht und erhöhtem



kardiovaskulären Risiko, ein möglicherweise gering erhöhtes Risiko kann aber letztlich auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Behandlung dieser Patientengruppe (Alter >60 Jahre, mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor oder manifeste kardiovaskuläre Begleiterkrankung) sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen und diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden [Fachinformation; EPAR – Risk-management-plan summary].

Zusammenfassend kann derzeit ein First-Line Einsatz von Febuxostat nur bei symptomatischer Hyperurikämie empfohlen werden, wenn eine eventuelle CKD das Stadium 3 (eGFR 30 ml/min/1,73 m²) nicht übersteigt. Darüber hinaus liegt der Einsatz von Febuxostat im indikationsgerechten Second-Line-Use bei Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Allopurinol.

Literatur

Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, Boudville N, Brown FG, Cass A, Clarke P, Dalbeth N, Day RO, de Zoysa JR, Douglas B, Faull R, Harris DC, Hawley CM, Jones GRD, Kanellis J, Palmer SC, Perkovic V, Rangan GK, Reidlinger D, Robison L, Walker RJ, Walters G, Johnson DW. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:2504-13.

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.

Drug-Label zu Uloric, Stand Oktober 2022.

EPAR – Risk-management-plan summary, Stand Januar 2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/adeneric-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

Fachinformation zu Adeneric®, Stand August 2022.

Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396:1745-57.

O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H, Davis-Karim A, Newcomb JA, Ferguson R, Pittman D, Cannon GW, Taylor T, Terkeltaub R, Cannella AC, England BR, Helget LN, Mikuls TR. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid* 2022;1(3).

Pawar A, Desai RJ, Liu J, Kim E, Kim SC. Updated assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020045.

Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540-8.

Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012;125:1126-34.

White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-10.