



## Febuxostat

Allopurinol ist Mittel der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen chronischen Hyperurikämie. Daten für einen eindeutigen Vorteil von Febuxostat gegenüber Allopurinol hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen nicht vor. Febuxostat sollte nur bei Unverträglichkeit von Allopurinol verordnet werden, oder wenn trotz genügender Dosierung von Allopurinol keine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels erreicht wird. Die hohen Kosten von Febuxostat sind zu beachten.

### Indikation

Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). Febuxostat ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–9)

- Eine Hyperurikämie ohne Folgeerkrankung, wie Gicht und Urolithiasis, stellt keine Indikation für eine Arzneimitteltherapie dar. Sie ist nicht ursächlich für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- Eine Harnsäurespiegel senkende Therapie sollte erst zwei Wochen nach einem akuten Gichtanfall bei Patienten mit
  - mehr als zwei Gichtanfällen pro Jahr
  - vorhandener Urolithiasis und Gicht
  - bekannter Harnsäure-Überproduktion (z. B. unter Chemotherapie)
  - bereits vorhandenen Tophi gestartet werden.
- Die Harnsäurespiegel senkende Therapie soll Harnsäurespiegel von  $< 6,5$  mg/dl bewirken. Harnsäurespiegel sollten langsam gesenkt werden, da eine schnellere Senkung mit einem höheren Risiko erneuter Gichtanfälle verbunden sein kann. Eine laufende medikamentöse Harnsäurespiegel senkende Therapie ohne gesicherte Indikation sollte beendet werden, da den relevanten Risiken der Behandlung kein therapeutischer Nutzen gegenübersteht.
- Arzneimittel der Wahl ist das Urikostatikum Allopurinol. Bei nicht ausreichender Wirkung sind die Urikosurika Benzbromaron und Probenecid Mittel der Reserve. Probenecid ist schwächer wirksam als Benzbromaron. Bei der Verordnung von letzterem ist dessen hohe Hepatotoxizität zu beachten.
- Ob Febuxostat stärker oder schwächer die Harnsäure senkt als Allopurinol, ist nicht sicher zu beurteilen, da es keinen Vergleich gegen eine Behandlung mit Allopurinol gibt, bei der die Dosierung nach Wirkung bis zu 800 mg/d titriert wird. Ein Vorteil für Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund der geringen renalen Elimination von Febuxostat (10 %) konnte in einem aktuellen Cochrane-Review nicht bestätigt werden. Nach dreijähriger Nachbeobachtung von Febuxostat (80 mg/d oder 120 mg/d) und Allopurinol gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Dies bestätigte eine weitere Metaanalyse direkter Vergleichsstudien: Die gegenüber Allopurinol etwas effektivere Senkung des Harnsäurespiegels unter Febuxostat schlug sich nicht in einer Reduktion klinischer Gichtsymptome nieder.
- Daher sollte ein Wechsel auf Febuxostat nur bei Unverträglichkeit von Allopurinol, oder wenn trotz genügender Dosierung von Allopurinol keine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels

erreicht wird, erfolgen. Die hohen Kosten einer Behandlung mit Febuxostat sind zu beachten. Febuxostat ist bis zu zehnmal teurer als Allopurinol.

□ Eine Kombination von Allopurinol mit Febuxostat bei Nichterreichen von Behandlungszielwerten kann zurzeit aufgrund fehlender valider Daten nicht empfohlen werden.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>Urikostatika</b>				
Febuxostat	Adenuric® 80 mg, 120 mg Filmtabletten	80	80 – 120	475,85 – 539,94
Allopurinol	Generikum, 100 mg, 300 mg Tabletten	400	100 – 300	38,98 – 47,63
<b>Urikosurika</b>				
Benzbromaron	Generikum, 100 mg überzogene Tabletten	100	100	53,55
Probenecid	Generikum, 500 mg Tabletten	1000	1000	458,37

Stand Lauertaxe: 15.09.2014

<sup>1</sup>Nach (10); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise (11;12)

Febuxostat ist ein nicht purinselektiver Inhibitor der Xanthinoxidase (XO). Es hemmt sowohl die oxidierten als auch die reduzierten Formen der XO. In therapeutischen Konzentrationen hemmt Febuxostat die anderen am Purin- bzw. Pyri-

midinmetabolismus beteiligten Enzyme nicht. Febuxostat wird rasch ( $t_{\max}$  von 1,0–1,5 h) und gut resorbiert (mindestens 84 %). Es wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren eliminiert.

## Wirksamkeit (2;11;12)

Der Zulassung liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien zugrunde, die FACT- (n = 760) und die APEX-Studie (n = 1072). In beiden Studien wurde Febuxostat in den zugelassenen Dosierungen (80 mg/d und 120 mg/d) mit Allopurinol 300 mg/d verglichen. In der APEX-Studie gab es zusätzlich einen Placebo- und einen höher dosierten Febuxostatarm (240 mg/d). Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Harnsäurespiegeln unter 6 mg/dl in den drei letzten monatlichen Messungen vor Studienschluss. Dieser wurde in beiden Studien unter allen Febuxostat-Dosierungen signifikant häufiger erreicht (80 mg: 53 % FACT bzw. 48 % APEX;

120 mg: 62 % FACT bzw. 65 % APEX; 240 mg: 69 % APEX) als unter Allopurinol (21 % FACT bzw. 22 % APEX) oder Placebo (0 % APEX). Während die Gichtanfallsrate unter Febuxostat 80 mg mit 22 % (FACT) bzw. 28 % (APEX) und unter Allopurinol mit 21 % (FACT) bzw. 23 % (APEX) mit der Rate unter Placebo (20 %) vergleichbar war, stieg sie unter Febuxostat 120 mg auf 36 % (beide Studien) und unter Febuxostat 240 mg auf 46 %. In beiden Studien brachen mehr Patienten in den Febuxostatgruppen (26 % bzw. 39 %) die Therapie ab als unter Allopurinol (21 % bzw. 26 %) oder Placebo (25 %).

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Mit der Febuxostatbehandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen des akuten Gichtanfalls begonnen werden. Während des Behandlungsbeginns kann es zu einem akuten Gichtanfall kommen, weil durch die Senkung des Serumharnsäurespiegels zunächst Harnsäureablagerungen im Gewebe mobilisiert werden können. Bei Beginn der Febuxostatbehandlung wird daher eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) oder mit Colchicin über mindestens sechs Monate empfohlen. Wenn es während der Febuxostatbehandlung zu einem akuten Gichtanfall kommt, darf die Behandlung nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Begleittherapie behandelt werden. Die kontinuierliche Weiterbehandlung mit Febuxostat senkt die Häufigkeit und Intensität von Gichtanfällen.
- Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder dekompensierter Herzinsuffizienz wird die Behandlung mit Febuxostat nicht empfohlen.
- Febuxostat sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhalten. Zu Beginn einer Behandlung mit Febuxostat sollte der Theophyllinspiegel kontrolliert werden.
- Erhöhte TSH-Werte ( $> 5,5 \mu\text{E/ml}$ ) wurden bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Febuxostat beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Febuxostat bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion zur Anwendung kommen soll.
- Die Anwendung von Febuxostat wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig mit Mercaptopurin/Azathioprin behandelt werden. Kann die Kombination nicht vermieden werden, so müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Um mögliche hämatologische Wirkungen zu vermeiden, wird eine Reduktion der Dosis von Mercaptopurin oder Azathioprin empfohlen.

- Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, darunter das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock. In den meisten Fällen traten diese Reaktionen während des ersten Monats der Therapie mit Febuxostat auf. Einige aber nicht alle dieser Patienten berichteten über Nierenfunktionseinschränkungen und/oder vorangegangene Überempfindlichkeit gegen Allopurinol. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) waren in einigen Fällen mit Fieber, hämatologischer, renaler oder hepatischer Beteiligung verbunden. Die Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen sollten Patienten mitgeteilt werden, außerdem sollten Patienten auf solche Symptome hin streng überwacht werden. Die Behandlung mit Febuxostat sollte beim Auftreten von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom sofort abgebrochen werden, da ein frühes Absetzen mit einer besseren Prognose assoziiert wird. Wenn beim Patienten allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und einer akuten anaphylaktischen Reaktion/Schock aufgetreten sind, darf die Febuxostatbehandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

### □ Wechselwirkungen

- Vorsicht bei der Anwendung von Febuxostat zusammen mit Theophyllin (Anstieg des Theophyllinspiegels).
- Die Hemmung der XO durch Febuxostat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Azathioprin und Mercaptopurin und somit zu toxischen Wirkungen führen.

## Nebenwirkungen

häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Akute Gichtanfälle, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen, Hautausschlag
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Thyreotropin im Blut erhöht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Gewichtszunahme, verminderte Libido, Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesie, Hemiparese, Somnolenz, Geschmacksveränderung, Hypästhesie, Hyposmie, Vorhofflimmern, Palpitationen, EKG anomal, Hypertonie, Flush, Hitzewallungen, Dyspnoe, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Bauchschmerzen, aufgetriebener Bauch, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Verstopfung, hohe Stuhlfrequenz, Flatulenz, gastrointestinale Beschwerden, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, Hautverfärbung, Hautläsion, Petechien, fleckiger Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Panzytopenie, Thrombozytopenie, anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Gewichtsabnahme, gesteigerter Appetit, Anorexie, Nervosität, Tinnitus, Pankreatitis, Mundulzeration, Hepatitis, Ikterus, Leberschädigung, Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, generalisierter Hautausschlag (schwerwiegend), Erythem, schuppiger Ausschlag, follikulärer Ausschlag, blasiger Hautausschlag, pustulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, roter konfluierender Ausschlag, masernförmiger Ausschlag, Alopezie, Hyperhidrose

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung notwendig.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Wirksamkeit und Sicherheit bislang nicht vollständig untersucht. Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassifikation C): Wirksamkeit und Sicherheit nicht untersucht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung: Nur beschränkt vorliegende Daten. Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung: Empfohlene Dosis beträgt 80 mg.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit.

## Literatur

- National Institute for Health and Clinical Excellence: CKS - Clinical Knowledge Summaries: Gout - Drug treatment: <http://cks.nice.org.uk/gout/#scenariorecommendation:9>. Last revised August 2012. Zuletzt geprüft: 4. Juni 2014.
- HTA-Zentrum Bremen: Evaluation Innovativer Therapeutischer Alternativen (EVITA). Ein Instrument zur Bewertung neuer Arzneimittel hinsichtlich des klinischen Fortschritts: Bewertung von Febuxostat zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben: [http://www.hta.uni-bremen.de/uploads/evita/EVITA-Bewertung\\_Febuxostat\\_Hyperurik%C3%A4mie\\_V0.3-1.pdf](http://www.hta.uni-bremen.de/uploads/evita/EVITA-Bewertung_Febuxostat_Hyperurik%C3%A4mie_V0.3-1.pdf). Stand Juni 2011. Zuletzt geprüft: 4. Juni 2014.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Leitlinie - Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-032a1\\_S1\\_Chronische\\_Gicht\\_2014-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-032a1_S1_Chronische_Gicht_2014-05.pdf). Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 4. Juni 2014.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout: [www.nice.org.uk/TA164](http://www.nice.org.uk/TA164). NICE technology appraisal guidance 164. Issued December 2008. Review date August 2011. Zuletzt geprüft: 4. Juni 2014.
- Maekawa M, Tomida H, Aoki T et al.: Successful treatment of refractory gout using combined therapy consisting of febuxostat and allopurinol in a patient with chronic renal failure. Intern Med 2014; 53: 609-612.
- Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N et al.: A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. Semin Arthritis Rheum 2013; 43: 367-375.
- Mühlbauer B, Schmidt G: Gichtmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013; 609-613.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM: Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. Pharmacotherapy 2010; 30: 594-608.
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME: Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD008653.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.
- Berlin-Chemie Menarini: Fachinformation "Adenuric®". Stand: Februar 2014.
- EMA: Adenuric® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000777/WC500021815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000777/WC500021815.pdf). Stand: 28. Mai 2008. Zuletzt geprüft: 4. Juni 2014.