

Jahrgang 38

Nummer 8/2016

Febuxostat (E. Gysling) 29

Mit Febuxostat steht eine Alternative zu Allopurinol zur Verfügung. Seine Wirkung auf die Harnsäurespiegel ist gut dokumentiert; ob das Mittel in Bezug auf die praktisch relevanten Gichtsymptome ebenbürtig ist oder besser abschneidet, ist bisher nicht klar. Zu Beginn einer Febuxostat-Behandlung ist das Risiko von Gichtschüben höher als unter Allopurinol.

Eine niedrig dosierte Levonorgestrel-Spirale (A. Röllin) 31

Gegenüber Mirena® setzt die neuere Spirale – Jaydess® – weniger Levonorgestrel frei. Zurzeit genügen die vorliegenden Daten aber nicht, um der neuen, gesamthaft teureren Spirale relevante Vorteile zuzu-

Febuxostat

E. Gysling

Febuxostat (Adenuric®) ist ein neuer Xanthinoxidasehemmer, der zur Behandlung einer Hyperurikämie, die zu Uratepots geführt hat, verwendet werden kann. Das Medikament, eine japanische Entwicklung, ist in zahlreichen Ländern bereits seit rund 6 Jahren im Handel.

Chemie/Pharmakologie

Im Gegensatz zu Allopurinol (Zyloric® u.a.) ist Febuxostat chemisch kein Purin, sondern ein Thiazolderivat. Wie Allopurinol hemmt es die Xanthinoxidase, die die Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und dann in Harnsäure katalysiert. Auf diese Weise führt es zu einer Senkung der Plasma-Harnsäurespiegel. Andere am Purinmetabolismus beteiligten Enzyme werden von Febuxostat nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Febuxostat rasch resorbiert; nach 60 bis 90 Minuten sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit konnte bisher nicht bestimmt werden; sie wird auf etwa 85% geschätzt. Febuxostat wird üblicherweise einmal täglich verabreicht; dies führt nicht zu einer Kumulation. Febuxostat wird durch verschiedene Glukuronosyltransferasen (UGT) sowie durch mehrere Zytochrome (CYP) metabolisiert. Die oxidativen Metaboliten sind in vitro ähnlich aktiv wie Febuxostat, ihre praktische Bedeutung ist jedoch ungenügend gesichert. Nur ein geringer Teil von Febuxostat wird unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden; die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt teils mit dem Stuhl, teils mit dem Urin.¹ Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwas mehr als 9 Stunden. Die Auswirkungen einer reduzierten

Nierenfunktion sind bisher nicht befriedigend geklärt; eine Leberinsuffizienz geringen bis mittelschweren Ausmasses soll sich nicht nennenswert auswirken.¹

Klinische Studien

Febuxostat ist in mehreren Studien mit Placebo und mit Allopurinol verglichen worden. In einer vierwöchigen Doppelblindstudie bei insgesamt 153 Personen mit Gicht zeigten sich alle getesteten Febuxostat-Dosen (40, 80 oder 120 mg/Tag) signifikant wirksamer als Placebo: Gegenüber den Basiswerten nahmen die Harnsäure-Plasmaspiegel um 37 bis 59% ab (unter Placebo: 2%).² Von den Teilnehmenden dieser Studie wurden anschliessend 116 in eine offene Fünfjahres-Studie mit individueller Dosisanpassung (initial 80 mg/Tag) aufgenommen. Diese Studie wurde allerdings nur von etwa der Hälfte der Beteiligten zu Ende geführt; bei 93% dieser Patientinnen und Patienten fanden sich aber auch nach fünf Jahren gute Harnsäure-Werte (unter 360 µmol/l).³

Drei doppelblinde Vergleichsstudien mit Allopurinol liegen vor, die alle bei Personen mit Gicht und erhöhten Harnsäurespiegeln (min. 480 µmol/l) durchgeführt wurden. In der ersten Studie wurden 762 Personen auf drei Gruppen (Febuxostat 80 oder 120 mg/Tag bzw. Allopurinol 300 mg/Tag) randomisiert und während 52 Wochen behandelt. In den ersten acht Wochen erhielten alle Colchicin oder Naproxen (Proxen® u.a.) als Prophylaxe gegen Gichtschübe. Als primärer Endpunkt war ein Harnsäurespiegel von weniger als 360 µmol/l bei den drei letzten Monatskontrollen definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Zahl der Gichtschübe und die Ausdehnung von Gichttophi. Unter Allopurinol erreichten nur 21% den primären Endpunkt, unter Febuxostat dagegen 53 bzw. 62% der Behandelten. Gichtschübe waren in allen drei Gruppen ähnlich häufig und betrafen etwa zwei Drittel der Teilnehmenden.⁴

In der zweiten, 28 Wochen dauernden Vergleichsstudie erhielten 1072 Personen in fünf Gruppen randomisiert Febuxostat (80, 120 oder 240 mg/Tag), Allopurinol (300 mg/Tag; bei reduzierter Nierenfunktion 100 mg/Tag) oder Placebo. Als Gichtschub-Prophylaxe wurden die gleichen Mittel wie in der