Febuxostat, ein neuer Nicht-Purin-Hemmer der Xanthinoxidase zur Prophylaxe von Gichtanfällen

Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von (erneuten) Gichtanfällen sind Diät (z.B. weniger Fleisch und Alkohol) und Senkung des Serum-Harnsäurespiegels unter 6 mg/dl durch Urikosurika, z.B. Benzbromaron, oder durch Xanthinoxidase-Hemmer, z.B. Allopurinol (Allo), die die Bildung von Harnsäure (HS) aus Purinen inhibieren. Urikosurika sind bei einer Kreatinin-Clearance 50 ml/min/1,73 m² kaum noch wirksam. Die Therapie mit Allo, dessen Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion oft nicht wie erforderlich vermindert wird, hat viele UAW, von denen ein Hypersensitivitätssyndrom mit hyperergischer Nephritis und Hepatitis lebensgefährlich sein kann. Seit langem sind keine neuen HS-senkenden Medikamente mehr entwickelt oder zugelassen worden. Deshalb ist es begrüßenswert, dass mit Febuxostat (Feb), einem Nicht-Purin-Hemmer der oxidierten wie auch nicht oxidierten Form der Xanthinoxidase, ein neuer HS-Senker klinisch geprüft wurde.

M. A. Becker et al. (1) aus den USA verglichen in einer Multicenter-Studie von 52 Wochen Dauer an 762 Gicht-Patienten den Effekt von 80 mg bzw. 120 mg Feb mit dem von 300 mg Allo (jeweils eine Einzeldosis pro Tag) auf die Serum-HS, auf die Häufigkeit von Gichtanfällen und auf Zahl und Größe von Gicht-Tophi. Das Serum-Kreatinin durfte bei Beginn nicht höher als 1,5 mg/d sein. Hauptendpunkt war der Prozentsatz der Patienten, bei denen die HS auf einen Wert 6 mg/dl gesenkt wurde. Mit zwei Wochen war die „Washout“-Phase bei solchen Patienten, die bereits HS-senkende Medikamente nahmen, relativ kurz.

53% der Patienten mit 80 mg und 62% derjenigen mit 120 mg Feb erreichten diesen primären Endpunkt, aber nur 21% der mit Allo behandelten (Unterschied Feb vs. Allo hochsignifikant). Das Ergebnis mit Allo war schlechter als erwartet. Bekanntlich nimmt in den ersten Monaten einer HS-senkenden Therapie die Zahl von Gichtattacken zu. Obwohl alle Patienten in den ersten acht Wochen der Studie und ggf. schon in der Washout-Periode Naproxen oder Colchizin einnahmen, hatten zwischen der 9. und 52. Behandlungswoche noch 64% bzw. 70% der Patienten unter Feb und 64% unter Allo mindestens einen Gichtanfall. Die ausgemessene Fläche von Gicht-Tophi nahm unter Feb um 83% bzw. 66%, unter Allo um 50% ab (Unterschied Feb vs. Allo verfehlte knapp die Signifikanz). Mehr Patienten unter 80 mg und 120 mg Feb als in der Allo-Gruppe brachen die Studie wegen Gichtattacken und wegen UAW ab, u.a. wegen erhöhter Leberenzyme. Insgesamt sei aber die Zahl der UAW in den drei Gruppen nicht unterschiedlich gewesen. Vier Patienten in den Feb-Gruppen starben, aber keiner in der Allo-Gruppe. Die Todesursachen waren Herzinsuffizienz plus respiratorische Insuffizienz, retroperitoneale Blutung bei Antikoagulation, metastasierender Dickdarmkrebs und plötzlicher Herzstillstand. Hypersensitivitätssyndrome traten nicht auf.

Die Autoren und der Verfasser eines begleitenden Kommentars, L.W. Moreland aus Birmingham, Alabama, betonen, dass die Dauer der Prophylaxe von Gichtanfällen nach Beginn der Medikation mit Feb und HS mit acht Wochen viel zu kurz gewesen sei (2). Moreland empfiehlt die Prophylaxe für mindestens sechs Monate nach Beginn der Behandlung mit HS-Senkern. Damit hätte man die Provokation vieler Gichtanfälle verhindern können. Er kritisiert auch die Anwendung einer festen Dosis von Allo, dessen Dosierung bis 800 mg/d möglich sei. Von derart hohen Dosen raten wir ab, auch bei normaler Kreatininclearance, da die UAW deutlich zunehmen. Insgesamt fehlen noch Daten zur Langzeit-Toxizität von Feb und vor allem zur Langzeit-Effektivität bezüglich Verhinderung von Gichtanfällen nach Erreichen einer stabilen HS-Senkung auf 6 mg/d. Zu begrüßen ist die klinische Prüfung eines neuen HS-Senkens, dessen chemische Struktur von den bisher zugelassenen abweicht, so dass bei Unverträglichkeit der herkömmlichen Substanzen ein Medikamentenwechsel ohne vergleichbare UAW erhofft werden kann. Mehrere Autoren der Studie sind Berater oder Mitarbeiter der Firma TAP Pharmaceutical Products, die Feb entwickelt hat und vermarkten möchte.

Fazit: Febuxostat, ein noch nicht im Handel befindlicher neuer Harnsäuresenker (Nicht-Purin-Hemmer der Xanthinoxidase) führte in einer Phase-III-Prüfung mit Tagesdosen von 80 mg und 120 mg bei Patienten mit Serum-Kreatinin 1,5 mg/dl zu einer stärkeren Senkung der HS als 300 mg Allopurinol. Mit Lebertoxizität ist zu rechnen. Die Langzeit-Toxizität und -Effektivität (Verhinderung von Gichtanfällen nach erfolgreicher Harnsäuresenkung) müssen noch geprüft werden.

Literatur

1. Becker, M.A., et al. (FACT = Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 2450.
2. Moreland, L.W.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 2505.