

Cardiovasculaire veiligheid van febuxostat

De risico's vergeleken met allopurinol

dr H.J.E.M. Janssens, mw drs M.A.E. Nieuwhof

Nr 9 | 2018 (52) | Pagina 73-75 | Nieuw

Tags

allopurinol febuxostat jicht cardiovasculaire veiligheid

Als jichtpatiënten chronisch urinezuurverlagende medicatie gebruiken om jichtaanvallen te voorkomen is het van belang zich af te vragen of hierdoor hun toch al hogere cardiovasculaire risico niet extra wordt vergroot. Het pas sinds 2014 op de Nederlandse markt verschenen febuxostat lijkt het wat dit betreft niet te gaan winnen van het al decennia bekende allopurinol. Sterker nog, er zijn na jaren gebruik, aanwijzingen voor meer risico op overlijden onder andere ten gevolge van een cardiovasculaire ziekte. Allopurinol was, als urinezuurverlaging is gewenst, al eerste keuze boven febuxostat. Het besproken onderzoek geeft hiervoor een extra argument.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Jichtpatiënten zijn net als diabetespatiënten absoluut gezien een grote groep patiënten met duidelijk verhoogde cardiovasculaire risico's. Het is klinisch relevant te weten hoe cardiovasculair veilig de geneesmiddelen zijn die zij eventueel levenslang moeten gebruiken.**
- **Allopurinol en febuxostat zijn geïndiceerd voor chronisch gebruik door jichtpatiënten als deze onaanvaardbaar last hebben van pijnlijke jichtaanvallen of onderhuidse knobbels van neergeslagen urinezuurkristallen krijgen (tofi).**
- **Recent onderzoek toont voor febuxostat een cardiovasculaire veiligheid aan, die gelijkwaardig lijkt aan die van allopurinol. Het onderzoek kende wel verschillende beperkingen.**
- **De overigens wel vermoede grotere kans op overlijden, inclusief dood ten gevolge van een cardiovasculaire ziekte, is een extra argument eerder voor allopurinol te kiezen dan voor febuxostat.**
- **Allopurinol, waarmee al decennia klinische ervaring is, blijft al bij al nog steeds de eerste keuze als urinezuurverlagende therapie is gewenst. Voor het pas sinds 2014 in Nederland geregistreerde prijzige febuxostat rest voorsnog een zeer beperkte toepassing bij falen of ongewenste bijwerkingen van allopurinol.**

Inleiding

Onder de reumatische ziekten is jicht de meest voorkomende vorm van artritis. De prevalentie is met 2 tot 3% hoog en neemt toe tot 8% bij personen met een leeftijd van 60 jaar en ouder.¹ Veruit de meeste patiënten (ca. 90%) worden behandeld door de huisarts. Jicht wordt gekenmerkt door een plots optredende, enkele dagen durende aanval van heftige en invaliderende gewrichtspijn. Deze pijn wordt veroorzaakt door een forse inflammatie van het gewricht als reactie op intra-articulair neergeslagen urinezuurkristallen. Jichtaanvallen kunnen recidiveren, meestal minder dan één tot twee maal per jaar. In minder dan 10% van de gevallen kunnen urinezuurkristallen ook buiten de gewrichten wit doorschemerend neerslaan als zogenaamde tofi, vaak direct onder de huid (vingers, oorschelp, olecranon, achillespees). Zeer zelden treedt gewrichtschade op.² De NHG-Standaard Artritis³ en de richtlijn 'Gout' van de American College of Physicians (ACP)⁴ bevelen geen profylactische urinezuurverlagende medicatie aan bij laagfrequente aanvallen (?3 per jaar). Als hiertoe wel wordt besloten, dan hoort dit alleen in goed overleg met de patiënt te

gebeuren, omdat het een in principe levenslange behandeling betreft waarvoor therapietrouw een vereiste is^{3 4 5}

Jichtpatiënten hebben een verhoogd cardiovasculair risico, wat zich uit in het bekend zijn met hypertensie (in 50% tot 70% van de gevallen) of met een cardiovasculaire ziekte (in ca. 30% van de gevallen).^{3 6} Daarnaast hebben patiënten onafhankelijk van bovengenoemde cardiovasculaire risico's ook een vergroot risico op het krijgen van een cardiovasculaire ziekte of overlijden ten gevolge van een cardiovasculaire ziekte.^{3 6 7} De NHG-Standaard Artritis beveelt huisartsen dan ook aan de cardiovasculaire risico's van jichtpatiënten geprotocolleerd in kaart te brengen en als zodanig te behandelen.³

Allopurinol is een xantineoxidaseremmer en remt de intracellulaire vorming van urinezuur waardoor de serumurinezuurspiegel daalt. Het is al jaren eerste keus als wordt besloten om jichtaanvallen te voorkomen of jichttofi te bestrijden via een medicamenteuze behandeling. Vanaf 2014 is voor deze toepassing ook febuxostat in Nederland op de markt.⁷ Febuxostat is een vergelijkbaar middel als allopurinol maar, in tegenstelling tot allopurinol, remt het niet alleen de geoxideerde vorm van xantineoxidase, maar ook de gereduceerde. De klinische relevantie hiervan is echter onduidelijk.^{7 8} Het middel is vier tot tien maal duurder dan allopurinol (tabel 2) en kent sinds de introductie op de Nederlandse markt een stijging van gebruikers en prescripties.⁹

In navolging van de FDA-richtlijnen over de cardiovasculaire veiligheid van nieuwe antidiabetica¹⁰ werd in een recent onderzoek de cardiovasculaire veiligheid van chronisch gebruik van febuxostat vergeleken met allopurinol.¹¹ Dit onderzoek is relevant, omdat jichtpatiënten net als diabetespatiënten hoge cardiovasculaire risico's kennen. Zij zouden daardoor een extra risico kunnen lopen als een nieuwe chronische behandeling (febuxostat) in dat opzicht onveilig zou blijken te zijn of onveiliger dan een al bestaande en langer toegepaste behandeling (allopurinol).

Onderzoek

In het gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werd de cardiovasculaire veiligheid van febuxostat ten opzichte van allopurinol onderzocht.¹¹ De primaire samengestelde uitkomstmaat was overlijden, het eerste optreden van niet-fataal myocardinfarct, een niet-fatale beroerte of een urgente revascularisatie voor angina pectoris. De febuxostatgroep kreeg een dosering van 1 maal per dag 40 tot 80 mg. In de allopurinolgroep werd de dosering aangepast op geleide van de nierfunctie, 1 maal per dag 300 tot 600 mg bij een creatinineklaring van 60 ml/min of hoger, of 1 maal per dag 200 tot 400 mg bij een creatinineklaring vanaf 30 maar minder dan 60 ml/min. In beide groepen werd de dosering iedere twee weken aangepast om een maximale serumurinezuurconcentratie van 0,36 mmol per liter te bereiken. De eerste 6 maanden van het onderzoek kregen alle patiënten ook anti-inflammatoire geneesmiddelen om een eventuele jichtaanval direct te voorkomen. De eerste keus was daarbij colchicine, bij bijwerkingen of contra-indicaties naproxen (incl. maagbescherming met lansoprazol), of andere NSAID's of, als NSAID's niet werden verdragen, prednison.

Onderzoeksnaam: CARES (CArdiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidity)

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind event-driven onderzoek met een actieve controle, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Takeda (producent van febuxostat)

Belangenverstrengeling: 9 van de 9 auteurs

Non-inferioriteitsmarge: bovenmarge van het 97,5% betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio maximaal 1,3, gebaseerd op de aanbevelingen van de FDA. Deze keuze wordt door de FDA niet onderbouwd¹¹

Powerberekening: uitgaande van 90% power, een eenzijdig betrouwbaarheidsinterval van 97,5% en een hazard ratio van 1,0 waren 624 cardiovasculaire gebeurtenissen nodig om non-inferioriteit te kunnen bepalen

Insluitlecriteria: diagnose jicht volgens de criteria van de 'American Rheumatism Association' uit 1977 en een geschiedenis met een ernstige cardiovasculaire aandoening, een serumurinezuurconcentratie na een wash-out van 1 tot 3 weken van voorafgaande jichtbehandelingen, van ten minste 0,42 mmol/l of 0,36 mmol/l wanneer er sprake was van minimaal één jichtaanval in het voorafgaande jaar of een aanwezige tofus. Ernstige cardiovasculaire aandoeningen: myocardinfarct, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris, beroerte, ziekenhuisopname voor een TIA, perifere vasculaire aandoeningen of diabetes mellitus met bewijs van microvasculaire of macrovasculaire aandoeningen

Belangrijke uitsluitingscriteria: secundaire hyperurikemie, bijvoorbeeld door een myelo-proliferatieve ziekte, xanthinurie in de voorgeschiedenis, urinezuurverlagende therapie in de 7 dagen voorafgaand aan randomisatie

Onderzoeksduur: in totaal 6 jaar

Randomisatie: methode niet vermeld. Vooraf gedefinieerde stratificatie naar geschatte baseline creatinineklaring (>60 ml/min of <30 en <60 ml/min)

Analyse van de resultaten: 'intention-to-treat'

Aantal patiënten: in totaal 6.190, 3.098 in de febuxostatgroep, 3.092 in de allopurinolgroep. In de febuxostatgroep stopten 1.777 (57,3%) voortijdig

met het onderzoek, in de allopurinolgroep waren dit er 1.732 (55,9%)

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd 64 jaar in de febuxostatgroep en 65 jaar in de allopurinolgroep, 84% mannen. Cardiovasculaire aandoeningen: diabetes mellitus met microvasculaire aandoening 38,8%, myocardinfarct 39,4%, ziekenhuisopname angina pectoris 27,9%, beroerte 14,1%, perifere vasculaire aandoening 12,7%

Trialregistratie: NCT01101035

Het primaire eindpunt kwam voor bij 10,8% van de patiënten in de febuxostatgroep en bij 10,4% van de patiënten in de allopurinolgroep met een hazard ratio van 1,03 (97% BI=0,87-1,23) bij een mediane vervolgduur van 32 maanden. Febuxostat was daarmee op basis van de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat non-inferieur aan allopurinol (tabel 1). Van de hazard ratio's van de secundaire uitkomstmaten afzonderlijk waren die van cardiovasculaire mortaliteit en het overlijden door alle oorzaken wel statistisch significant groter voor patiënten die febuxostat gebruikten ten opzichte van de allopurinolgebruikers.¹¹ Het aantal patiënten met een serumurinezuur van kleiner dan 0,36 mmol/l (surrogaat behandeldoel) was in de febuxostatgroep hoger dan in de allopurinolgroep, terwijl het aantal jichtaanvallen per jaar gelijk was (0,7).

Tabel 1. Resultaten cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of beroerte.¹²

	Febuxostat (n = 3.098) aantal pat. (%)	Allopurinol (n = 3.092) aantal pat. (%)	HR febuxostat t.o.v. allopurinol (95% BI)
Aantal patiënten met primaire samengestelde uitkomstmaat*	335 (10,8)	321 (10,4)	1,03 (0,87-1,23)**
Cardiovasculaire mortaliteit	134 (4,3)	100 (3,2)	1,34 (1,03-1,73)
Niet-fataal myocardinfarct	111 (3,6)	118 (3,8)	0,93 (0,72-1,21) NS
Niet-fatale beroerte	71 (2,3)	70 (2,3)	1,01 (0,73-1,41) NS
Urgente revascularisatie bij angina pectoris	49 (1,6)	56 (1,8)	1,22 (1,01-1,47)
Overlijden door alle oorzaken	243 (7,8)	199 (6,4)	1,22 (1,01-1,47)

*De primaire samengestelde uitkomstmaat bestond uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en urgente revascularisatie bij angina pectoris.

** 97% BI, voor non-inferioriteit

HR: hazard ratio, NS: niet significant.

Beschouwing

Jichtpatiënten zijn net als diabetespatiënten cardiovasculaire risicopatiënten die chronisch behandeld worden met urinezuurverlagende geneesmiddelen waarvan het daarom belangrijk is te weten of ze cardiovasculair veilig zijn. De cardiovasculaire veiligheid van febuxostat, bleek op basis van een samengestelde uitkomstmaat volgens het hier besproken onderzoek gelijkwaardig aan die van allopurinol, dat al decennia lang geregistreerd is als urinezuurverlagend geneesmiddel. De analyses van de secundaire uitkomstmaten van de besproken studie suggereren overigens wel dat overlijden ten gevolge van een cardiovasculaire ziekte en overlijden ten gevolge van welke oorzaak dan ook, vaker voorkwamen onder de gebruikers van febuxostat dan onder die van allopurinol. Verder onderzoek hiernaar is zinvol.

Het onderzoek kende verschillende beperkingen. De gelijkwaardigheid of non-inferioriteit van de cardiovasculaire veiligheid werd alleen aangetoond in de 'intention-to-treat'-groep, terwijl de 'per-protocol-groep' daarvoor geschikter zou zijn geweest.¹² Meer dan 50% van de patiënten brak de behandeling af of volbracht niet de gehele follow-up. Er werd gebruik gemaakt van een samengestelde uitkomstmaat met de daarbij behorende onderzoeksmethodologische beperkingen¹³ en de dosering van febuxostat was relatief laag in vergelijking met wat in Nederland wordt aanbevolen.¹⁴ Bovendien laten de verschillende in de

oorspronkelijke publicatie gepresenteerde overlevingscurves in de loop van 6 jaar een divergentie zien ten nadele van febuxostat. Het is de moeite waard zich dit te realiseren, zeker omdat urinezuurverlagende behandeling in principe levenslang is.

Vooralsnog onderstreept ook dit onderzoek de terechte eerste keuze voor allopurinol als chronische urinezuurverlagende medicatie is gewenst, mits de patiënt na goed overleg over de voor- en nadelen hiermee instemt. Febuxostat zou, ondanks dat bewijs voor werkzaamheid in die situatie op klinisch relevante uitkomstmaten ontbreekt, alleen een plaats kunnen hebben bij de medicamenteuze behandeling van jicht als met allopurinol onvoldoende klinisch relevant effect (verminderen of stoppen van jichtaanvallen of verdwijnen van tofi) kan worden bereikt of als er sprake is van onaanvaardbare bijwerkingen.⁷ Benzbromaron dat het serumurinezuur verlaagt door de renale uitscheiding te stimuleren, is in dat geval ook een zinvolle keuze. Huisartsen wordt overigens afgeraden febuxostat of benzbromaron voor te schrijven en dit over te laten aan de reumatoloog.³

Tabel 2. Gebruikscijfers en prijzen van febuxostat en allopurinol.

Geneesmiddel	merknaam®	DDD (mg)	aantal gebruikers 2016*	vergoedingsprijs/30 dagen (€)**
febuxostat	Adenuric	80	1.350	29,22
allopurinol	Zyloric	400	130.800	7,22
	merkloos			3,36-4,80

* GIPdatabank. Raming Zvw-populatie 2016. Via: www.gipdatabank.nl.

** Vergoedingsprijs G-Standaard juli 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

Literatuurreferenties

1. Abhishek A. Managing Gout Flares in the Elderly: Practical Considerations. *Drugs Aging* 2017; 34(12): 873-880.
2. Janssens HJ. Behandeling van jicht. [Gebu 2010;44\(10\):109-115](#).
3. Van der Helm-Van Mil AHM, Janssens HJEM, Lopushaä DE, van Peet PG, Schaafstra A, Shackleton DP, et al. NHG-Standaard Artritis 2017. Via: www.nhg.org.
4. Qaseem A, Harris RP, Forcica MA. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166(1): 58-68.
5. Janssens HJ. Controverse over proglactische urinezuurverlaging bij jicht. [Gebu 2018;52\(1-2\):9-10](#).
6. Janssens HJ, Arts PG, Schalk BW, Biermans MC. Gout and rheumatoid arthritis, both to keep in mind in cardiovascular risk management: A primary care retrospective cohort study. *Joint Bone Spine* 2017; 84(1): 59-64.
7. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen CD. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheumatic Dis.* 2015;74(4):642-7.
8. Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, Tjosvold L, Homik J, Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):367-75.
9. GIPdatabank. College voor Zorgverzekeringen. Via: www.gipdatabank.nl.
10. FDA Guidance for Industry - Diabetes Mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December 2008. Via: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>.
11. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378(13): 1200-1210.
12. dr O.M. Dekkers. Het non-inferioriteitsonderzoek. [Gebu 2015;49\(3\):27-34](#).
13. Anoniem. Keuze en interpretatie van uitkomstmaten in gerandomiseerd onderzoek. [Gebu 2014;48\(7\):71-78](#).
14. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2018. Via: [KNMP Kennisbank online](#).

Gerelateerde artikelen

- [NHG-Standaard 'Artritis'](#)
16-05-2018 | mw drs C. Hooymans
- [Controerse over profylactische urinezuurverlaging bij jicht](#)
16-02-2018 | dr H.J.E.M. Janssens
- [Behandeling van jicht](#)
05-10-2010 | dr H.J.E.M. Janssens
- [Jichtmiddelen](#)
18-05-1973

Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>