

Hartfalen: Febuxostat

6719

Datum literatuursearch: 1 aug 2017

CONCLUSIE

Volgens de informatie van de fabrikant zijn in twee fase 3 studies (APEX- en FACT-studie) een grotere incidentie van cardiovasculaire voorvallen (inclusief cardiovasculair overlijden, niet-fataal cerebrovasculair accident (CVA) en niet-fataal myocardiinfarct) gerapporteerd in de febuxostatgroep ten opzichte van de allopurinolgroep (1,3 vs. 0,3 voorvallen per 100 patiëntjaren). In een derde fase 3 studie is geen grotere incidentie op cardiovasculaire voorvallen waargenomen (CONFIRMS-studie). Er zijn verder twee lopende studies die zich richten op het cardiovasculair risico van febuxostat. (Kojima S et al en MacDonald TM et al.)

Een aantal kleinere studies laat zien dat het gebruik van febuxostat voor de behandeling van hyperurikemie effectief is bij patiënten met hartfalen en geen negatief effect geeft.

Uit de niet gepubliceerde APEX en FACT studies is het niet duidelijk hoe groot het risico is bij specifiek hartfalen. In afwachting van de resultaten van de nog lopende studies is het voorstel om febuxostat voorsnog niet te bewaken.

PICO

P(atient)	Patient met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik febuxostat
C(omparison / Control)	Patient zonder hartafln
O(utcome)	Verergering hartfalen

PUBMED

Zoekterm: ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("febuxostat"[MeSH Terms] OR "febuxostat"[All Fields])

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Ref. 1 Kim SC, et al. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. Am J Med. 2015 Jun;128(6):653.e7-653.e16.	Cohortstudie n = 27	Resultaten - Studieopzet: patiënten met hyperurikemie en behandeld met allopurinol of febuxostat (n = 24108) versus patiënten met hyperurikemie zonder behandeling (n = 24108). Aantal patiënten met hartfalen en XO1 = 675, waarvan 96% allopurinol en 4% febuxostat (= 27). Aantal patiënten met hartfalen en onbehandelde hyperurikemie = 627 - Doel studie: het risico op cardiovasculaire aandoeningen vergelijken tussen behandeling met xanthineoxidaseremmer (XOI) versus geen behandeling. - Behandeling met xanthineoxidaseremmer is niet geassocieerd met risico op hartfalen (HR 1.18, 95% CI 0.96–1.45) t.o.v. de onbehandelde groep met hyperurikemie.

		Opmerkingen auteurs: - Studie is niet gericht op langetermijneffecten van xanthineoxidaseremmers en het risico op cardiovasculaire aandoeningen. Opmerkingen SHB: - Er lijkt geen subanalyse te zijn gedaan van de groep patiënten met hartfalen en XOI –gebruik (= 2,8% van de totale groep) en is het niet duidelijk of binnen deze groep een verhoogd risico is op verergering hartfalen. - Er is geen subanalyse gedaan waarin gekeken is naar het cardiovasculair risico van de xanthineoxidaseremmers afzonderlijk.
--	--	--

EMBASE

Zoekterm: 'heart failure'/mj AND 'febuxostat'/mj AND ('heart failure'/mj OR 'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart failure' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency')

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Ref. 2 Nakagomi A et al. Effects of febuxostat and allopurinol on the inflammation and cardiac function in chronic heart failure patients with hyperuricemia IJC Metabolic and Endocrine 2015 8 (46-55)	Prospectief open-label gerandomiseerd n = 31	Resultaten - Primaire eindpunt: urinezuurspiegel en de LVEF na behandeling - Twee onderzoeksgroepen: febuxostat vs allopurinol - In beide groepen is een verbetering gezien van de LVEF na 12 maanden, alleen in de febuxostatgroep was het resultaat significant: baseline LVEF $41.7 \pm 7.6\%$ vs. $38.8 \pm 8.2\%$, respectievelijk, $p = 0.161$ na de behandeling. - Na 12 maanden werd gekeken naar de prevalentie van hartfalen adhv NYHA-classificatie: 9 patiënten in de febuxostatgroep werden ingedeeld in een lagere NYHA klasse tov baseline, 15 patiënten behielden de initiële klasse. En 1 patiënt werd ingedeeld naar een hogere klasse. - In de follow-up (gemidd. 23 maanden) is verergering gezien van hartfalen in 2 van de 31 patiënten op febuxostat hazard ratio (HR): 0.283, 95% (BI) 0.055–1.469, $p = 0.283$. Opmerking auteurs: - Kleine sample size - Febuxostat is effectief in het verlagen van de urinezuurspiegel en geeft verbeteringen van de cardiale functie bij patiënten met hartfalen en hyperurikemie.

Ref. 3 Nagatomo Y., Funamizu T., Izumi Y., Yagawa M., Mahara K., Hen Y., Ito H., Ueda M., Suzuki M., Yoshikawa T. Effects of febuxostat on cardiorenal function in patients with heart failure and hyperuricemia: Effect study European Journal of Heart Failure 2016 18 SUPPL. 1 (191-192)	Poster Effect studie met een open label gerandomiseerd opzet n= 19	Resultaten - Van de 34 patiënten kregen 19 patiënten 10-40 mg febuxostat, en 15 patiënten andere therapie. - Er is geen verschil in mortaliteit of ziekenhuisopname door hartfalen tussen beide groepen. Conclusie auteurs: - Febuxostat verlaagt het ureumzuur bij patiënten met hartfalen veilig.
Ref. 4 Naka T., Sumiyoshi A., Ando T., Shibuya M., Masuyama T. Effect of treatment of hyperuricemia with febuxostat in hypertensive patients with chronic heart failure and chronic kidney disease Cardiology (Switzerland) 2015 131 SUPPL. 2 (147-)	presentatie abstracts n =20	Resultaten - Geen veranderingen gezien in onder andere bloeddruk en hartslag bij patiënten met hypertensie en hartfalen. Conclusie auteurs: - Febuxostat verlaagt het urinezuur effectief in patiënten met hartfalen zonder het optreden van ernstige bijwerkingen.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 5 SPC Adenuric 80 en 120 mg	Waarschuwing: Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of decompensatio cordis. Een numeriek grotere incidentie van door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC voorvallen (gedefinieerde eindpunten van de Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) inclusief cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA) werd waargenomen in de totale febuxostatgroep in vergelijking met de allopurinolgroep in de APEX- en FACT-studies (1,3 vs. 0,3 voorvallen per 100 patiënt-jaren), maar niet in de CONFIRMS-studie (zie rubriek 5.1 voor gedetailleerde kenmerken van de studies). (...)Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden en er werd geen causaal verband met febuxostat vastgesteld. De geïdentificeerde risicofactoren bij deze patiënten waren een medische voorgeschiedenis van atherosclerotische ziekte en/of myocardinfarct, of van congestief hartfalen.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	15 november 2017