

CI Ischemische hartziekten, incl. angina pectoris - febuxostat 7105

AP = angina pectoris
DM = diabetes mellitus
HF = hartfalen
MACE = major adverse cardiac events
MI = myocardinfarct
BI = betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 13 augustus 2019

CONCLUSIE

Niet bewaken. In de klinische fase 3 studies (APEX- en FACT) is een grotere incidentie van cardiovasculaire voorvallen (o.a. cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair Accident (CVA)) gerapporteerd in de febuxostatgroep ten opzichte van de allopurinolgroep (1,3 vs. 0,3 voorvallen per 100 patiëntjaren). In de CONFIRMS-studie is dit echter niet waargenomen. De gecombineerde incidentie van cardiovasculaire voorvallen van de APEX-, FACT- en CONFIRMS-studie bedroeg 0,7 vs 0,6 voorvallen per 100 patiëntjaren voor febuxostat en allopurinol, respectievelijk. In lange termijn studies werden geen statisch significante verschillen gevonden en werd er geen causaal verband met febuxostat vastgesteld. (SPC Adenuric)

Twee grote cohort studies vonden geen verschil tussen febuxostat en allopurinol in risico op cardiovasculaire eindpunten of mortaliteit. (Zhang & Kang) In één cohort studie werd wel een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit gevonden voor febuxostat vs. allopurinol, maar er was geen verschil voor de cardiovasculaire eindpunten (MACE) of mortaliteit in het algemeen. (Su) In twee meta-analyses werd alleen een verhoogd risico gevonden voor febuxostat na inclusie van de CARES-studie. (Liu & Cuenca).

In de CARES-studie werd een verhoogd risico gevonden op secundaire eindpunten: de mortaliteit (all-cause) was hoger in de febuxostatgroep dan in de allopurinolgroep (HR 1,22; BI 1,01-1,47). Wanneer er alleen naar de mortaliteit door cardiovasculaire oorzaak werd gekeken, steeg de HR tot 1,34 (BI 1,03 – 1,73). Opvallend is dat er geen verschil gevonden werd voor de afzonderlijke niet-fatale cardiovasculaire voorvallen zoals hartinfarct, beroerte, revascularisatie t.g.v. instabiele AP en voor het primaire eindpunt (combinatie van cardiovasculaire dood, niet-fatale myocardinfarct/beroerte en revascularisatie t.g.v. instabiele AP). Deze studieresultaten hebben geleid tot het verschijnen van een DHPC waarin geadviseerd wordt febuxostat te vermijden bij patiënten met reeds bestaande ernstige cardiovasculaire aandoeningen.

De kwaliteit van de CARES-studie is discutabel: er werd een hoge percentage uitval genoteerd tijdens de studie (57%) en tijdens de follow-up periode (45%). Daarnaast bleek 85% van de overledenen op dat moment geen febuxostat of allopurinol te gebruiken. Verder werd in een post-hoc analyse geen verhoogd risico op de mortaliteit gevonden (HR 1.09, BI 0.94-1.28). (Choi)

Bovenstaande studies vergelijken alleen de behandeling van febuxostat t.o.v. allopurinol. Daarmee kan niet vastgesteld worden dat febuxostat een verhoogd risico geeft op mortaliteit of cardiovasculaire aandoeningen. In twee studies waarin febuxostat werd vergeleken met placebo, zijn geen verhoogde risico's gevonden voor mortaliteit of cardiovasculaire aandoeningen voor febuxostat. Echter, patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis werden niet specifiek onderzocht of uitgesloten van de onderzoeken. (REF: Kimura & Kojima).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- aanleiding: DHPC verschenen op 25 juni 2019
- reactie deskundige reumatoloog mail 10-10-2019: - febuxostat:
Eens met niet bewaken.

De jicht patiënten in CARES geïncludeerd hebben een verhoogd risico op CVD en mortaliteit, maar gezien dysbalans en follow-up problemen zijn de conclusies op drijfzand gebaseerd. Het DHPC advies febuxostat te vermijden bij high risk patiënten is prematuur, wat hier wel aandacht behoeft is adequate profylaxe in met name de high risk populatie (geen NSAID, WEL colchicine dan wel IL1 remmers, [als beschikbaar: nb in NL zijn anakinra en canakinumab te overwegen])

Voor definitieve conclusies wachten we de FAST (prospectieve studie vanuit Schotland) af.

Bijgevoegd het NVR statement inzake febuxostat (zie overige bronnen).

- reactie deskundige cardioloog mail 20-10-2019:

Ik vind het niet evident: naar mijn beoordeling is de CARES echt een relevante studie, waarbij uitval en onvoldoende behandeling van cardiovasculaire ziekte zeker een issue zijn, maar dat zijn ze in de dagelijkse praktijk ook. De statistiek is wat lastig: ondanks dat het in opzet een non-inferiority studie is, wordt primair een intention-to-treat analyse gegeven. Gelukkig is die in lijn met de on-treatment (die dan geldt als per protocol), die in deze opzet leidend zou moeten zijn.

Ik denk dat de grootste vraag is waarom het aantal events niet, maar sterfte agv events wél hoger is.

Zolang dat niet beantwoord is, kan ik goed leven met de conclusie dat er onvoldoende bewijs is.

Een ander argument dat bewaking op dit moment niet zinvol is, is dat de beroepsgroep (met goede onderbouwing) niet vindt dat febuxostat gecontra-indiceerd is. Voor nu niet te bewaken maar actief de FAST studie in de gaten te houden.

PICO

P(atient)	Patiënten met ischemische hartziekten (incl. AP)
I(ntervention)	Febuxostat
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van ischemische hartziekte

PUBMED

Zoekterm:

("Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina, Stable"[Mesh] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh]) AND "Febuxostat"[Mesh]

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante hits		

EMBASE

Zoekterm:

('heart infarction'/mj OR 'ischemic heart disease'/mj OR 'angina pectoris'/mj) AND ('febuxostat'/mj OR '2 (3 cyano 4 isobutoxyphenyl) 4 methyl 5 thiazolecarboxylic acid' OR '2 [3 cyano 4 (2 methylpropoxy) phenyl] 4 methyl 5 thiazolecarboxylic acid' OR 'adenuric' OR 'febuxostat' OR 'tei 6720' OR 'tei6720' OR 'tmx 67' OR 'tmx67' OR 'uloric')

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante hits		

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm: Via Snowball methode via artikel White et al. (CARES-study)

Bron	Resultaten/opmerkingen
Su CY, Shen LJ, Hsieh SC, Lin LY, Lin FJ. Comparing Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in the Real World: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 2019 Jul;94(7):1147-1157. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.001.	- Retrospectieve cohort studie naar risico op cardiovasculaire incidenten en mortaliteit bij gebruik van febuxostat en allopurinol. 44111 patiënten in elke groep geïnccludeerd - Hoger risico bij gebruik van febuxostat gevonden op ziekenhuisopname door HF of atriumfibrilleren en cardiovasculaire mortaliteit (HR 1.19, 95%-BI: 1.03 – 1.36) t.o.v. allopurinol gebruik. - Geen verschil gevonden voor MACE (gecombineerd eindpunt), VTE, MI, ischemische beroerte en all-cause mortaliteit. Opmerkingen auteurs: - Risico op cardiovasculaire incidenten lijkt gerelateerd aan dosis febuxostat: een hogere dosis leidt tot sterkere daling van urinezuurspiegel. Hypo-uricemie kan oxidatieve stress verhogen, wat een voorspellende factor is voor cardiovasculaire dysfunctie. Theorie kan niet bevestigd worden in de studie door ontbreken van urinezuurwaarden. Opmerkingen SHB: - Opvallend dat er een verhoogd risico gevonden is voor cardiovasculaire mortaliteit maar niet voor all-cause mortaliteit of de individuele cardiovasculaire eindpunten.
Liu CW, Chang WC, Lee CC, Shau WY, Hsu FS, Wang ML, Chen TC, Lo C, Hwang JJ. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia - A systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Jun 24.	- Meta-analyse: 13 RCT's febuxostat vs allopurinol. Totaal 13539 patiënten. - Geen verhoogd risico gevonden voor febuxostat op mortaliteit (cardiovasculair) OR 0.72, 95%-BI: 0.24-2.13, P=0.55) - Na inclusie CARES studie wel verhoogd risico voor febuxostat op mortaliteit (cardiovasculair): OR: 1.29, 95%-BI 1.00-1.67, P=0.05) Opmerkingen auteurs: - Febuxostat en allopurinol zijn vergelijkbaar op veiligheid en cardiovasculaire eindpunten zonder CARES studie. - CARES studie is van mindere kwaliteit vanwege hoge percentage uitval van patiënten. - CARES studie heeft patiënten geïnccludeerd met hoge risico op cardiovasculaire problemen, bij overige studies was dit percentage veel lager. Opmerkingen SHB: - Wij zijn juist benieuwd naar verhoogd risico bij patiënten met een cardiovasculaire geschiedenis, daarom weegt CARES studie zwaarder mee. - Geen specifieke subanalyse gedaan naar patiënten met en zonder cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis. - Studies zijn niet homogeen; bij sommige zijn patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis uitgesloten.

Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Rheumatol. 2019 Feb 3;2019:1076189.	• Meta-analyse van 10 studies: onderzoek naar risico op grote cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE) bij patiënten met jicht en gebruik van febuxostat (8602 patiënten) vs controlegroep: allopurinol, andere urinezuurverlagend middel of placebo. • Definitie MACE: niet-fatale MI, AP, HF, ischemische hartziekte en cardiovasculaire mortaliteit. • Primair eindpunt: MACE risico van febuxostat versus controlegroep (placebo en allopurinol): ○ gepoolde RR MACE febuxostat: 0.9, 95%-BI: 0.6-1.5 t.o.v. controlegroep (allopurinol, overige urinezuurverlagend middelen en placebo) ○ RR MACE bij alle febuxostat doseringen t.o.v. alleen placebo: 1.81, 95% BI 0.72-4.53 (p=0.20). • Secundaire eindpunt gekeken naar het effect van febuxostat op de individuele parameters zijn: ischemische hartziekte (incl. instabiele AP met coronaire revascularisatie), niet-fatale MI en cardiovasculaire mortaliteit. ○ RR van cardiovasculaire mortaliteit (secundair eindpunt) voor febuxostat: 1.29, 95%-BI: 1.01-1.66. Exclusie van de CARES studie levert RR op van 0.73; 95% CI 0.24-2.25, p=0.64. • Subanalyse naar onder andere aanwezig cardiovasculair risico in baseline: metaregressie analyse op aanwezigheid van cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis: ○ Primaire eindpunt: beta-coëfficiënt = 1.00 (p>0.05) ○ Secundaire eindpunten: beta-coëfficiënt = 1.70 (p>0.05) Opmerkingen auteurs: • CARES-studie weegt voor 80% mee in de gepoolde analyse. • Conclusie n.a.v. metaregressie analyse: cardiovasculaire aandoening in voorgeschiedenis is geen risicofactor wat gerelateerd is aan gevonden primaire uitkomst MACE maar is mogelijk wel een risicofactor zijn op secundaire eindpunt als cardiovasculaire mortaliteit. Opmerkingen SHB: • Studies zijn niet homogeen: verschillende studies hadden korte follow-up periode, cardiovasculaire gebeurtenissen konden niet altijd geïdentificeerd worden of niet altijd patiënten met cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis geïnccludeerd. • Gevonden resultaten zijn niet statistisch significant.
--	--

Kang EH, Choi HK, Shin A, Lee YJ, Lee EB, Song YW, Kim SC Rheumatology (Oxford). 2019 May 16. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study.	- Cohort studie: jichtpatiënten met allopurinol vs febuxostat (9910 patiënten). - Geen significant verschil tussen beide middelen gevonden op primaire en secundaire eindpunten: - Primaire eindpunt: gecombineerde cardiovasculaire eindpunt: MI, beroerte, TIA of coronaire revascularisatie. HR 1.09, 95%-BI: 0.90-1.32; voor allopurinol vs febuxostat. - Secundaire eindpunten: niet significant bevonden - MI: HR 0.98, 95%-BI: 0.60-1.60 - coronaire revascularisatie: HR 1.25, 95%-BI: 0.91-1.71 - beroerte/TIA: HR 1.03, 95%-BI: 0.81-1.32 - mortaliteit (all cause): HR 0.96, 95%-BI: 0.79-1.16 - Subanalyse patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis (vergelijkbaar met CARES patiënten) gaven zelfde resultaten: - Primaire eindpunt: HR 1.10, 95%-BI: 0.88-1.37; voor allopurinol vs febuxostat. - Secundaire eindpunt: niet significant - MI: HR 1.01, 95%-BI: 0.58-1.76 - coronaire revascularisatie: HR 1.23, 95%-BI: 0.86-1.77 - beroerte/TIA: HR 1.03, 95%-BI: 0.78-1.37 - mortaliteit (all cause): HR 0.99, 95%-BI: 0.79-1.24 Opmerkingen auteur: - Verklaring verschil tussen resultaten deze studie vs CARES studie: - leeftijdverschil: gem. leeftijd 59 jaar vs. 64,5 jaar CARES studie hogere leeftijd. Daarmee lager prevalentie/risico aanwezig op cardiovasculaire complicaties vergelijken met CARES studie. - follow-up CARES studie was veel langer
Zhang M, Solomon DH, Desai RJ et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: a population-based cohort study. Circulation 2019;139:1348_9.	- Cohort studie (retrospectieve observatie studie) bij patiënten met jicht en ≥ 65 jaar en gebruik van febuxostat (24936 patiënten) vs allopurinol. - Primaire eindpunt: gecombineerde eindpunt met ziekenhuisopname t.g.v. MI of beroerte. HR 1.01, 95%-BI: 0.94-1.08 in de febuxostatgroep. - Secundaire eindpunten: geen significant verschil gevonden voor mortaliteit (all cause), ziekenhuisopname voor MI, beroerte, coronaire revascularisatie en ontwikkeling van HF. Febuxostat gebruikers hadden een lager risico op exacerbatie van HF. - Bij lange termijn gebruik (>3 jaar) febuxostat geassocieerd met hoger risico op mortaliteit (all cause): HR 1.25, 95%-BI: 0.56—2.80. (niet significant) - Subanalyse groep 1: aanwezigheid van cardiovasculaire aandoening in baseline (MI, instabiele AP, coronaire of cerebrale revascularisatie, beroerte of TIA): - geen significant verschil in primaire eindpunt tussen febuxostat en allopurinol. - mortaliteit (all-cause): HR 0.97, 95%-BI: 0.90-1.04 - Subanalyse groep 2: onder patiënten met hoge cardiovasculair risico (vergelijkbaar met CARES populatie): Geen significant verschil in primaire en secundaire eindpunten. Opmerkingen auteurs: - Geen verschil in risico op cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit (all-cause) tussen febuxostat en allopurinol gebruik bij patiënten met jicht.

	• Wel verhoogd risico gevonden op mortaliteit (all-cause) bij langdurig gebruik van febuxostat vs. allopurinol. • Verschil in gevonden resultaten m.b.t. mortaliteit bij CARES en deze studie: andere populatie (cardiovasculair risico, leeftijd, verdeling geslacht) • Beperking studie: misclassificatie bias, geen informatie over doodsoorzaak, ernst van jicht, gebruik van OTC, geen urinezuurspiegels gemeten, gemiddelde follow-up tijd is 1.2 jaar.
Kuwabara M. Letter by Kuwabara Regarding Article, "Assessment of Cardiovascular Risk in Older - Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study". Circulation. 2019 Mar 5;139(10):1348- 1349	• Resultaten van Zhang et al. niet te vergelijken met CARES-studie vanwege verschillende studie opzet: retrospectieve observationele studie vs. prospectieve gerandomiseerde klinische studie. • FEATHER studie (Kimura et al. 2018): geen verschil in mortaliteit (all-cause), cardiovasculaire aandoeningen of beroerte gevonden tussen febuxostat- en placebogroep. • FREED studie: geen verschil in mortaliteit t.g.v. cerebrale, cardiovasculaire of renale aandoeningen tussen febuxostat- en placebogroep. • Studies suggereren dat febuxostat geen verhoogd risico geeft op mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen.
Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial and the associated Food and Drug Administration public safety alert. Arthritis Rheumatol 2018;70:1702–9	• Review van CARES studie. Sterke punten CARES studie: • Grote dubbelblinde gerandomiseerde studie • Patiënten hadden al cardiovasculaire voorgeschiedenis • Directe vergelijking tussen allopurinol en febuxostat Zwakke punten CARES studie: • Hoge percentage uitval tijdens studie (57%) en follow-up (45%), kan leiden tot bias en invloed op validatie van uitkomsten. • Percentage uitval was vergelijkbaar in beide groepen maar onduidelijk of er verschil zit in uitval door ontwikkeling van een van de eindpunten tussen beide groepen. • In post-hoc analyse zijn meer overledene gezien met allopurinol dan febuxostat (110 vs 89) waardoor de verhoogde mortaliteit van febuxostat t.o.v. allopurinol daalt van HR 1.22, 95%-BI 1.01-1.47 naar HR 1.09, 95%-BI: 0.94-1.28. • Allopurinol heeft mogelijk meer cardioprotectieve eigenschappen dan febuxostat. • 85% van overleden patiënten gebruikten op dat moment geen behandeling (febuxostat/allopurinol). • Geen vergelijkend onderzoek met één van de 2 middelen vs. placebo om effect echt te bepalen. Daarom niet te zeggen of resultaat ligt aan gunstig effect van allopurinol of verslechterende effect van febuxostat. • In de toekomst verschijnen nog twee studies: FAST en FREED. Geven wellicht meer duidelijkheid over cardiovasculaire risico van febuxostat.

Bubb MR. Excess Deaths Upon Cessation of Xanthine Oxidase Inhibitor Treatment-Data From the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidity Trial: Comment on the Article by Choi et al. Arthritis Rheumatol. 2019 Aug;71(8):1391- 1392.	• Opmerkelijk is verschil in aantal cardiovasculair gerelateerde overledenen gedurende therapie (fexobustat) (37) vs. binnen 30 dagen na stoppen met therapie (66) binnen CARES studie. Vooral omdat de gemiddelde duur van behandeling 724 dagen betrof. Dit komt neer op 76 maal hoger aantal doden na stoppen met fexobustat vs behandeling met fexobustat. • Deze gegevens suggereren dat stoppen met fexobustat een risicofactor kan zijn voor cardiovasculaire mortaliteit. • Effect van stoppen met xanthine oxidase remmer: hoge terugval van jicht, toename van bloeddruk en vermindering van nierfunctie wanneer geen RAS-remmer gebruikt wordt. Dit is verder niet onderzocht in CARES studie.
Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, Wakasa Y, Jinnouchi H, Kakuda H, Hayashi T, Kawai N, Mori H, Sugawara M, Ohya Y, Kimura K, Saito Y, Ogawa H. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. Eur Heart J. 2019 Jun 7;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.	• Multicenter, prospectieve, gerandomiseerde open-label studie waarbij patiënten ≥ 65 jaar met hyperuricaemie en ≥ 1 risicofactoren voor cerebrale, renale of cardiovasculaire aandoeningen onderzocht werden. • 537 patiënten met febuxostat (10-40 mg/dag) vs. 533 patiënten met placebo werden onderzocht op cerebrale, cardiovasculaire, renale eindpunten en mortaliteit. * allopurinol werd wel gegeven als de urinezuurspiegels stegen in placebogroep (27.2%) • Primaire eindpunt: mortaliteit (all-cause), cardiovasculaire, cerebrale of renale aandoeningen: HR 0.750, 95% BI: 0.592–0.950; P = 0.017 voor de febuxostatgroep. • Geen verhoogd risico op cardiovasculaire eindpunten gevonden (MI, instabiele AP, HF of arteriosclerotische aandoening).

Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, Ito S, Yamamoto T, Tomino Y, Ohno I, Shibagaki Y, Iimuro S, Imai N, Kuwabara M, Hayakawa H, Ohtsu H, Ohashi Y; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. Am J Kidney Dis. 2018;72:798–810.	• RCT met patiënten stage 3 CKD en hyperuricaemie en behandeld werden met febuxostat (219) of placebo (222). • Geen significant verschil gevonden in AE's waaronder cardiovasculaire aandoeningen (MI, beroerte). Opmerkingen SHB: • Patiënten voldoen niet aan PICO • Onderzoek naar mortaliteit/cardiovasculaire aandoeningen waren geen eindpunten.
--	---

OUDE ARTIKELEN VAN RISICO-ANALYSE/CM

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Artikel uit DHPG: 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: 1200-1210. [CARES studie]	N= 3098 patiënten met febuxostat	• Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (CARES-studie) met patiënten met jicht en cardiovasculaire aandoening (doorgemaakte MI, instabiele AP, beroerte, ischemische aanval, perifeer vasculaire aandoening of DM met micro- of macrovasculaire complicaties). • 3098 patiënten ontvingen febuxostat (40-80 mg/dag) vs 3092 patiënten kregen allopurinol (200-600mg/dag) gedurende 728 vs 719 dagen. • Primaire eindpunt (gecombineerde uitkomstmaat voor cardiovasculaire dood, niet-fatale MI/beroerte of revascularisatie t.g.v. instabiele AP): HR 1.03; 95%-BI: 0.87-1.23 • Secundaire eindpunten: - mortaliteit (cardiovasculair): HR 1.34; 95%-BI: 1.03-1.73 - niet fatale MI: HR 0.93; 95%-BI: 0.72-1.21 - niet fatale beroerte: HR 1.01; 95%-BI: 0.73-1.41 - revascularisatie tgv instabiele AP: HR 0.86; 95%-BI: 0.59-1.26 - gecombineerde uitkomst: cardiovasculaire dood, niet-fatale MI of beroerte: HR 1.09; 95%-BI: 0.92-1.28 - mortaliteit (algemeen – alle redenen): HR 1.22; 95%-BI: 1.01-1.47 Opmerkingen auteurs: • Mechanisme onbekend: in preklinische cardiovasculaire studies werd geen toxisch effect gevonden van febuxostat op hartritme, functie of metabolisme. • Opvallend is dat er geen verschil is in niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen zoals MI, coronaire revascularisatie, aritmie en ziekenhuisopname door HF. • Verklaring voor het verhoogd all-cause mortaliteit in de febuxostatgroep kan liggen in het gebruik van acetylsalicylzuur/NSAID's. Gebruik van deze middelen zijn gerelateerd aan hogere frequentie van jichtaanvallen die kunnen leiden tot toename van cardiovasculaire events. Echter, geen verschil jichtaanvallen of reductie in urinezuurspiegels tussen beide groepen waargenomen. • Beperking studie: hoge aantal voortijdig gestopt tijdens studie (56.6%) of de follow-up niet afgerond (45%). Wel vergelijkbaar in beide groepen. 19,2% is vrijwillig gestopt, overige patiënten stakten vanwege bijwerkingen (milde leverfunctiestoornissen, misselijkheid, uitslag).

Kim SC et al. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. Am J Med 2015;128:653.e7-653.e16.	studie n = 24.108	In deze cohortstudie werden 24.108 jichtpatiënten die xanthine-oxidaseremmers gebruikten gematcht met evenveel jichtpatiënten zonder behandeling voor hyperurikemie. De studie werd uitgevoerd met gegevens uit een Amerikaanse verzekeringsdatabase, aangevuld met testresultaten van laboratoria. De gemiddelde <i>follow up</i>-duur was 1,3 jaar. Er is gekeken naar het risico op een cardiovasculaire ziekte door behandeling met een xanthine-oxidaseremmer, zoals allopurinol en febuxostat. Bijna 96% werd behandeld met allopurinol. De HR voor het samengestelde eindpunt van myocardinfarct, coronaire revascularisatie, beroerte en hartfalen was 1,16 (95%BI 0,99-1,34). Voor myocardinfarct was de HR 0,99 (95%BI 0,71-1,38). Patiënten met jicht die werden behandeld met een xanthine-oxidaseremmer hadden geen significant hoger of lager cardiovasculair risico vergeleken met de controles. De auteurs noemen als één van de mogelijke verklaringen hiervoor de lage therapietrouw onder de gebruikers van xanthine-oxidaseremmers.
MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. BMJ Open. 2014 10;4(7):e005354.		FAST is a cardiovascular safety study using the prospective, randomised, open, blinded endpoint design. FAST is recruiting in the UK and Denmark. Recruited patients are aged over 60 years, prescribed allopurinol for symptomatic hyperuricaemia and have at least one additional cardiovascular risk factor. After an allopurinol lead-in phase where the dose of allopurinol is optimised to achieve European League against Rheumatism (EULAR) urate targets (serum urate <357 $\mu\text{mol/L}$, patients are randomised to either continue optimal dose allopurinol or to use febuxostat. Patients are followed-up for an average of 3 years. The primary endpoint is first occurrence of the Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCC) cardiovascular endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or cardiovascular death. Secondary endpoints are all cause mortality and hospitalisations for heart failure, unstable, new or worsening angina, coronary or cerebral revascularisation, transient ischaemic attack, non-fatal cardiac arrest, venous and peripheral arterial vascular thrombotic event and arrhythmia with no evidence of ischaemia. Resultaten worden naar verwachting in 2e kwartaal van 2020 gepubliceerd.

Gandhi PK et al. Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat: investigation of cases from the FDA adverse event reporting system database. Semin Arthritis Rheum 2013;42:562-6.	studie n = 21	In de bijwerkingendatabank van de FDA zijn voor de periode 2009-2011 21 combinatiecasus gevonden van cardiovasculaire trombo-embolische gebeurtenissen geassocieerd met febuxostatgebruik. Van de 21 casus kregen 10 een myocardinfarct. De gemiddelde leeftijd van de combinatiecasus was 64 jaar. De Informatie Component (IC) voor een febuxostat-geassocieerde cardiovasculaire trombo-embolische gebeurtenis was 4,09. Hoe hoger de IC-waarde, hoe vaker de bijwerking voorkomt in de databank (t.o.v. de verwachte frequentie). Bij een IC van 0 is er geen kwantitatieve associatie tussen het geneesmiddel en de bijwerking. De IC zegt niets over een causaal verband tussen de bijwerking en gebruik van het geneesmiddel.
Becker MA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol 2009; 36: 1273-82	studie n = 941	De Febuxostat/Allopurinol Comparative Extension Long-Term (EXCEL) studie includeerde 1086 patiënten met jicht. 941 patiënten gebruikten bij aanvang van de studie febuxostat. In deze studie zijn ook deelnemers van de APEX- studie opgenomen (zie ref. in deze risicoanalyse). Deze werden behandeld met febuxostat (80 mg of 120 mg) of allopurinol. Door 48 patiënten werden bijwerkingen op het hart gemeld. Deze patiënten hadden al een cardiovasculaire aandoening of andere onderliggende risicofactoren in de anamnese. Volgens de onderzoekers waren de bijwerkingen op het hart niet gerelateerd aan de behandeling. 6 patiënten met cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis overleden door een cardiovasculaire gebeurtenis.
Schumacher HR et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59: 1540-8.	studie n = 670	In een fase-3-studie van 28 weken (APEX- studie) werden 670 patiënten behandeld met febuxostat (80 mg, 120 mg, 240 mg), 268 met allopurinol en 134 met placebo. In totaal werden 11 cardiovasculaire gebeurtenissen gemeld onder febuxostatgebruikers (waaronder pijn op de borst, myocardinfarct). De patiënten bij wie een cardiovasculaire gebeurtenis optrad, hadden een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis en/of risicofactoren hiervoor. Er waren geen significante verschillen tussen de behandelgroepen voor wat betreft het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen.
Singh JA.. Advances in gout: some answers, more questions. Arthritis Res Ther 2010;12:136.	meta-analyse	Deze meta-analyse includeerde resultaten van o.a. de APEX-studie. Het RR op een cardiovasculaire gebeurtenis bij een febuxostatbehandeling (40, 80 of 120 mg) t.o.v. behandeling met allopurinol (200 of 300 mg) was 1,7 (95%BI 0,4-7,0). Bij febuxostat t.o.v. placebo was het RR 2,5 (95%BI 0,3-19,4). Er was geen significant verschil. Een beperking van deze meta-analyse is de significante heterogeniteit (voor cardiovasculaire gebeurtenissen: $I^2 = 48\%$). Volgens de auteur is hyperurikemie in verband gebracht met cardiovasculair risico. Verder zou er recent bewijs zijn dat jicht mogelijk een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire mortaliteit.

RICHTLIJNEN/Andere bronnen

Bron	Resultaten/ opmerkingen
FDA Drug Safety Communication. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). 15-Nov-2017. Laatste update: 21-Feb-2019.	As a result, we are updating the Uloric prescribing information to require a Boxed Warning, our most prominent warning, and a new patient Medication Guide. We are also limiting the approved use of Uloric to certain patients who are not treated effectively or experience severe side effects with allopurinol. Patients should tell your health care professional if you have a history of heart problems or stroke and discuss the benefits and risks of using Uloric to treat your gout. Seek emergency medical attention right away if you experience the following symptoms while taking Uloric: Chest pain Shortness of breath Rapid or irregular heartbeat Numbness or weakness on one side of your body Dizziness Trouble talking Sudden severe headache Do not stop taking Uloric without first talking to your health care professional, as doing so can worsen your gout. Health care professionals should reserve Uloric for use only in patients who have failed or do not tolerate allopurinol. Counsel patients about the cardiovascular risk with Uloric and advise them to seek medical attention immediately if they experience the symptoms listed above.
Richtlijn Jicht. Richtlijndatabase.nl (2013). Versie:17-07-2014	- geen relevante informatie over CI ischemische hartziekten, incl AP bij febuxostat.
Jichtwerkgroep NVR statement m.b.t. waarschuwing CBG febuxostat – 01-07-2019.	Als jichtwerkgroep zijn wij in afwachting van de resultaten van de Europese FAST-studie: te verwachten komende ACR 2019 of EULAR 2020. Concluderend: 1-Het is nu prematuur om patiënten een krachtige uraatverlagende behandeling met febuxostat te ontzeggen als men intolerant is voor adequate doseringen allopurinol. En dit is in Nederland nu net de indicatiestelling cf onze richtlijn. 2- Redenen om Febuxostat te stoppen bij remissie van Jicht (op target) na adequate indicatiestelling cf richtlijn NVR zijn er niet zomaar aangezien alternatieven niet voorhanden zijn.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Adenuric (febuxostat) 06-08-2019	Hart- en vaataandoeningen Behandeling met febuxostat moet worden vermeden bij patiënten met reeds bestaande majeure cardiovasculaire aandoeningen (bv. myocardinfarct, hersenberoerte of instabiele angina pectoris), tenzij er geen andere therapeutische opties geschikt zijn. 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). De incidentie van door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC-voorvallen in de gecombineerde Fase 3-studies (APEX-, FACT- en CONFIRMS-studies) bedroeg 0,7 versus 0,6 voorvallen per 100 patiënt-jaren. In de langetermijnnextensiestudies bedroegen de incidenties van door de onderzoeker gerapporteerde cardiovasculaire APTC-voorvallen 1,2 en 0,6 voorvallen per 100 patiënt-jaren voor febuxostat en allopurinol, respectievelijk. 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. In het CARES-onderzoek na registratie (zie rubriek 5.1 voor gedetailleerde kenmerken van de studie) was het percentage van MACE-voorvallen gelijkaardig in patiënten behandeld met febuxostat versus allopurinol (HR 1,03; 95%-BI 0,87-1,23), maar er werd een hoger percentage van cardiovasculaire sterfgevallen waargenomen (4,3% vs. 3,2% van de patiënten; HR 1,34; 95%-BI 1,03-1,73).

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	n.v.t.
----------------	--------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14 november 2019