

Febuxostat, ein neues Pharmakon zur Behandlung der Gicht

Erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko bei Gichtpatienten?

Übergewicht, übermäßiger Alkoholkonsum und üppiges Essen sowie genetische Prädispositionen sind oftmals die Hauptursache einer Gicht. Seit mehr als 40 Jahren gilt das Urikostatikum Allopurinol als bewährtes Mittel der Wahl in der Gichttherapie. Allerdings kann Allopurinol in seltenen Fällen auch schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. das Hypersensitivitätssyndrom, hervorrufen. Das Anfang des Jahres 2010 eingeführte Arzneimittel Febuxostat besitzt einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus und könnte aufgrund eines anderen Nebenwirkungsprofils eine Alternative in der Therapie der chronischen Gicht darstellen.

Gicht als Ursache eines gestörten Purinstoffwechsels

Erhöhte Serumharnsäurekonzentrationen von über 6,4 mg/dl sind charakteristisch für das Krankheitsbild der Hyperurikämie. Dabei überschreitet die Harnsäurekonzentration die Löslichkeitsgrenze für Natriumurat, sodass in den Geweben Harnsäurekristalle ausfallen können, die eine Kaskade entzündlicher Prozesse auslösen. Dies führt zu schmerzhaften Gichtanfällen sowie bei chronischen Ablagerungen zu Tophi (Gichtknoten) und Nephropathien. Im Zentrum steht hierbei der menschliche Purinstoffwechsel. Purine werden im menschlichen Körper de-

novo synthetisiert und sind Bausteine der DNA und von Koenzymen. Purinkörper werden aber auch mit der Nahrung aufgenommen. Sie werden durch die Xanthinoxidase (XO) oxidativ über Hypoxanthin bzw. Xanthin zu dem Endprodukt Harnsäure abgebaut (■ **Abb. 1**). Harnsäure wird vorrangig über die Niere ausgeschieden. Wichtige, in den letzten Jahren identifizierte Harnsäuretransportproteine wie der Fruktosetransporter SCL2A9 und der humane URAT1-Transporter spielen hierbei eine Rolle [11, 28]. Entsprechende Genpolymorphismen können die Funktion der Transporter beeinflussen und zu einer erniedrigten Harnsäureausscheidung führen. Des Weiteren können Diuretika und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure den URAT1-Transporter inhibieren und somit die Harnsäurespiegel erhöhen. Eine verminderte Harnsäureausscheidung kann auch Folge einer Niereninsuffizienz, Ketoazidose oder Hypothyreose sein. Eine erhöhte Harnsäurebildung kann neben Faktoren wie purin- und fruktosereicher Kost, Alkohol und Fasten, aber auch durch eine zytostatische Tumorbehandlung (Tumorlysesyndrom) induziert werden [13].

Senkung der Harnsäurespiegel zur Gichttherapie

Das langfristige Ziel der Gichttherapie ist die dauerhafte Senkung des Harnsäurespiegels (<6,0 mg/dl), um weiteren Gicht-

anfällen und der Destruktion von Gelenken vorzubeugen [8]. Therapeutisch unterscheidet man die Akut- bzw. Dauertherapie. Schmerz- und entzündungshemmende Arzneimittel wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), COX-2-Hemmer, Glukokortikoide und Colchicin werden im akuten Anfall eingesetzt. Zur dauerhaften therapeutischen Senkung der Harnsäurespiegel und damit auch zur Anfallsprophylaxe stehen 2 Arzneistoffgruppen zur Verfügung. Dabei reduzieren Urikostatika, zu denen Allopurinol gehört, die Harnsäurebildung, und Urikosurika wie Benzbromaron und Probenecid fördern die renale Harnsäureausscheidung.

Das Hypoxanthinanalogen Allopurinol und sein Oxidationsprodukt Oxipurinol hemmen die XO (■ **Abb. 1**). Dies verlangsamt die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und im Folgenden die Metabolisierung zur Harnsäure. Dieser Prozess ist wiederum mit einer vermehrten Hypoxanthin- und Xanthin-Ausscheidung assoziiert, sodass folglich der Harnsäurespiegel im Blut reduziert wird. Da Allopurinol und Oxipurinol Purinanaloga sind, hemmen sie auch andere Enzyme, die am Purin- bzw. Pyrimidinmetabolismus beteiligt sind. Akut kann die Allopurinol-Behandlung Gichtanfälle verstärken, da die Senkung der Harnsäurewerte im Blut zu einer erleichterten Mobilisierung von abgelagerten Harnsäurekristallen in den Geweben führt, die wiederum in freie Gelenkhöhlen einfallen können.

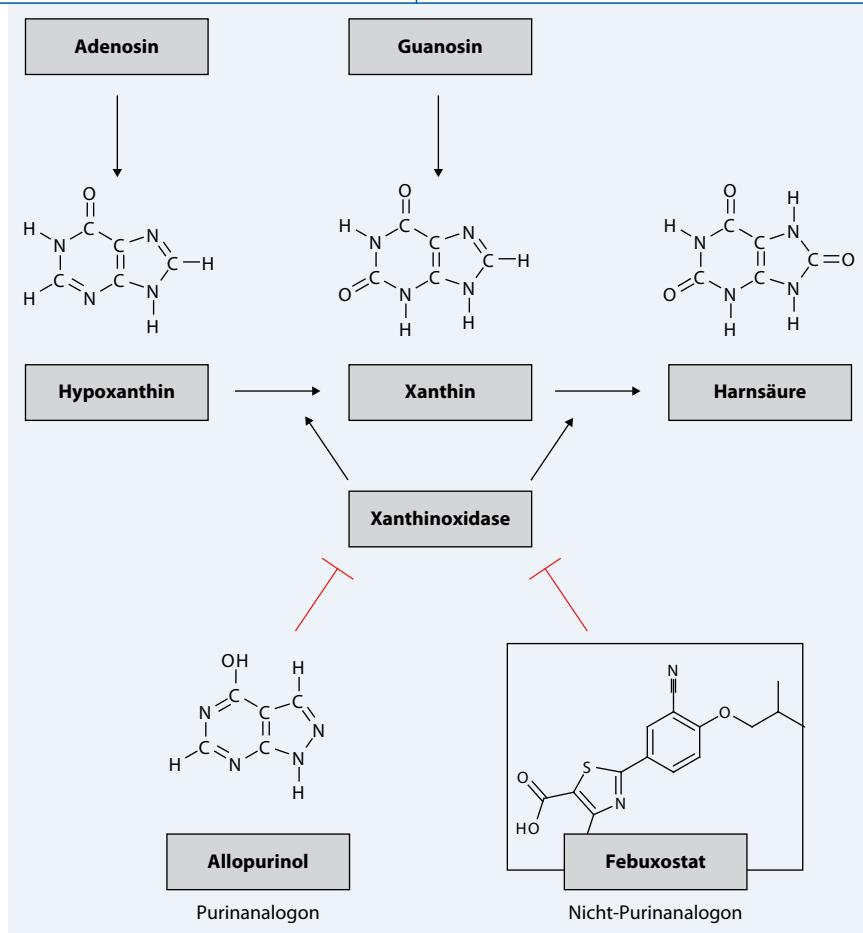


Abb. 1 ▲ Wirkmechanismus von Febuxostat. Das 2-Aryl-Thiazol-Derivat Febuxostat hemmt als Nicht-Purinderivat wie Allopurinol die XO, die den Abbau von Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure, dem Endprodukt es Purinstoffwechsels, katalysiert. (Mod. nach [26])

Allopurinol ist bis heute Mittel der Wahl. Es ist gut wirksam, besitzt allerdings ein hohes Interaktionspotenzial und kann zu schwerwiegenden Hautreaktionen führen (s. weiter unten).

Febuxostat als neues Urikostatikum

Febuxostat (Adenuric®) ist seit Februar 2010 zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erwachsenen, die bereits Ablagerungen von Harnsäurekristallen in den Gelenken haben (Gichtarthritis, Gichtknoten), in Deutschland verfügbar. Somit steht seit 40 Jahren ein neues Arzneimittel für diesen Indikationsbereich zur Verfügung. Im Gegensatz zu Allopurinol besitzt Febuxostat keine strukturelle Ähnlichkeit mit Purin. Es hemmt wie Allopurinol die XO. Im Gegensatz zu Allopurinol bindet Febuxostat nicht am aktiven Zentrum des Enzyms, sondern

hemmt die XO allosterisch [19]. Durch die Selektivität werden keine weiteren Enzyme des Purinstoffwechsels moduliert. Febuxostat ist als Tablettenform in den Dosierungen 80 und 120 mg verfügbar und wird hepatisch und renal ausgeschieden. Daher ist bei einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance: >30 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich [10].

Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Febuxostat

Die zulassungsrelevanten Phase-III-Studien FACT ([1]; 52 Wochen) und APEX ([24]; 28 Wochen) untersuchten die Wirksamkeit von Febuxostat (1-mal 80, 120 oder 240 mg nur in APEX) im Vergleich zu Allopurinol (1-mal 300 mg) bzw. Placebo (APEX) an insgesamt 1834 Gichtpatienten (Harnsäurekonzentrationen von ≥8,0 mg/dl). Die APEX-Studie schloss

zusätzlich ein Patientenkollektiv mit einer mäßigen Nierendysfunktion (Serumkreatinin von 1,5–2 mg/dl; Ausschlusskriterium in FACT) ein (reduzierte Allopurinol-Dosis auf 100 mg/Tag). Zur Gichtanfallsprophylaxe erhielten die Patienten zusätzlich Naproxen oder Colchicin innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen. Der primäre Endpunkt (Harnsäurespiegel von <6,0 mg/dl) wurde unter Febuxostat unter allen Dosierungen häufiger erreicht (50–70% in FACT und APEX) als unter Allopurinol (~20%) bzw. Placebo (0%). Gerade in dem Probandenpool mit eingeschränkter Nierenfunktion führte die Febuxostat-Therapie zu einer deutlich erhöhten Erfolgsrate (~50%) gegenüber Allopurinol (0%). Während der Gichtprophylaxe traten unter den höheren Febuxostat-Dosierungen signifikant mehr Gichtanfälle auf. Nach Absetzen der Gichtprophylaxe waren sowohl die Prüfsubstanz als auch Allopurinol gleichermaßen mit dem Auftreten von Gichtanfällen assoziiert (~60–70%). Während des Studienverlaufs sank die Anfallsrate in allen Gruppen tendenziell – außer in der Placebogruppe. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter anderem aufgrund abnormer Leberfunktionswerte bzw. einer erhöhten Gichtanfallsrate war unter Febuxostat (26–39%) gegenüber Allopurinol (21–26%) bzw. Placebo (25%) signifikant erhöht. Die feste Dosierung von Allopurinol mit 300 mg wurde kritisch diskutiert, zumal therapeutische Dosen von 100–600 mg individuell angepasst und einschleichend dosiert werden müssen [9, 21]. Zusätzlich verstarben unter Febuxostat im Verlauf der FACT-Studie 4 Probanden, wobei 2 Todesfälle auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen waren. Ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfsubstanz ist bis dato nicht nachweisbar.

Nach Erteilung der EU-Zulassung wurden 2 nicht verblindete Verlängerungsstudien veröffentlicht – zum einen die FOCUS-Studie ([23]; 116 Probanden) mit einem Zeitverlauf von 5 Jahren und die 3-jährige EXCEL-Studie ([3]; 1086 Probanden). In der FOCUS-Studie, einer nicht placebokontrollierten Verlängerungsstudie einer Phase-II-Dosisfindungsstudie [2], erhielten die Patienten 80 mg Febuxostat. Die Hälfte der Probanden brach die Studie aufgrund von

Nebenwirkungen, v. a. Gichtattacken, vorzeitig ab. Von den verbleibenden Probanden erreichten 93% nach 5 Jahren Harnsäurespiegel von <6,0 mg/dl, was mit einem nahezu vollständigen Ausbleiben von Gichtanfällen assoziiert war. Probanden, die zuvor die FACT/APEX-Studie abgeschlossen hatten, nahmen an der EXCEL-Studie teil. Mehr als 80% der Febuxostat-Gruppe (80 oder 120 mg) erreichten nach 1 Monat den Zielharnsäurespiegel <6,0 mg/dl gegenüber 46% im Allopurinol-Therapiearm. Die dauerhafte Senkung der Harnsäurekonzentration führte in allen Gruppen zu einer progredienten Reduktion der zu behandelnden Gichtanfälle; 39% der Probanden haben die Studie vorzeitig abgebrochen, wobei keine Angaben zu den Gründen gemacht wurden.

Leberfunktionsstörungen

Unter Febuxostat wurden Leberfunktionsstörungen (3,5%), Durchfall (2,7%), Übelkeit (1,7%) und Hautausschläge (1,5%, s. nächster Abschnitt; [10]) beobachtet. Zwar war die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen in den Phase-III-Studien [1, 24] zwischen Febuxostat und Allopurinol nicht unterschiedlich (3,5 vs. 3,6%), jedoch zeigte sich unter Febuxostat ein häufigerer Anstieg der GPT um mindestens das 3-Fache der oberen Normwerte gegenüber Allopurinol (4–5 vs. 2%; [7]). Des Weiteren war auch die Abbruchrate aufgrund von Leberfunktionsstörungen unter Febuxostat (1,6%) häufiger als unter Allopurinol (0,9%). Daher wird empfohlen, die Leberfunktion vor und während der Behandlung zu überwachen.

Kein Hypersensitivitätssyndrom unter Febuxostat

Die Anwendung von Allopurinol führt bei etwa 4% der Patienten zu allergischen Hautreaktionen, und unter Febuxostat treten diese bei etwa 1,5% der Patienten auf [9, 10]. Allerdings ist für Allopurinol bekannt, dass es in seltenen Fällen auch schwere Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema exsudativum und die toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) induzieren kann [12, 20]. Etwa 0,3–0,4% der Patienten entwickeln ein Allopurinol-induziertes Hypersensiti-

Kardiologie 2011 · 5:45–50 DOI 10.1007/s12181-010-0320-0
© Springer-Verlag 2011

P. Christalla · K. Wittköpper · A. El-Armouche

Febuxostat, ein neues Pharmakon zur Behandlung der Gicht. Erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko bei Gichtpatienten?

Zusammenfassung

Im Zentrum des Krankheitsbildes Gicht steht ein gestörter Purinstoffwechsel. Die Therapie der chronischen Gicht zielt auf eine langfristige Senkung der Harnsäurespiegel ab. Die Hemmung der Xanthinoxidase, das zentrale Enzym bei der Harnsäurebildung, ist bis heute der Therapieansatz der Wahl. Mit Febuxostat ist seit Kurzem – neben Allopurinol – ein weiteres Urikostatikum verfügbar. Febuxostat senkt wirksamer erhöhte Harnsäurespiegel als Allopurinol, ist aber bezüglich der langfristigen Reduktion von Gichtanfällen nicht überlegen. Bislang wurden jedoch unter Febuxostat keine der unter Allopurinol gefürchteten lebensbedrohlichen Hautreaktionen beobachtet. Des Weiteren kann Febuxostat ohne Dosisanpassung bei einer leicht einge-

schränkten Nierendysfunktion appliziert werden und besitzt ein geringeres Interaktionspotenzial als Allopurinol. Allerdings scheint Febuxostat mit einem potenziell erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert zu sein, und die Therapiekosten sind im Vergleich zu Allopurinol etwa 10-fach höher. Somit kann der Einsatz von Febuxostat im Individualfall nach intensiver Nutzen-Risiko-Analyse erwogen werden und stellt für Risikokollektive eine wirksame Alternative dar. Patienten mit KHK und/oder Herzinsuffizienz sollten vorerst nicht mit Febuxostat behandelt werden.

Schlüsselwörter

Gicht · Harnsäure · Febuxostat · Urikostatikum · Kardiovaskuläres Risiko

Febuxostat a new drug for treatment of gout. Increased cardiovascular risk in gout patients?

Abstract

Gout is a disorder of purine metabolism. Lowering serum uric acid levels mainly by inhibition of xanthine oxidase, a key enzyme in purine metabolism, is the main goal to prevent gout flares. Besides allopurinol, febuxostat is a new xanthine oxidase inhibitor which effectively reduces urate levels in patients with gout. However, the efficiency of febuxostat in preventing gout flares shows no superiority over allopurinol the most frequently used agent for long-term management of gout. Unlike allopurinol, febuxostat does not require dosage adjustment in patients with moderate renal disorders. Furthermore, febuxostat shows a lower potential drug inter-

action profile and so far no severe hypersensitivity reactions, which is a potentially life-threatening side-effect of allopurinol. However, febuxostat has been associated with higher risks for adverse cardiovascular events and the therapy costs are 10-fold higher compared to allopurinol. Therefore, the use of febuxostat should be reserved for individuals on the basis of a careful risk-benefit assessment but should be avoided in patients with coronary heart disease and/or heart failure.

Keywords

Gout · Uric acid · Febuxostat · Urikostatic drug · Cardiovascular risk

vitätssyndrom (AHS), das innerhalb von Tagen oder Wochen nach Allopurinol-Therapiebeginn, aber auch unmittelbar nach Absetzen auftreten kann und eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt. Die Mortalität beträgt hierbei 18–25% [16, 17]. Die genaue Ursache für die AHS-Pathogenese ist bislang nicht geklärt. Da der aktive Metabolit Oxipurinol eine sehr hohe Eliminationshalbwertszeit besitzt wird jedoch vermutet, dass eine Anreicherung Gewebeschädigungen durch immunologische Überreaktionen hervorrufen kann. AHS tritt daher bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen aufgrund einer gestörten renalen Oxipurinol-Ausscheidung vermehrt auf. Zusätzlich steigern Medikamente wie NSAR, Kalziumantagonisten oder Captopril das Risiko. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist daher indiziert, wobei eine ausreichende Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet ist [9]. Unter Febuxostat werden bislang zwar auch Hautreaktionen beobachtet, allerdings wurde bis dato noch von keinem Fall einer lebensbedrohlichen Hautreaktion berichtet. Es muss hierbei jedoch bemerkt werden, dass diesbezüglich die Langzeiterfahrung fehlt, auf die man bei Allopurinol zurückblicken kann.

Kardiovaskuläres Risiko

In den beiden initialen Phase-III-Studien wurde unter Febuxostat eine höhere Inzidenz für kardiovaskuläre Komplikationen gegenüber Allopurinol festgestellt, auch wenn diese nicht das Signifikanzniveau erreichte (1,3 vs. 0,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Diese Befunde traten auch in der Langzeitverlängerungsstudie auf (1,4 vs. 0,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; [7]). Auch wenn ein kausaler Zusammenhang nicht direkt belegt werden kann, wird zurzeit bei koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz von Febuxostat dringlich abgeraten [10].

Wichtig ist auch zu beachten, dass die Hyperurikämie an sich mit dem gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist [14]. So konnte kürzlich für männliche und weibliche Gichtpatienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit gesteigerter Mortalität [6, 15] aufgezeigt werden. Interessant hierbei ist, dass die Gichtprävalenz bei Frauen deut-

lich niedriger, allerdings im Vergleich zu männlichen Gichtpatienten das Risiko eines Myokardinfarktes deutlich erhöht ist. Es stellt sich somit die Frage, warum ein Harnsäure-senkendes Medikament wie Febuxostat das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiter erhöhen könnte, und wird sicher Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Es gibt tierexperimentelle Hinweise, dass eine XO-Inhibition die kontraktile Funktion in der Herzinsuffizienz verbessern kann [5, 27, 29, 30]. Ein Mechanismus hierfür könnte eine Reduktion von oxidativem Stress durch die Inhibition der XO sein, da XO als eine Quelle reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) im kardiovaskulären System diskutiert wird [4, 22]. Es ist bekannt, dass ROS bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermehrt gebildet werden und an der Pathogenese und Progression dieser Erkrankungen maßgeblich beteiligt sind. Eine kürzlich veröffentlichte Pilotstudie zeigte in diesem Zusammenhang, dass Allopurinol in der antiischämischen Therapie erfolgreich den myokardialen Sauerstoffverbrauch reduziert. Die Patienten erhielten über 6 Wochen 1-mal täglich 600 mg Allopurinol. Gegenüber Placebo zeigte sich eine Verlängerung der ischämiefreien (Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung) und gesamten Belastungsdauer auf dem Ergometer [18]. Allerdings war die Studie mit 65 Probanden auf ein geringes Patientenkollektiv beschränkt, sodass dieser mögliche Indikationsbereich erst in weiteren Studien evaluiert werden muss. Zwar gibt es für Febuxostat bereits tierexperimentell ähnliche Befunde [30], ob sich diese aber auch am Patienten bestätigen und damit einen neuen Indikationsbereich darstellen, bleibt ein spannender Aspekt und wird sicherlich zukünftig in der Forschung weiter verfolgt – insbesondere welche Mechanismen daran beteiligt sind und v. a. im Hinblick auf das beobachtete kardiovaskuläre Risiko unter Febuxostat bei Gichtpatienten.

Geringes Interaktionspotenzial für Febuxostat

Bislang sind für Febuxostat kaum Arzneimittelinteraktionen bekannt. Ein Wechselwirkungspotenzial von Febuxostat mit

Arzneistoffen, die über die XO metabolisiert werden, wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin liegt nahe, wurde allerdings bislang (im Gegensatz zu Allopurinol) nicht untersucht [9, 10]. Die Komedikation ist somit kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin, das eine sehr enge therapeutische Breite besitzt, ist wie bei Allopurinol ein Drug-Monitoring indiziert. In den USA ist die gleichzeitige Gabe von Febuxostat und Theophyllin gänzlich kontraindiziert [25]. Die UDPTG- bzw. CYP-abhängige Metabolisierung von Febuxostat führt zu keinem nennenswerten Wechselwirkungspotenzial. Des Weiteren beeinflusst Febuxostat die Pharmakokinetik von Indometacin, Colchicin und Naproxen (s. oben) nicht. Allopurinol hingegen interagiert mit einer Reihe von Arzneimitteln wie Probenecid, Salicylaten, Ampicillin, Amoxicillin, Zytostatika, Ciclosporin und Cumarinen. Auch die gleichzeitige Gabe von klassischen antihypertensiven Substanzen wie ACE-Hemmern, Thiaziden, AT₁-Rezeptorantagonisten und Kalziumantagonisten kann die Häufigkeit von z. T. lebensbedrohlichen Hautreaktionen erhöhen [9, 10].

Fazit für die Praxis

Der neue Xanthinoxidase-Inhibitor Febuxostat senkt hochwirksam chronisch erhöhte Harnsäurespiegel bei Gichtpatienten, aber ist bezüglich der langfristigen Reduktion von Gichtanfällen dem „Goldstandard“ Allopurinol nicht überlegen. Somit bleibt Allopurinol weiterhin das Mittel der Wahl. Bei Patienten mit Allopurinol-Unverträglichkeit, eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Polymedikation mit dem Risiko klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen kann Febuxostat jedoch eine wirksame Alternative darstellen. Besondere Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen geboten. Auch die 10-fach höheren Tagestherapiekosten (40 EUR für 80 mg vs. 0,14 EUR für 300 mg Allopurinol) erfordern eine sorgfältige Kosten-Nutzen-Analyse. Die tatsächlichen langfristigen Nutzen und Risiken von Febuxostat in Bezug auf Therapietreue, Langzeittoxizität und -effektivität müssen zu-

künftige große Vergleichsstudien aufzeigen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. El-Armouche
Abteilung Pharmakologie,
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
ali.el-armouche@med.uni-goettingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450–2461
2. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al (2005) Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 52:916–923
3. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al (2009) Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 36:1273–1282
4. Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A et al (2009) Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 11:444–452
5. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al (2001) Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 104:2407–2411
6. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V et al (2010) Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 69:1162–1164
7. EMEA (Stand Mai 2008) Adenuric. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H-777-en6.pdf 72
8. Emmerson BT (1996) The management of gout. *N Engl J Med* 334:445–451
9. Fachinformation (Stand April 2009) Allopurinol
10. Fachinformation (Stand Dez. 2009) Adenuric, Febuxostat
11. Graessler J, Graessler A, Unger S et al (2006) Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *Arthritis Rheum* 54:292–300
12. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al (2008) Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 58:25–32
13. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA (1999) Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 59:925–934
14. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al (2003) Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41:1183–1190
15. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD et al (2008) Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 168:1104–1110
16. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumorthy T (2008) Allopurinol hypersensitivity syndrome: A preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 49:384–387
17. Markel A (2005) Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Isr Med Assoc J* 7:656–660
18. Noman A, Ang DS, Ogston S et al (2010) Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 375:2161–2171
19. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al (2003) An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 278:1848–1855
20. Pluim HJ, Deuren M van, Wetzels JF (1998) The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Neth J Med* 52:107–110
21. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL et al (2009) A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 68:892–897
22. Saavedra WF, Paolucci N, St John ME et al (2002) Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 90:297–304
23. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E et al (2009) Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 48:188–194
24. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al (2008) 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* 59:1540–1548
25. Takeda (Stand Feb. 2009) US-amerikanische Produktinformation Uloric (Febuxostat)
26. Terkeltaub R (2010) Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 6:30–38
27. Ukai T, Cheng CP, Tachibana H et al (2001) Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 103:750–755
28. Unger S, Tausche AK, Kopprasch S et al (2007) Molecular basis of primary renal hyperuricemia: role of the human urate transporter hURAT1. *Z Rheumatol* 66:58–61
29. Xu X, Hu X, Lu Z et al (2008) Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail* 14:746–753
30. Xu X, Zhao L, Hu X et al (2010) Delayed treatment effects of xanthine oxidase inhibition on systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29:306–313
31. Yu KH (2007) Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 1:69–75

www.SpringerMedizin.de/kardiologie

Alles rund um Ihr Fachgebiet

Wählen Sie ab sofort den direkten Weg zu News und Fachbeiträgen aus Ihrem Fachgebiet: Auf www.SpringerMedizin.de/kardiologie halten wir Sie immer auf dem Laufenden.

Hier erwartet Sie ein umfassendes Informationsangebot:

- News aus Berufs- und Gesundheitspolitik
- Ausgewählte Meldungen und Beiträge aus Ihrem Fachgebiet
- Die wichtigsten Studien und Publikationen – für Sie zusammengefasst und kommentiert
- Kompetente Unterstützung bei schwierigen Fragestellungen durch unsere Expertenräte
- Medizinische Fortbildung in Form von Bilderstreifen, Podcasts bis hin zu Reviews und CME-Beiträgen aus den Fachzeitschriften von Springer Medizin

So einfach geht's: Nach einmaliger Registrierung steht Ihnen ein umfangreiches kostenloses Angebot zur Verfügung.

SpringerMedizin.de – Das Internet der Ärzte

© [M] photos.com (Laptop)

Hier steht eine Anzeige.

