

Aus der Praxis für Innere Medizin
und Medizinische Sachverständigengutachten
München-Sauerlach

Professor Dr. med. Ursula Gresser

**Nebenwirkungen und Interaktionen des
Xanthinoxidasehemmers Febuxostat.
Auswertung der wissenschaftlichen Literatur.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Georg Jordan
aus Neumarkt i. d. Opf.

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ursula Gresser

Mitberichterstatter: PD Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2017

Gewidmet meinen Eltern und Sarah

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Fragestellung	4
3. Methodik	4
4. Ergebnisse.....	5
4.1. Ergebnisse aus den Originalarbeiten und sekundären Analysen	6
4.1.1. Welche Nebenwirkungen sind grundsätzlich beschrieben	6
4.1.1.1. Originalarbeiten.....	7
4.1.1.2. Sekundäre Analysen	10
4.1.1.3. Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen im Einzelnen	13
4.1.2. Abhängigkeit des Auftretens von Ereignissen von der Therapiedauer	16
4.1.3. Dosisabhängigkeit des Auftretens von Ereignissen	21
4.1.4. Ereignisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz	25
4.1.5. Ereignisse bei Patienten mit Leberinsuffizienz	29
4.1.6. Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	30
4.1.7. Ereignisse bei jungen im Vergleich zu älteren Patienten	32
4.1.8. Nebenwirkungen bei vorbekannter Allopurinol-Unverträglichkeit.....	33
4.1.9. Medikamenteninteraktionen.....	34
4.1.9.1. Nicht-Steroidale Antirheumatika.....	35
4.1.9.2. Thiazide.....	36
4.1.9.3. Urikosurika.....	36
4.2. Ergebnisse aus den Kasuistiken	37
4.2.1. Hautreaktionen und DRESS-Syndrom	38
4.2.2. Rhabdomyolyse	39
4.2.3. Medikamenteninteraktion mit Azathioprin	39
4.2.4. Agranulozytose	40
4.2.5. Glomerulonephritis	40
4.2.6. Akute Lebererkrankung	41
5. Diskussion	42

6. Limitationen	55
7. Zusammenfassung.....	57
8. Literatur.....	60
9. Anhang.....	73
9.1. Anhang 1	74
9.2. Anhang 2	128
9.3. Anhang 3	134
10. Tabellenverzeichnis	148
11. Abbildungsverzeichnis.....	149
12. Abkürzungsverzeichnis.....	150
13. Danksagung	151
14. Eidesstattliche Versicherung	152

1. Einleitung

Die Rolle des Purinstoffwechsel-Enzyms Xanthinoxidase wird seit den Arbeiten von Cardillo et al. 1997 und insbesondere von Spiekermann 2003 unter einem vollkommen neuen Licht gesehen. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Aktivität der Xanthinoxidase und der Gefäßelastizität und Endothelfunktion lieferte bereits die Arbeit von White et al. 1996. Die freien Sauerstoffradikale, die durch die Xanthinoxidase gebildet werden, spielen in diesem Zusammenhang eine wesentliche pathophysiologische Rolle. (Cardillo et al. 1997) Es gibt Anzeichen dafür, dass die Xanthinoxidase auch in der Gefäßwand vorkommt. (Spiekermann 2003) Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ist die Aktivität der Xanthinoxidase in der Gefäßwand mehr als doppelt so hoch verglichen mit Patienten ohne koronare Herzerkrankung. (Spiekermann 2003)

Mit Allopurinol (Markteinführung in Deutschland 1964, Tausche et al. 2009) und Febuxostat (Markteinführung in Deutschland 2010, Tausche et al. 2014b) gibt es zwei Medikamente, die die Xanthinoxidase hemmen. Eine Studie (Tausche et al. 2014a) hat den Einfluss von Allopurinol und Febuxostat auf messbare Stressparameter und die Gefäßelastizität untersucht. Dabei zeigte sich, dass Allopurinol darauf keinen Effekt hat und Febuxostat einen positiven. (Tausche et al. 2014a) Wenn sich dies in weiteren Studien bestätigen würde, hätte die Substanz Febuxostat noch eine deutlich größere Bedeutung als lediglich, wie derzeit, die Senkung der Harnsäure im Serum bei Patienten mit Gicht oder Tumor-Lyse-Syndrom.

Die Erkenntnisse der letzten Jahre geben Anlass, sich intensiver mit dem Xanthinoxidasehemmer Febuxostat auseinanderzusetzen.

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den unerwünschten Wirkungen von Febuxostat beim Menschen.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Was ist zum Stichtag (31.12.2016) bezüglich Nebenwirkungen und Interaktionen bei der Therapie mit dem Xanthinoxidasehemmer Febuxostat bekannt?
2. Wie sieht es im Vergleich zu den von Allopurinol bekannten Nebenwirkungen und Interaktionen aus?

3. Methodik

Im Zeitraum vom 1. Juni 2016 bis 31. Dezember 2016 (letzte Abfrage am 1. Januar 2017) wurde in den Datenbanken Pubmed und Google scholar sowie in den Literaturverzeichnissen von gefundenen Arbeiten nach Publikationen gesucht, in denen Nebenwirkungen oder Interaktionen zu anderen Medikamenten von Febuxostat beschrieben werden. Die dabei verwendeten Suchbegriffe lauteten: Febuxostat, adverse effects, adverse events, side effects, interaction, safety. Gesucht wurde nach Originalarbeiten und Kasuistiken. Die Auswertung der gefundenen Arbeiten erfolgte im Hinblick auf die Fragestellung.

Der Vergleich mit Allopurinol erfolgt in der Diskussion anhand von Übersichtsarbeiten, die sich mit Nebenwirkungen bzw. Interaktionen von Allopurinol befassen.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 68 Publikationen zu Nebenwirkungen und Interaktionen von Febuxostat ausgewertet.

Dabei handelt es sich um 48 Originalarbeiten (siehe Anhang 1). Ferner wurden 6 sekundäre Analysen von Originalarbeiten, die ebenfalls in die Auswertung eingeflossen sind, betrachtet (siehe Anhang 2). Die Patienten aus den sekundären Analysen wurden bei der Berechnung der Anzahl der erfassten Patienten nicht berücksichtigt, um Doppelzählungen zu vermeiden. Außerdem wurden im Rahmen dieser Arbeit 14 Kasuistiken ausgewertet (siehe Anhang 3).

Die Auflistung der Originalarbeiten (Anhang 1), sekundären Analysen (Anhang 2) und Kasuistiken (Anhang 3) erfolgte in chronologisch aufsteigender Reihenfolge nach Jahren, innerhalb der jeweiligen Jahre in alphabetisch aufsteigender Reihenfolge. Im Anhang ist die detaillierte Darstellung der Auswertung aller verwendeten Arbeiten in tabellarischer Form zu finden. Aufgrund der Heterogenität der ausgewerteten Studien im Hinblick auf Fragestellung, Aufbau, Methodik, Durchführung und Auswertung wurde für die Auswertung die Form der Übersichtsarbeit gewählt. Aus den in den Publikationen zu findenden Angaben wurden die verfügbaren Informationen im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit so detailliert wie möglich ermittelt. Die Auswertung der Arbeiten erfolgte ausschließlich auf Basis der in den Publikationen vorhandenen Informationen.

Für diese Arbeit und die darin enthaltenen Tabellen gilt: die Gesamtzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen ist die Summe aus leichten Nebenwirkungen (bezeichnet mit „Nebenwirkung“) und schweren Nebenwirkungen (bezeichnet mit „schwere Nebenwirkung“). Die Einstufung nach leichter bzw. schwerer Nebenwirkung basiert auf der Einstufung der Autoren in ihrer jeweiligen Publikation.

4.1. Ergebnisse aus den Originalarbeiten und sekundären Analysen

Insgesamt wurde im Rahmen der betrachteten Originalarbeiten über 12.323 Patienten berichtet, die eine Therapie mit Febuxostat erhalten haben (siehe Anhang 1). Die Arbeiten von Becker et al. 2005a, Schumacher et al. 2008, Schumacher et al. 2009 sowie Becker et al. 2010 (siehe Anhang 1) wurden als sekundäre Analysen (siehe Anhang 2) nochmals ausgewertet und publiziert.

Der Fokus der Betrachtung der vorliegenden Arbeit lag auf Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat stehen. Dazu zählen Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, das vorzeitige Abbrechen der Teilnahme an der Studie sowie der Tod eines Studienteilnehmers. Patienten der jeweiligen Ereignis-Spalte sind nicht in einer anderen Ereignis-Spalte enthalten. Die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen wurde aus den jeweiligen Arbeiten (siehe Anhang 1 und 2) übernommen. Eine einheitliche Definition dieser Differenzierung wurde in diesen Arbeiten nicht vorgenommen. Ereignisse, die in den Originalarbeiten, sekundären Analysen und Kasuistiken als nicht im Zusammenhang mit Febuxostat stehend bewertet wurden, sind nicht in die Auswertung dieser Arbeit eingeflossen. Ereignisse, die während der Therapie mit Febuxostat aufgetreten sind und für die ein Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat in den Publikationen nicht ausgeschlossen wurde, sind in die Auswertung dieser Arbeit mit einbezogen worden.

4.1.1. Welche Nebenwirkungen sind grundsätzlich beschrieben

Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die ausgewerteten Originalarbeiten und sekundären Analysen in chronologisch aufsteigender Reihenfolge nach dem Jahr der Publikation. Dabei erfolgt die Angabe der jeweiligen Zahl an Patienten, die eine Medikation mit Febuxostat erhalten haben sowie die Anzahl an Patienten, bei denen jeweils mindestens ein Ereignis (Nebenwirkung; schwere Nebenwirkung; Abbruch der Teilnahme an der Studie; Tod) aufgetreten ist. Die verabreichte tägliche Febuxostat-

Dosis lag in den untersuchten Arbeiten zwischen 10 mg und 240 mg (siehe Anhang 1 und 2).

4.1.1.1. Originalarbeiten

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Auswertung der Originalarbeiten (siehe Anhang 1) tabellarisch aufgeführt. Für jede Publikation sind dabei die Anzahl an Patienten, die eine Therapie mit Febuxostat erhalten haben sowie die darunter jeweils aufgetretenen Ereignisse angegeben.

In dieser Aufstellung (Tabelle 1) bleiben die Arbeiten von Fleischmann et al. 2014 und Steinberg et al. 2016 (siehe Anhang 1) unberücksichtigt. Deren Fokus liegt rein auf der Interaktion zwischen Febuxostat und anderen Medikamenten (siehe Anhang 1). Daher wurden diese Arbeiten ausschließlich im Rahmen der Untersuchungen zu medikamentösen Interaktionen (siehe 4.1.9.) einbezogen.

TABELLE 1: EREIGNISSE IN DEN ORIGINALARBEITEN

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
154	60 (38,9)	0	9 (5,8)	0	Becker et al. 2004
15	1 (6,7)	0	0	0	Hoshide et al. 2004
507	123 (24,3)	32 (6,3)	39 (7,7)	0	Becker et al. 2005a
115	14 (12,2)	3 (2,6)	5 (4,3)	0	Becker et al. 2005b
32	10 (31,3)	0	0	0	Mayer et al. 2005
28	14 (50,0)	0	0	0	Khosravan et al. 2006c
118	57 (48,3)	0	10 (8,5)	0	Khosravan et al. 2006b
51	9 (17,6)	0	0	0	Khosravan et al. 2006a
92	26 (28,3)	2 (2,2)	3 (3,3)	0	Khosravan et al. 2008a
48	21 (43,8)	0	0	0	Khosravan et al. 2008b

670	462 (69,0)	25 (3,7)	61 (9,1)	0	Schumacher et al. 2008
116	106 (91,0)	0	13 (11,2)	0	Schumacher et al. 2009
1513	839 (55,5)	47 (3,1)	110 (7,3)	0	Becker et al. 2010
34	14 (41,2)	0	0	0	Grabowski et al. 2010
13	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0	Chohan 2011
6	3 (50,0)	0	0	0	Grabowski et al. 2011
29	3 (10,3)	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
20	8 (40,0)	0	0	0	Kamatani et al. 2011a
122	10 (8,2)	0	0	0	Kamatani et al. 2011b
171	63 (36,8)	0	6 (3,5)	0	Kamatani et al. 2011c
161	39 (24,2)	1 (0,6)	0	0	Kamatani et al. 2011d
69	11 (15,9)	0	1 (1,5)	0	Kamatani et al. 2011e
39	12 (30,8)	0	0	0	Naik et al. 2012
12	2 (16,7)	0	0	0	Tsai et al. 2012
33	20 (60,6)	0	2 (6,1)	0	Goldfarb et al. 2013
17	5 (29,4)	0	0	0	Akimoto et al. 2014
100	1 (1,0)	0	2 (2,0)	0	Hiramitsu et al. 2014
344	113 (32,8)	0	21 (6,1)	0	Huang et al. 2014
38	1 (2,6)	0	0	0	Maie et al. 2014
82	10 (12,2)	0	0	0	Mizuno et al. 2014
70	5 (7,1)	0	4 (5,7) (enthalten in Pat. mit >=1 Nebenwirkung)	0	Shibagaki et al. 2014
26	0	0	0	0	Sofue et al. 2014
5948	152 (2,6)	15 (0,25)	36 (0,6)	0	Tausche et al. 2014b
22	0	1 (4,5)	0	0	Tojimbara et al. 2014
151	6 (4,0)	0	0	0	Wang et al. 2014
36	0	0	0	0	Zhang et al. 2014
51	5 (9,8)	0	0	0	Hira et al. 2015

45	2 (4,4)	0	0	0	Sircar et al. 2015
336	91 (27,1)	1 (0,3)	6 (1,8)	0	Xu et al. 2015
89	33 (37,1)	0	0	0	Yamamoto et al. 2015
101	4 (4,0)	0	0	0	Bardin et al. 2016b
160	27 (16,9)	0	5 (3,1)	0	Ito et al. 2016
294	18 (6,1)	0	7 (2,4)	0	Lim et al. 2016
83	0	0	6 (7,2)	0	Quilis et al. 2016
64	53 (82,8)	13 (20,3)	8 (12,5)	1 (1,6)	Saag et al. 2016
54	8 (14,8)	2 (3,7)	0	0	Yu et al. 2016
12279	2462 (20,1)	143 (1,2)	354 (2,9)	1 (0,008)	SUMME

Die Abbildung 1 stellt die Ergebnisse aus Tabelle 1 dar.

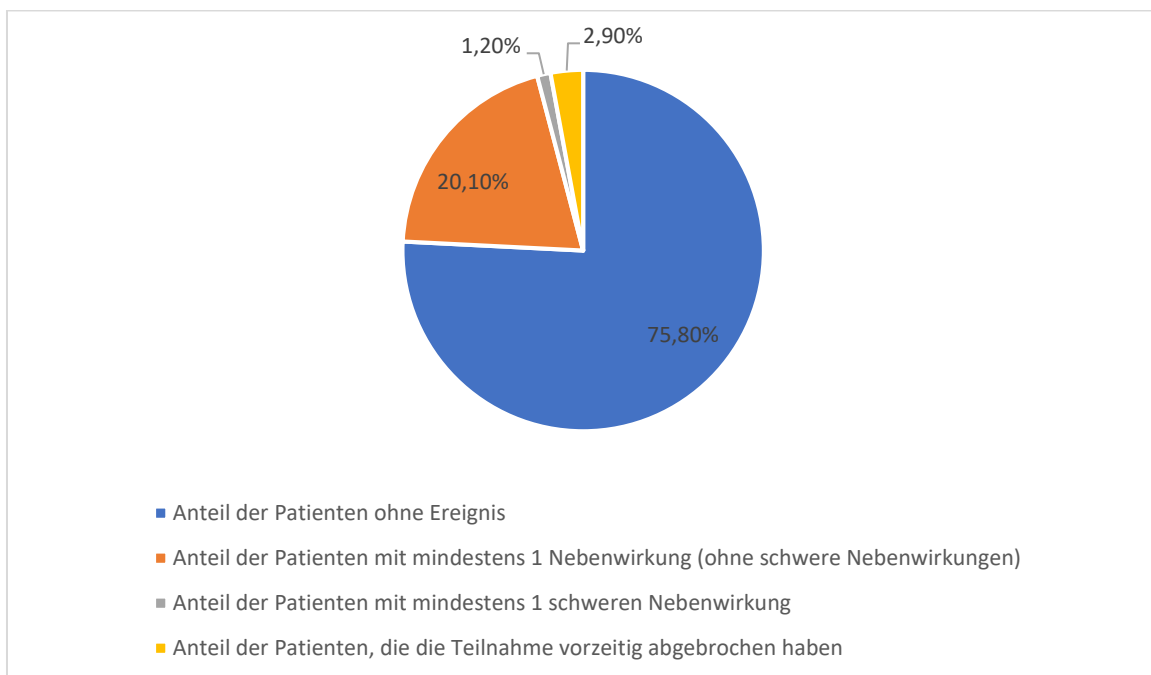


ABBILDUNG 1 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN UNTER DER THERAPIE MIT FEBUXOSTAT IN DEN ORIGINALARBEITEN

Bei 75,8% der Patienten (9315 Patienten) ist im Rahmen der Therapie mit Febuxostat kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) ist im Rahmen der Therapie mit Febuxostat bei 2462 der 12279 Patienten (20,1%) aus den untersuchten Originalarbeiten aufgetreten. Bei 143 Patienten (1,2%) traten Nebenwirkungen auf, die als schwerwiegend klassifiziert wurden. 354 Patienten (2,9%) haben die Teilnahme an der Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

Insgesamt ist 1 Patient (0,008%) im Rahmen dieser Studien verstorben, bei dem ein Zusammenhang mit Febuxostat nicht ausgeschlossen werden konnte (siehe Anhang 1). (Saag et al. 2016)

4.1.1.2. Sekundäre Analysen

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten sekundären Analysen basieren auf Originalarbeiten, die ebenfalls in dieser Arbeit betrachtet wurden. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 2.

TABELLE 2 SEKUNDÄRE ANALYSEN UND DIE ZUGEHÖRIGEN ORIGINALARBEITEN

Sekundäre Analyse	Fokus	Anzahl untersuchter Patienten	Herangezogene Originalarbeit(en)	Fokus	Anzahl untersuchter Patienten
Becker et al. 2011	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei jungen (<65 Jahre) im Vergleich zu älteren (>65 Jahre) Patienten	1513	CONFIRMS-Studie (Becker et al. 2010)	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit Hyperurikämie und Gicht	1513
Whelton et al. 2011	Langfristiger Effekt der harnsäure-senkenden Therapie mit Febuxostat auf die eGFR	116	FOCUS-Studie (Schumacher et al. 2009)	Sicherheit und Effizienz der langfristigen Therapie mit Febuxostat bei Patienten Gicht	116
Chohan et al. 2012	Sicherheit und Effizienz von Febuxostat bei weiblichen Patienten mit Gicht	137	FACT-Studie (Becker et al. 2005a)	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit Hyperurikämie und Gicht	507
			APEX-Studie (Schumacher et al. 2008)	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit Hyperurikämie und Gicht	670
			CONFIRMS-Studie (Becker et al. 2010)	Siehe oben	1513
Jackson et al. 2012	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit Gicht und einem Alter >65 Jahre	243	CONFIRMS-Studie (Becker et al. 2010)	Siehe oben	1513

Wells et al. 2012	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei kaukasischen Patienten im Vergleich zu afroamerikanischen Patienten	1399	CONFIRMS-Studie (Becker et al. 2010)	Siehe oben	1513
Becker et al. 2013	Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu denen ohne	1462	CONFIRMS-Studie (Becker et al. 2010)	Siehe oben	1513

Die Auswertung der sekundären Analysen hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen während der Therapie mit Febuxostat ist in Tabelle 3 dargestellt.

TABELLE 3: EREIGNISSE IN DEN SEKUNDÄREN ANALYSEN

Anzahl Patienten mit Febuxostat-Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
1513	ND	49 (3,2)	ND	2 (0,1)	Becker et al. 2011
116	106 (91,0)	21 (18,0)	13 (11,2)	0	Whelton et al. 2011
137	100 (71,9)	9 (6,5)	ND	1 (0,7)	Chohan et al. 2012
243	145 (59,7)	17 (7,0)	34 (14,0)	0	Jackson et al. 2012
1399	770 (55,0)	44 (3,2)	0	0	Wells et al. 2012
1462	812 (55,5)	47 (3,2)	ND	0	Becker et al. 2013
4870	1933 (39,7)	187 (3,8)	47 (1,0)	3 (0,06)	SUMME

Mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) ist im Rahmen der Therapie mit Febuxostat bei 1.933 der 4.870 Patienten (39,7%) aus den untersuchten sekundären Analysen aufgetreten (siehe Tabelle 2). Bei 187 Patienten (3,8%) traten Nebenwirkungen auf, die als schwerwiegend klassifiziert wurden. 47 Patienten (1,0%) haben die Teilnahme an der Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen. Insgesamt sind 3 Patienten im Rahmen dieser Studien verstorben (0,06%). Ein Zusammenhang mit Febuxostat konnte in keinem der 3 Fälle ausgeschlossen werden. (siehe Anhang 2)

Abbildung 2 stellt die Ergebnisse aus Tabelle 3 dar.

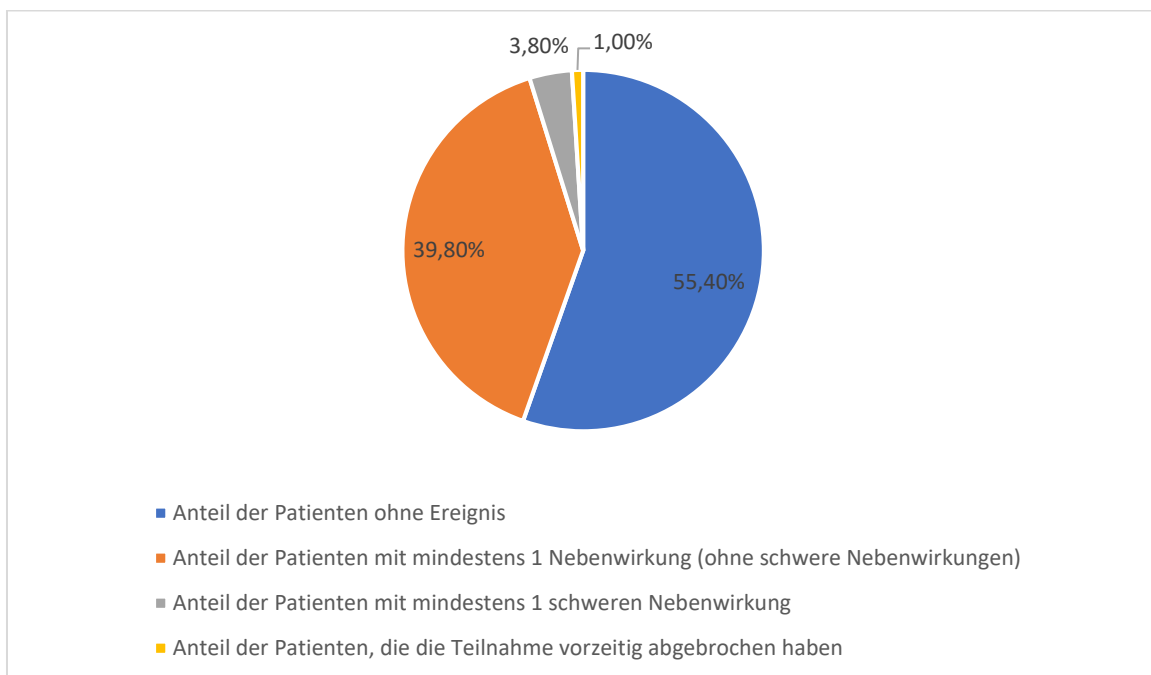


ABBILDUNG 2 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN UNTER DER THERAPIE MIT FEBUXOSTAT IN DEN SEKUNDÄREN ANALYSEN

4.1.1.3. Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen im Einzelnen

In Tabelle 4 sind die in den Originalarbeiten aufgetretenen Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen im Einzelnen dargestellt. Die Auflistung erfolgte nach Häufigkeit des Auftretens in absteigender Reihenfolge.

TABELLE 4 NEBENWIRKUNGEN UND SCHWERE NEBENWIRKUNGEN NACH HÄUFIGKEIT AUS DEN ORIGINALARBEITEN

Nebenwirkung	Anzahl der Patienten mit der Nebenwirkung	Anteil in % an der Gesamtzahl der Patienten mit Febuxostat - Therapie (5871 Patienten)	Quellen
Muskuloskeletale Beschwerden; Gelenkbeschwerden	449	7,7	Becker et al. 2004; Hoshide et al. 2004; Becker et al. 2005a; Becker et al. 2005b; Mayer et al. 2005; Khosravan et al. 2006a; Khosravan et al. 2006b; Khosravan et al. 2006c; Khosravan et al. 2008a; Schumacher, JR et al. 2008; Schumacher, JR et al. 2009; Becker et al. 2010; Grabowski et al. 2010; Chohan 2011; Grabowski et al. 2011; Hosoya und Ohno 2011; Kamatani et al. 2011a, 2011b, 2011c, 2011e; Naik et al. 2012; Tsai et al. 2012; Akimoto et al. 2014; Hiramitsu et al. 2014; Huang et al. 2014; Maie et al. 2014; Mizuno et al. 2014; Shibagaki et al. 2014; Tojimbara et al. 2014; Wang et al. 2014; Hira et al. 2015; Sircar et al. 2015; Xu et al. 2015; Yamamoto et al. 2015; Bardin et al. 2016; Lim et al. 2016; Quilis et al. 2016; Saag et al. 2016; Yu et al. 2016
Oberer Atemwegsinfekt; Nasopharyngitis; Pharyngitis; Husten; Oropharyngeale Schmerzen	316	5,4	
Leberwertveränderungen	277	4,7	
Diarrhoe	214	3,6	
Kopfschmerz	164	2,8	
Erythem; Exanthem; Eruption; Pruritus	135	2,3	
Übelkeit; Erbrechen	92	1,6	
Gastrointestinale und abdominelle Symptome und Schmerzen; Hunger; Durst	88	1,5	
Neurologische Symptome; Schwindel; Benommenheit	54	0,9	
Influenza Virus Infektion	51	0,9	
Hypertonie	45	0,8	
Unspezifische Beschwerden	41	0,7	
Vasodilatation	35	0,6	
Nierenfunktionseinschränkung	23	0,4	
Kardiovaskuläre Ereignisse; EKG-Veränderungen; Arrhythmien	20	0,3	
Allgemeine Schwäche; Schmerzen; Unwohlsein	19	0,3	
Unterer Atemwegsinfekt; Pneumonie	18	0,3	
Parästhesien; Dysästhesien; Taubheit	18	0,3	
Ödeme	17	0,3	
Hyperlipidämie	16	0,3	
Obstipation	11	0,2	
Somnolenz	9	0,2	
Proteinurie	8	0,1	
Leukopenie	6	0,1	
Serum Kreatinin Erhöhung	6	0,1	
Hyper-/ Hypokaliämie	5	0,1	
Harnwegsinfekte, Dysurie	4	0,1	
Orthostatische Hypotension; vaskuläre Hypotension	4	0,1	
Anämie	4	0,1	
Thrombozytopenie	3	0,1	
Glukosurie	3	0,1	

Miktionsfrequenz	2	0,0
Dyspepsie; Aufstoßen	2	0,0
β2-Mikroglobulin Erhöhung	2	0,0
TSH Erhöhung	2	0,0
Magenulkus	1	0,0
Guillain-Barré-Syndrom	1	0,0
Sonnenbrand	1	0,0
Hyperhidrose	1	0,0
Hyperthyreose	1	0,0
Triglycerid-Erhöhung	1	0,0
β-N-Acetyl-D-Glucosaminidase Erhöhung	1	0,0
Dysthymie	1	0,0

Basierend auf der Auswertung in Tabelle 4 sind in Abbildung 3 die 10 häufigsten Nebenwirkungen dargestellt.

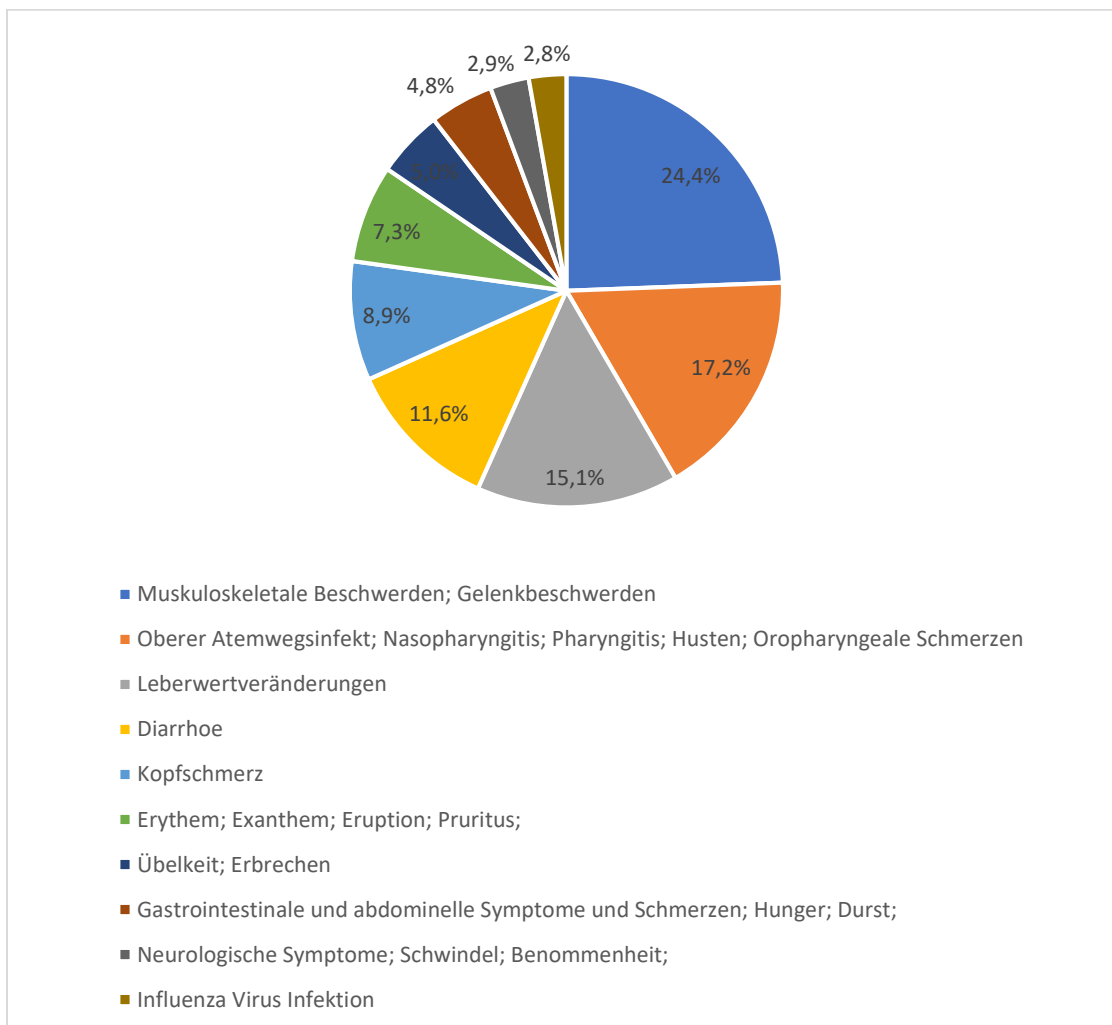


ABBILDUNG 3 DIE 10 HÄUFIGSTEN NEBENWIRKUNGEN BEI DER THERAPIE MIT FEBUXOSTAT

Unter den 10 häufigsten Nebenwirkungen haben muskuloskeletale Beschwerden und Gelenkbeschwerden mit 24,4% den mit Abstand größten Anteil (siehe Abbildung 3). Dahinter folgen Beschwerden und Erkrankungen der oberen Atemwege mit 17,2%, Leberwertveränderungen mit 15,1% sowie Diarrhoe mit 11,6% (siehe Abbildung 3). Damit haben die 4 häufigsten Nebenwirkungen einen Anteil von 68,3% an den 10 häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Febuxostat (siehe Abbildung 3).

Insgesamt haben in den vorliegenden Originalarbeiten 354 Patienten (siehe 4.1.1.1.) die Teilnahme an der Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendet. Dabei war eine Erhöhung der Leberwerte bei 74 Patienten (20,9%) der mit Abstand am häufigsten angegebene Grund. (Becker et al. 2005a; Schumacher et al. 2008; Schumacher et al. 2009; Becker et al. 2010; Grabowski et al. 2010) Bei Becker et al. 2005a haben 39 Patienten „vor allem wegen“ erhöhten Leberwerten die Teilnahme beendet, sodass in der Summe maximal 74 Patienten auf Grund dieser Nebenwirkung die Teilnahme beendet haben. Weitere Gründe waren Diarrhoe (7 Patienten), Hautauschlag (6 Patienten), sowie kardiale Symptome (6 Patienten). Bei letzteren handelte es sich um 3 Patienten mit kardiovaskulären Symptomen (Schumacher et al. 2008), 1 Patient mit präkordialen Schmerzen (Kamatani et al. 2011e), 1 Patient mit Palpitationen und Brustschmerz (Shibagaki et al. 2014) sowie 1 Patient mit akuter Herzinsuffizienz (Saag et al. 2016)

4.1.2. Abhängigkeit des Auftretens von Ereignissen von der Therapiedauer

Mit steigender Dauer einer medikamentösen Therapie nimmt auch das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zu. Inwieweit dies für die medikamentöse Therapie mit Febuxostat zutrifft, wird in diesem Abschnitt betrachtet. In den folgenden Tabellen erfolgte die Auflistung der Originalarbeiten aus Anhang 1 nach der Dauer der erfolgten Therapie: bis 1 Woche (siehe Tabelle 5); bis 1 Monat (siehe Tabelle 6); bis 6 Monate (siehe Tabelle 7); bis 1 Jahr (siehe Tabelle 8); mehr als ein Jahr (siehe Tabelle 9).

TABELLE 5 EREIGNISSE BEI EINER THERAPIEDAUER BIS 1 WOCHE

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
15	1 (6,7)	0	0	0	Hoshide et al. 2004
34	14 (41,2)	0	0	0	Grabowski et al. 2010
6	3 (50,0)	0	0	0	Grabowski et al. 2011
36	0	0	0	0	Zhang et al. 2014
92	26 (28,3)	2 (2,2)	3 (3,3)	0	Khosravan et al. 2008a
32	10 (31,3)	0	0	0	Mayer et al. 2005
28	14 (50,0)	0	0	0	Khosravan et al. 2006c
48	21 (43,8)	0	0	0	Khosravan et al. 2008b
29	3 (10,3)	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
12	2 (16,7)	0	0	0	Tsai et al. 2012
332	94 (28,3)	2 (0,6)	3 (0,9)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 6 EREIGNISSE BEI EINER THERAPIEDAUER ÜBER 1 WOCHE BIS 1 MONAT

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
39	12 (30,8)	0	0	0	Naik et al. 2012
154	60 (38,9)	0	9 (5,8)	0	Becker et al. 2004

118	57 (48,3)	0	10 (8,5)	0	Khosravan et al. 2006b
51	9 (17,6)	0	0	0	Khosravan et al. 2006a
115	14 (12,2)	3 (2,6)	5 (4,3)	0	Becker et al. 2005b
100	1 (1,0)	0	2 (2,0)	0	Hiramitsu et al. 2014
5948	152 (2,6)	15 (0,25)	36 (0,6)	0	Tausche et al. 2014b
6525	305 (4,7)	18 (0,28)	62 (1,0)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 7 EREIGNISSE BEI EINER THERAPIEDAUER ÜBER 1 MONAT BIS 6 MONATE

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
122	10 (8,2)	0	0	0	Kamatani et al. 2011b
69	11 (15,9)	0	1 (1,5)	0	Kamatani et al. 2011e
101	4 (4,0)	0	0	0	Bardin et al. 2016
51	5 (9,8)	0	0	0	Hira et al. 2015
89	33 (37,1)	0	0	0	Yamamoto et al. 2015
54	8 (14,8)	2 (3,7)	0	0	Yu et al. 2016
13	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0	Chohan 2011
20	8 (40,0)	0	0	0	Kamatani et al. 2011a
161	39 (24,2)	1 (0,6)	0	0	Kamatani et al. 2011d
82	10 (12,2)	0	0	0	Mizuno et al. 2014
151	6 (4,0)	0	0	0	Wang et al. 2014
70	5 (7,1)	0	4 (5,7) (enthalten in Pat. mit ≥ 1 AE)	0	Shibagaki et al. 2014

336	91 (27,1)	1 (0,3)	6 (1,8)		Xu et al. 2015
1513	839 (55,5)	47 (3,1)	110 (7,3)	0	Becker et al. 2010
33	20 (60,6)	0	2 (6,1)	0	Goldfarb et al. 2013
17	5 (29,4)	0	0	0	Akimoto et al. 2014
45	2 (4,4)	0	0	0	Sircar et al. 2015
160	27 (16,9)	0	5 (3,1)	0	Ito et al. 2016
83	0	0	6 (7,2)	0	Quilis et al. 2016
3170	1124 (35,5)	52 (1,6)	134 (4,2)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 8 EREIGNISSE BEI EINER THERAPIEDAUER ÜBER 6 MONATE BIS 1 JAHR

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
670	462 (69,0)	25 (3,7)	61 (9,1)	0	Schumacher et al. 2008
344	113 (32,8)	0	21 (6,1)	0	Huang et al. 2014
22	0	1 (4,5)	0	0	Tojimbara et al. 2014
26	0	0	0	0	Sofue et al. 2014
64	53 (82,8)	13 (20,3)	8 (12,5)	1 (1,6)	Saag et al. 2016
171	63 (36,8)	0	6 (3,5)	0	Kamatani et al. 2011c
1297	691 (53,3)	39 (3,0)	96 (7,4)	1 (0,0)	SUMME

TABELLE 9 EREIGNISSE BEI EINER THERAPIEDAUER VON MEHR ALS 1 JAHR

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
507	123 (24,3)	32 (6,3)	39 (7,7)	4 (0,8)	Becker et al. 2005a
294	18 (6,1)	0	7 (2,4)	0	Lim et al. 2016
116	106 (91,0)	0	13 (11,2)	0	Schumacher et al. 2009
917	247 (26,9)	32 (3,5)	59 (6,4)	4 (0,4)	SUMME

Die Ergebnisse aus den Tabellen 5 bis 9 sind in Abbildung 4 dargestellt.

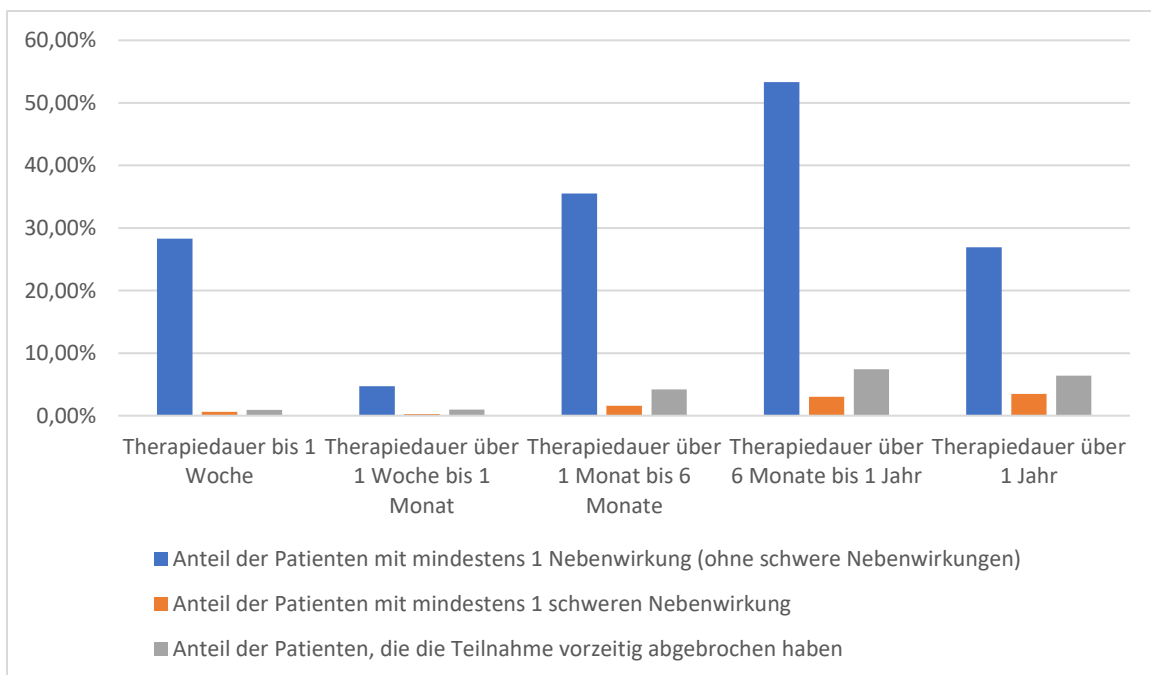


ABBILDUNG 4 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEDAUER

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) lag in den betrachteten Therapiezeiträumen in einem Bereich zwischen 4,7% (Therapiedauer über 1 Woche bis 1 Monat) und 53,3% (Therapiedauer über 6 Monate bis 1 Jahr). (siehe Tabellen 5 bis 9) Dabei war der Anteil dieser Patienten bei einer Therapiedauer über 1 Woche bis 1 Monat (4,7%) und über 1 Jahr (26,9%) unter den betrachteten Zeiträumen am geringsten.

Mit steigender Therapiedauer ist eine Zunahme des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung von 0,6% (Therapiedauer bis 1 Woche) auf 3,5% (Therapiedauer über 1 Jahr) zu erkennen. (siehe Tabellen 5 bis 9)

Der Anteil der Patienten, der die Teilnahme an der Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig beendete, erhöhte sich von 0,9% (Therapiedauer bis 1 Woche) auf 6,4% (Therapiedauer mehr als 1 Jahr). (siehe Tabellen 5 bis 9)

4.1.3. Dosisabhängigkeit des Auftretens von Ereignissen

Um Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Febuxostat-Dosis und dem Auftreten von Ereignissen im Rahmen der Therapie treffen zu können, sind in Tabelle 10 die Ergebnisse der Auswertung der Originalarbeiten (siehe Anhang 1) im Hinblick auf diese Frage dargestellt. Die Auflistung erfolgt dabei geordnet nach der Dosis von Febuxostat (mg/Tag) in aufsteigender Reihenfolge.

TABELLE 10: DOSISABHÄNGIGKEIT DES AUFTRETENS VON EREIGNISSEN UNTER FEBUXOSTAT-THERAPIE

Dosis von Febuxostat (mg/Tag)	Anzahl Patienten mit dieser Dosis	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten die vorzeitig beendet haben (Anteil in %)	Quelle
bis 25	337	48 (14,2)	0	4 (1,2)	Becker et al. 2004; Hoshide et al. 2004; Khosravan et al. 2006b; Hosoya und Ohno 2011; Kamatani et al. 2011d; Kamatani et al. 2011e; Maie et al. 2014; Mizuno et al.

					2014; Tojimbara et al. 2014; Hira et al. 2015
26 – 35	22	4 (18,2)	0	1 (4,5)	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
36 – 45	1595	575 (36,1)	19 (11,9)	69 (4,3)	Becker et al. 2004; Becker et al. 2005b; Khosravan et al. 2006b; Khosravan et al. 2008a; Becker et al. 2010; Kamatani et al. 2011a; Kamatani et al. 2011d; Kamatani et al. 2011e; Hiramitsu et al. 2014; Huang et al. 2014; Maie et al. 2014; Wang et al. 2014; Zhang et al. 2014; Sircar et al. 2015; Xu et al. 2015
46 – 55	38	16 (42,1)	0	0	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
56 – 65	90	35 (38,9)	5 (5,6)	7 (7,8)	Becker et al. 2004; Kamatani et al. 2011a; Kamatani et al. 2011d; Saag et al. 2016
66 – 75	22	6 (27,3)	0	0	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
76 – 85	2060	897 (43,5)	56 (2,7)	119 (5,8)	Becker et al. 2005a; Becker et al. 2005b; Mayer et al. 2005; Khosravan et al. 2006c; Khosravan et al. 2006a; Khosravan et al. 2008a; Khosravan et al. 2008b; Schumacher et al. 2008; Becker et al. 2009; Becker et al. 2010; Grabowski et al. 2010; Grabowski et al. 2011; Kamatani et al. 2011d; Tsai et al. 2012; Goldfarb et al. 2013; Huang et al. 2014; Zhang et al. 2014; Xu et al. 2015; Yu et al. 2016
86 – 95	22	4 (18,2)	0	0	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
106 – 125	651	277 (42,6)	32 (4,9)	51 (7,8)	Becker et al. 2004; Becker et al. 2005a; Becker et al. 2005b; Khosravan et al. 2006b; Khosravan et al. 2008a; Schumacher et al. 2008; Becker et al.

					2009; Naik et al. 2012; Zhang et al. 2014
146 – 165	22	18 (81,8)	0	0	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
166 – 185	22	12 (54,5)	0	3 (13,6)	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b
226 - 245	156	114 (73,1)	5 (3,2)	15 (9,6)	Becker et al. 2004; Khosravan et al. 2006b; Schumacher et al. 2008

Die Ergebnisse aus Tabelle 10 sind in Abbildung 5 dargestellt.

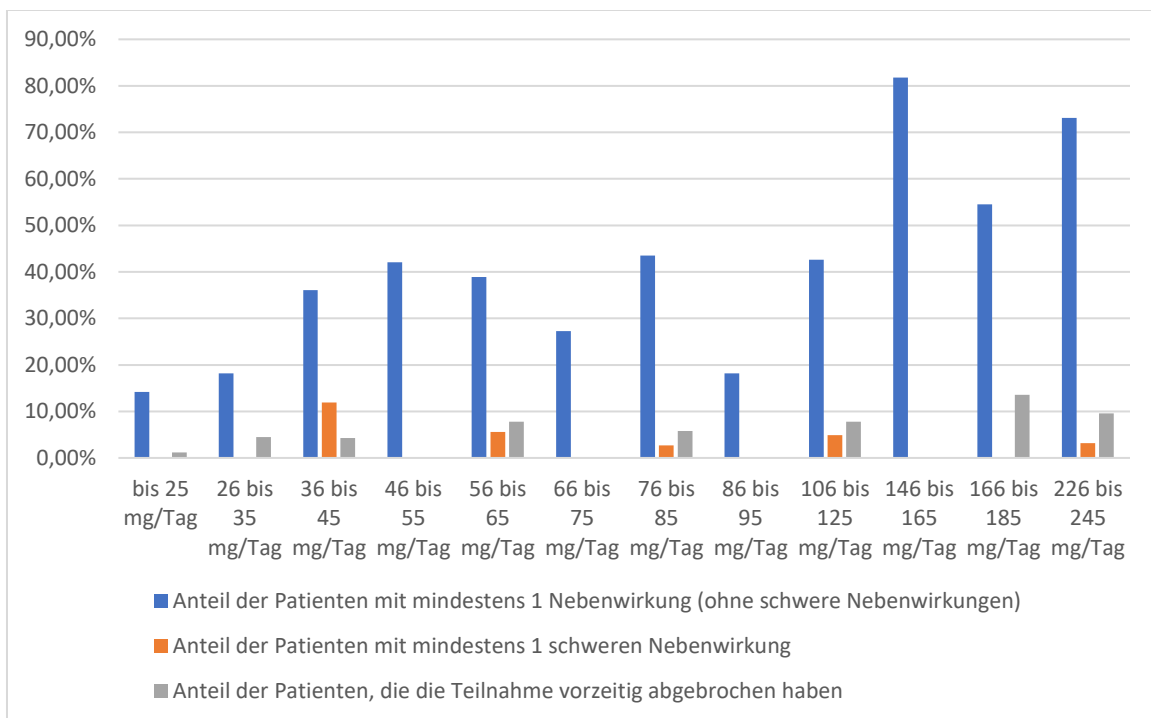


ABBILDUNG 5 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN IN ABHÄNGIGKEIT DER DOSIS VON FEBUXOSTAT

Im Bereich bis 125 mg/Tag traten bei der Therapie mit Febuxostat mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) bei einem Anteil zwischen 15% und 45% der untersuchten Patienten auf (siehe Tabelle 10). Bei einer täglichen Dosis zwischen 126 mg und 245 mg Febuxostat liegt dieser Anteil zwischen 55% und 82% (siehe Tabelle 10). Das Auftreten mindestens einer schweren Nebenwirkung war unter den untersuchten Patienten in der Gruppe mit 36 bis 45 mg Febuxostat am höchsten (11,9%) (siehe Tabelle 10). Eine Zunahme dieses Anteils ist mit steigender Dosis nicht zu beobachten (siehe Tabelle 10). Der Anteil der Patienten, die die Teilnahme an der

Studie vorzeitig abgebrochen haben, liegt in allen Dosis-Gruppen - mit Ausnahme einer Gruppe - bei unter 10,0% (siehe Tabelle 10). In der Gruppe mit 166 bis 185 mg/Tag lag dieser Anteil bei 13,6% (siehe Tabelle 10).

Fasst man die in Tabelle 10 ausgewerteten Arbeiten (siehe Anhang 1) in größeren Dosisgruppen zusammen, so ergeben sich daraus die in Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse. (Quellen siehe Tabelle 10)

TABELLE 11 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN BEI DOSIERUNGEN BIS 40, 80, 120 SOWIE ÜBER 120 MG FEBUXOSTAT PRO TAG (QUELLEN SIEHE TABELLE 10)

Dosis von Febuxostat (mg/Tag)	Anzahl Patienten mit dieser Dosis	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten die vorzeitig beendet haben (Anteil in %)
Bis 40	1803	121 (6,7)	19 (1,1)	74 (4,1)
41 bis 80	2361	960 (40,7)	61 (2,6)	126 (5,3)
81 bis 120	673	281 (41,8)	32 (4,8)	51 (7,6)
121 und mehr	200	144 (72)	5 (2,5)	18 (9)

Die Ergebnisse aus Tabelle 11 sind in Abbildung 6 dargestellt.

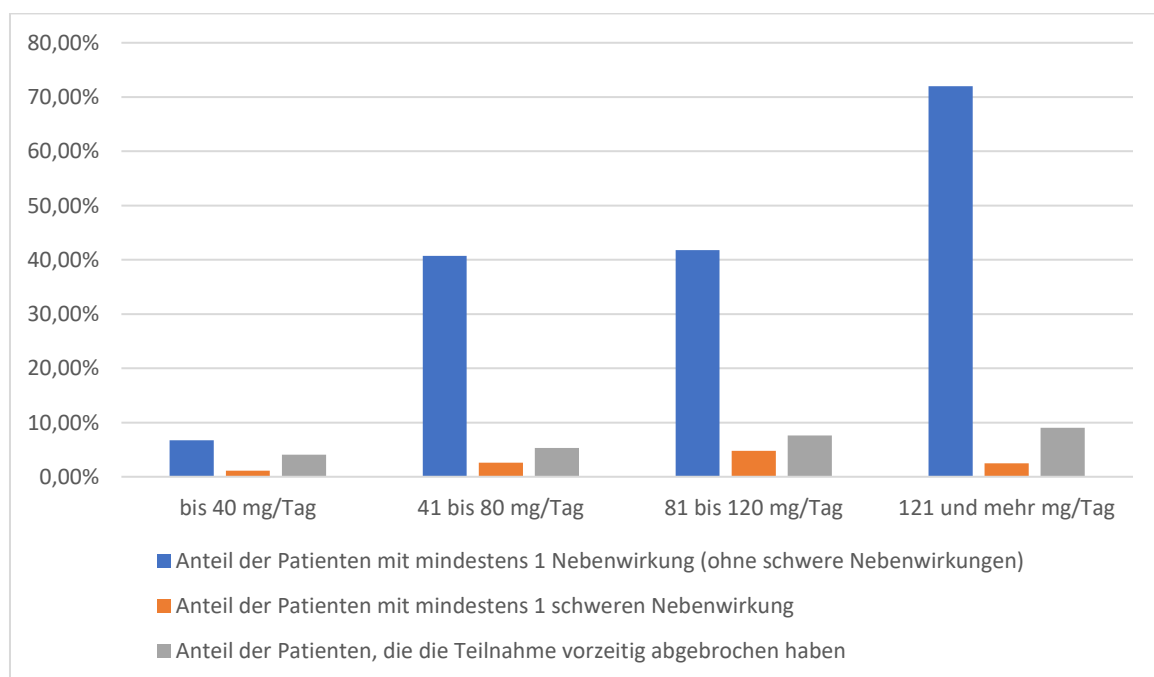


ABBILDUNG 6 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN BEI DOSIERUNGEN BIS 40, 80, 120 SOWIE ÜBER 120 MG FEBUXOSTAT PRO TAG

Diese Grafik zeigt eine Zunahme des Anteils an Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) mit steigender Dosis an Febuxostat. (siehe Abbildung 6) Dabei kommt es zu nahezu keiner Zunahme in der Dosisgruppe von 81 bis 120 mg/Tag verglichen mit der Dosisgruppe von 41 bis 80 mg/Tag (41,8% bzw. 40,7%). (siehe Abbildung 6) Vergleicht man diese beiden Dosisgruppen hinsichtlich des Auftretens schwerer Nebenwirkungen, so kommt es annähernd zu einer Verdoppelung des Anteils dieser Patienten mit steigender Dosis von Febuxostat von 2,6% auf 4,8%. (siehe Abbildung 6) Mit steigender Dosis von Febuxostat nimmt ferner der Anteil der Patienten, die die Teilnahme vorzeitig beenden, auf maximal 9% in der höchsten Dosisgruppe (121 und mehr mg/Tag) zu. (siehe Abbildung 6)

4.1.4. Ereignisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz

In Tabelle 12 bis 15 sind die Ereignisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach der Nierenfunktion geordnet aufgeführt. Die bei diesen Patienten verwendete Dosis Febuxostat lag zwischen 10 und 80 mg/Tag (siehe Anhang 1), ein Patient erhielt 5 mg/Tag (Akimoto et al. 2014) und ein weiterer erhielt 160 mg/Tag (Lim et al. 2016). Bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion lag die Dosis zwischen 10 und 240 mg/Tag (siehe Anhang 1).

TABELLE 12 EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT EINER CLCR \geq 50 UND $<$ 80 ML/MIN

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
5	0	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
6	1 (16,7)	0	0	0	Mayer et al. 2005
11	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 13 EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT EINER CLCR <60 ML/MIN

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
15	4 (26,7)	0	0	0	Mayer et al. 2005
131	6 (4,6)	0	0	0	Wang et al. 2014
45	2 (4,4)	0	0	0	Sircar et al. 2015
9	2 (22,2)	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
19	1 (5,3)	0	0	0	Shibagaki et al. 2014
17	5 (29,4)	0	0	0	Akimoto et al. 2014
51	5 (9,8)	0	4 (7,8) <i>(enthalten in Spalte 2)</i>	0	Shibagaki et al. 2014
29	1 (3,5)	0	0	0	Hira et al. 2015
294	18 (6,1)	0	7 (2,4)	0	Lim et al. 2016
610	44 (7,2)	0 (0,0)	11 (1,8)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 14 EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT EINER CLCR >=30 UND <50 ML/MIN

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
7	2 (28,6)	0	0	0	Mayer et al. 2005
9	2 (22,2)	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
19	1 (5,3)	0	0	0	Shibagaki et al. 2014
35	5 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	SUMME

TABELLE 15 EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT EINER CLCR <30 ML/MIN INKLUSIVE HÄMODIALYSE

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
8	2 (25,0)	0	0	0	Mayer et al. 2005
17	5 (29,4)	0	0	0	Akimoto et al. 2014
51	5 (9,8)	0	4 (7,8) (<i>enthalten in Spalte 2</i>)	0	Shibagaki et al. 2014
29	1 (3,5)	0	0	0	Hira et al. 2015
294	18 (6,1)	0	7 (2,4)	0	Lim et al. 2016
399	31 (7,8)	0 (0,0)	11 (2,8)	0 (0,0)	SUMME

Die Arbeit von Akimoto et al. 2014 (siehe Tabelle 15) betrachtet ausschließlich Patienten mit Hämodialyse, die Studienpopulation der Arbeit von Lim et al. 2016 (siehe Tabelle 15) enthält 49 Patienten mit Hämodialyse (siehe Anhang 1).

TABELLE 16 EREIGNISSE BEI PATIENTEN MIT NORMALER NIERENFUNKTION

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die vorzeitig abgebrochen haben (Anteil in %)	Anzahl der Patienten, die verstorben sind (Anteil in %)	Quelle
154	60 (38,9)	0	9 (5,8)	0	Becker et al. 2004
115	14 (12,2)	3 (2,6)	5 (4,3)	0	Becker et al. 2005b
11	5 (45,5)	0	0	0	Mayer et al. 2005
28	14 (50,0)	0	0	0	Khosravan et al. 2006c
118	57 (48,3)	0	10 (8,5)	0	Khosravan et al. 2006b
51	9 (17,6)	0	0	0	Khosravan et al. 2006a
92	26 (28,3)	2 (2,2)	3 (3,3)	0	Khosravan et al. 2008a

34	14 (41,2)	0	0	0	Grabowski et al. 2010
6	3 (50,0)	0	0	0	Grabowski et al. 2011
10	1 (10,0)	0	0	0	Hosoya und Ohno 2011
20	8 (40,0)	0	0	0	Kamatani et al. 2011a
122	10 (8,2)	0	0	0	Kamatani et al. 2011b
161	39 (24,2)	1 (0,6)	0	0	Kamatani et al. 2011d
69	11 (15,9)	0	1 (1,5)	0	Kamatani et al. 2011e
39	12 (30,8)	0	0	0	Naik et al. 2012
12	2 (16,7)	0	0	0	Tsai et al. 2012
344	113 (32,8)	0	21 (6,1)	0	Huang et al. 2014
36	0	0	0	0	Zhang et al. 2014
336	91 (27,1)	1 (0,3)	6 (1,8)	0	Xu et al. 2015
54	8 (14,8)	2 (3,7)	0	0	Yu et al. 2016
1812	497 (27,4)	9 (0,5)	5 (0,3)	0 (0,0)	SUMME

In Abbildung 7 sind die Ergebnisse aus den Tabellen 12 bis 16 dargestellt.

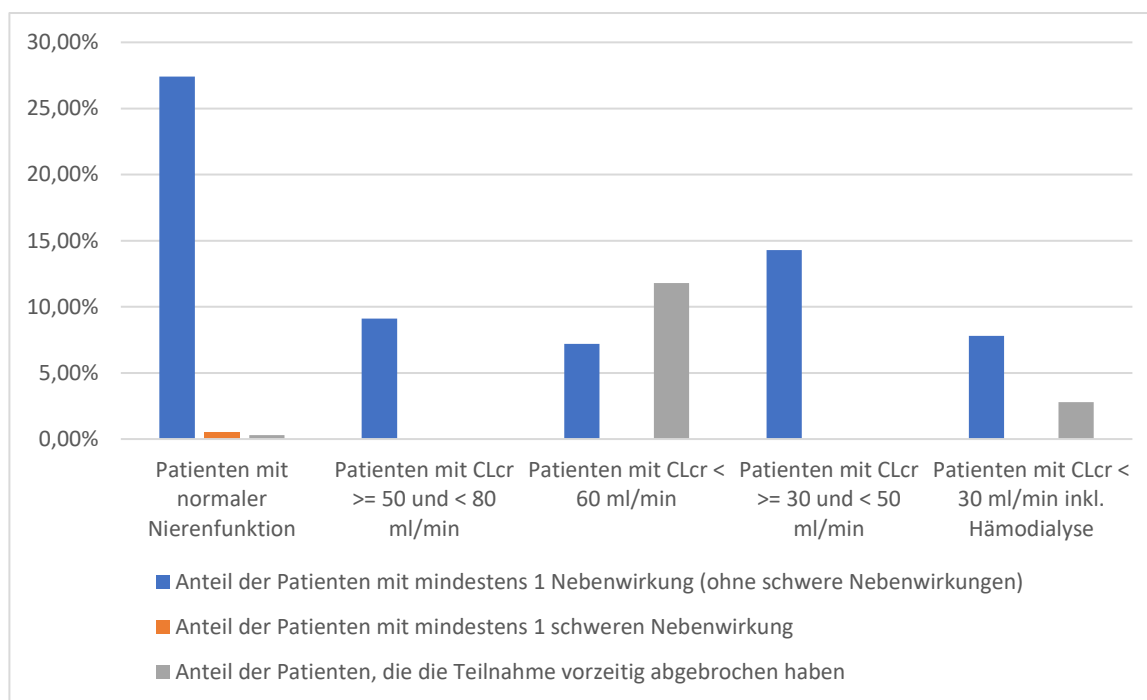


ABBILDUNG 7 NIERENFUNKTION UND DAS AUFTRETEN VON UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSEN

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lag der Anteil derer, bei denen mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) aufgetreten ist, bei maximal 14,3% und damit niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (27,4%). (siehe Tabelle 12 bis 16) Die maximale Dosis von Febuxostat lag bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit 80 mg/Tag niedriger als bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion (maximal 240 mg/Tag). (siehe Anhang 1)

4.1.5. Ereignisse bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Der Abbau von Febuxostat im Körper erfolgt im Wesentlichen über die Leber. (Khosravan et al. 2006c) Im Rahmen einer prospektiven Studie mit 28 Teilnehmern wurde Febuxostat mit einer Dosis von 80 mg/Tag über 7 Tage verabreicht. (Khosravan et al. 2006c) Die Teilnehmer wurden nach deren Leberfunktion in drei Gruppen eingeteilt (normale Leberfunktion; leichte Leberfunktionseinschränkung; mittelschwere Leberfunktionseinschränkung). (Khosravan et al. 2006c)

Die Auswertung der Arbeit von (Khosravan et al. 2006c) ist in Tabelle 17 zu finden.

TABELLE 17 AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LEBERFUNKTION

Anzahl Patienten mit Febuxostat - Therapie	Leberfunktion	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in %)	Anzahl Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung (Anteil in %)	Quelle
12	Normal	3 (25,0)	0	Khosravan et al. 2006c
8	Leicht eingeschränkt	5 (63,0)	0	
8	Mittelschwer eingeschränkt	6 (75,0)	0	

Bei den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (ohne schwere Nebenwirkungen) handelte es sich um Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe sowie eine veränderte Miktionsfrequenz. (Khosravan et al. 2006c) Mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) ist unter der Therapie mit Febuxostat mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion bei bis zu 75% der Patienten aufgetreten (siehe Tabelle 17). Eine Dosisanpassung von Febuxostat war in keinem der Fälle erforderlich. (Khosravan et al. 2006c) Schwere Nebenwirkungen traten in keiner Gruppe auf (siehe Tabelle 17).

4.1.6. Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Febuxostat-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung wurde bei Becker et al. 2013 untersucht. Datengrundlage für diese Analyse war die CONFIRMS-Studie von Becker et al. 2010. In die sekundäre Analyse von Becker et al. 2013 sind die Daten von ca. 1462 Patienten (siehe Anhang 2) eingeflossen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt.

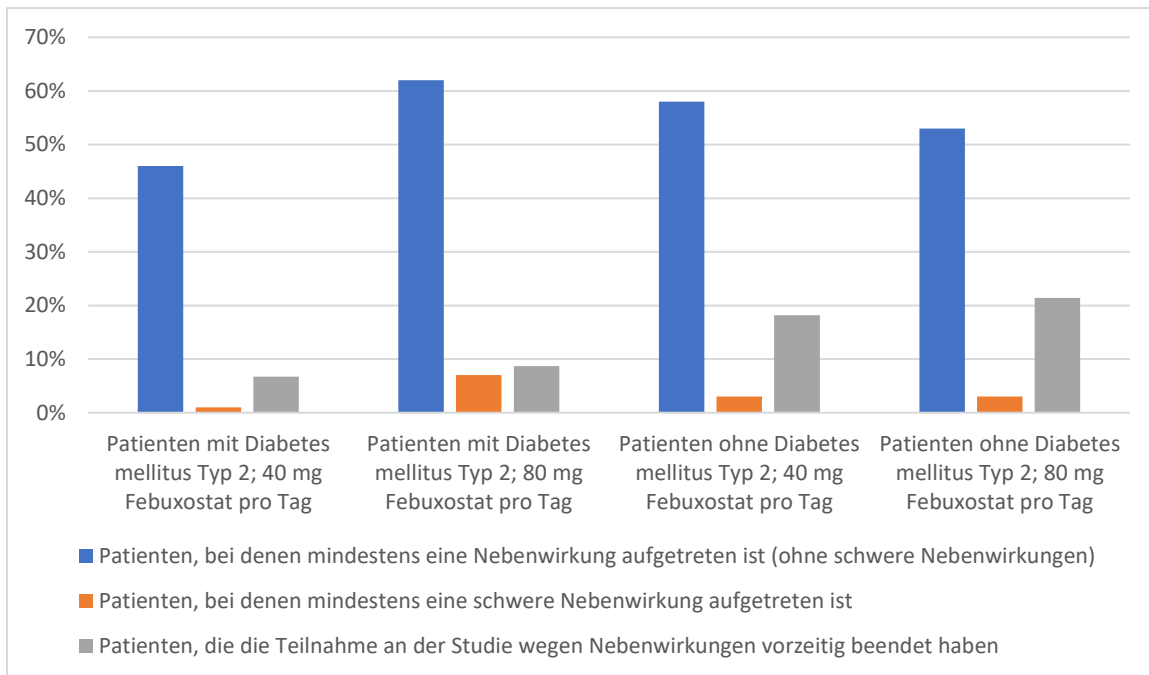


ABBILDUNG 8 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN BEI PATIENTEN MIT UND OHNE DIABETES MELLITUS TYP 2 (BECKER AT AL. 2013)

Bei den Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 ist in der Arbeit von Becker et al. 2013 die Zahl der Patienten, die die Teilnahme an der Studie wegen Nebenwirkungen vorzeitig beendet haben, nicht angegeben. Daher kann der Anteil dieser Patienten hier nicht ausgewiesen werden. Der hier angegebene Anteil der Patienten umfasst somit alle Patienten, die die Teilnahme vorzeitig beendet haben.

Auch bei Ito et al. 2016 wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die Dosisgruppen von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 wurde in der Arbeit von Ito et al. 2016 anders eingeteilt als bei Becker et al. 2013 (siehe Anhang 1), sodass die Ergebnisse von Ito et al. 2016 separat zu denen aus Abbildung 8 (Becker et al. 2013) betrachtet werden müssen. Bei Ito et al. 2016 ist unter den Diabetes-Patienten bei 13,8% der Patienten mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) während der Therapie mit Febuxostat aufgetreten. (Ito et al. 2016) Bei den Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 lag dieser Anteil bei 20%. (Ito et al. 2016)

In beiden Arbeiten kam es zu keiner Zunahme unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2.

4.1.7. Ereignisse bei jungen im Vergleich zu älteren Patienten

Das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit Febuxostat bei Patienten unter 65 Jahren und im Vergleich dazu Patienten über 65 Jahren haben Khosravan et al. 2008b (Originalarbeit, siehe Anhang 1) und Becker et al. 2011 (sekundäre Analyse, siehe Anhang 2) untersucht.

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 18 zu finden. Bei Khosravan et al. 2008b wurde das Auftreten von Nebenwirkungen (ohne schwere Nebenwirkungen) und schweren Nebenwirkungen sowie das vorzeitige Abbrechen der Teilnahme an der Studie für beide Altersgruppen angegeben. Bei Becker et al. 2011 ist für beide Altersgruppen das Auftreten schwerer Nebenwirkungen sowie die Zahl der während der Studie verstorbenen Patienten angegeben.

TABELLE 18 EREIGNISSE BEI PATIENTEN UNTER UND ÜBER 65 JAHREN

Ereignis	<65 Jahre	>65 Jahre	Quelle
Anteil (%) an Patienten, die eine Nebenwirkung entwickelt haben	29,2	58,3	Khosravan et al. 2008b
Anteil (%) an Patienten, die eine schwere Nebenwirkung entwickelt haben	2,5	6,3	Khosravan et al. 2008b; Becker et al. 2011
Anteil (%) an Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben	0,0	0,0	Khosravan et al. 2008b
Anteil (%) an Patienten, die während der Studie verstorben sind	0,1	0,4	Becker et al. 2011

Die Ergebnisse aus Tabelle 18 sind in Abbildung 9 dargestellt.

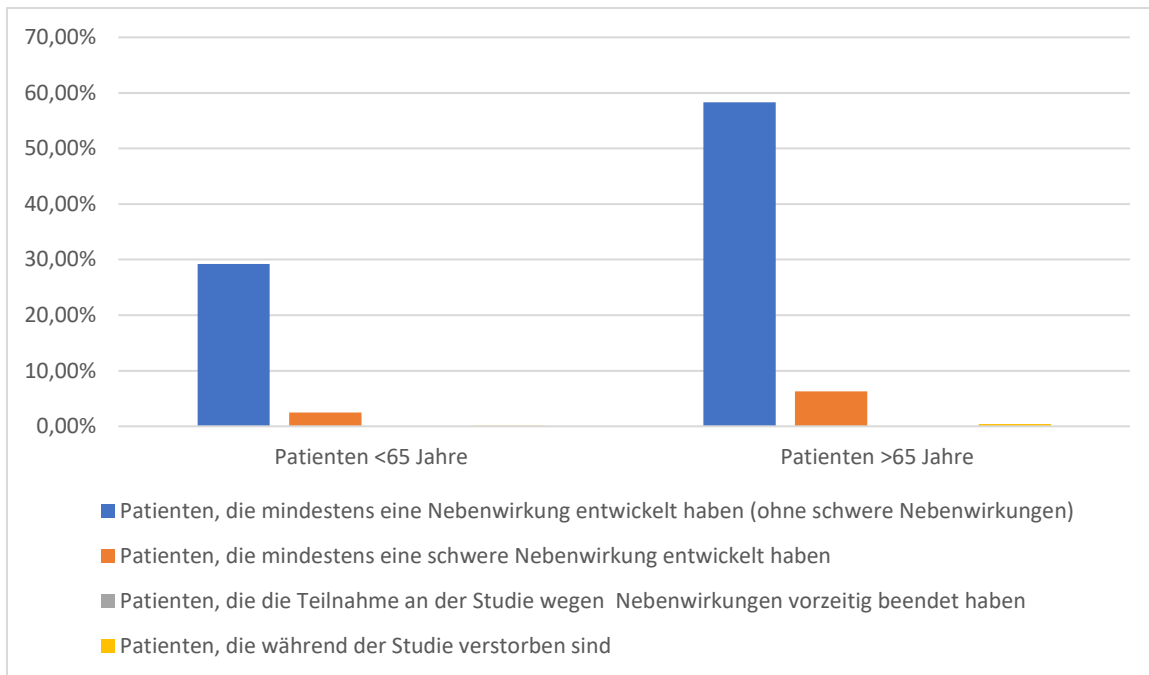


ABBILDUNG 9 AUFTRETEN VON EREIGNISSEN BEI PATIENTEN UNTER UND ÜBER 65 JAHREN

Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) bzw. eine schwere Nebenwirkung aufgetreten ist, lag in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten etwa doppelt so hoch (58,3% bzw. 6,3%) wie in der Gruppe der Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (29,2% bzw. 2,5%). (siehe Tabelle 18) Der Anteil der Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben, und der Patienten, die während der Studie verstorben sind, lag in beiden Altersgruppen unter 0,5% (siehe Tabelle 18).

4.1.8. Nebenwirkungen bei vorbekannter Allopurinol-Unverträglichkeit

In einer Arbeit mit 101 Patienten wurde das Auftreten von Nebenwirkungen im Bereich der Haut unter der Therapie mit Febuxostat bei Patienten mit und ohne vorbekannte Unverträglichkeit gegenüber Allopurinol untersucht. (Bardin et al. 2016b) Bei 22 Patienten war eine solche Unverträglichkeit beschrieben, bei 79 Patienten war dies bisher nicht aufgetreten. (Bardin et al. 2016b) Von den Patienten mit vorbekannter Allopurinol-Unverträglichkeit haben 9,1% (2 Patienten) unter Febuxostat-Therapie eine Hautreaktion (Exanthem, Pruritus) entwickelt. (Bardin et al. 2016b) Der Anteil der Patienten in der Gruppe ohne bisher bekannte Allopurinol-Unverträglichkeit lag bei

2,5% (2 Patienten). (Bardin et al. 2016b) Hier wurden ebenfalls Pruritus sowie eine blasige Hauteruption beschrieben. (Bardin et al. 2016b) Dabei zeigt sich, dass in dieser Untersuchung der Anteil von Patienten mit Hautreaktionen bei bekannter Allopurinol-Unverträglichkeit 3,6-mal erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Allopurinol-Unverträglichkeit war.

Die folgende Abbildung 10 stellt diese Ergebnisse graphisch dar:

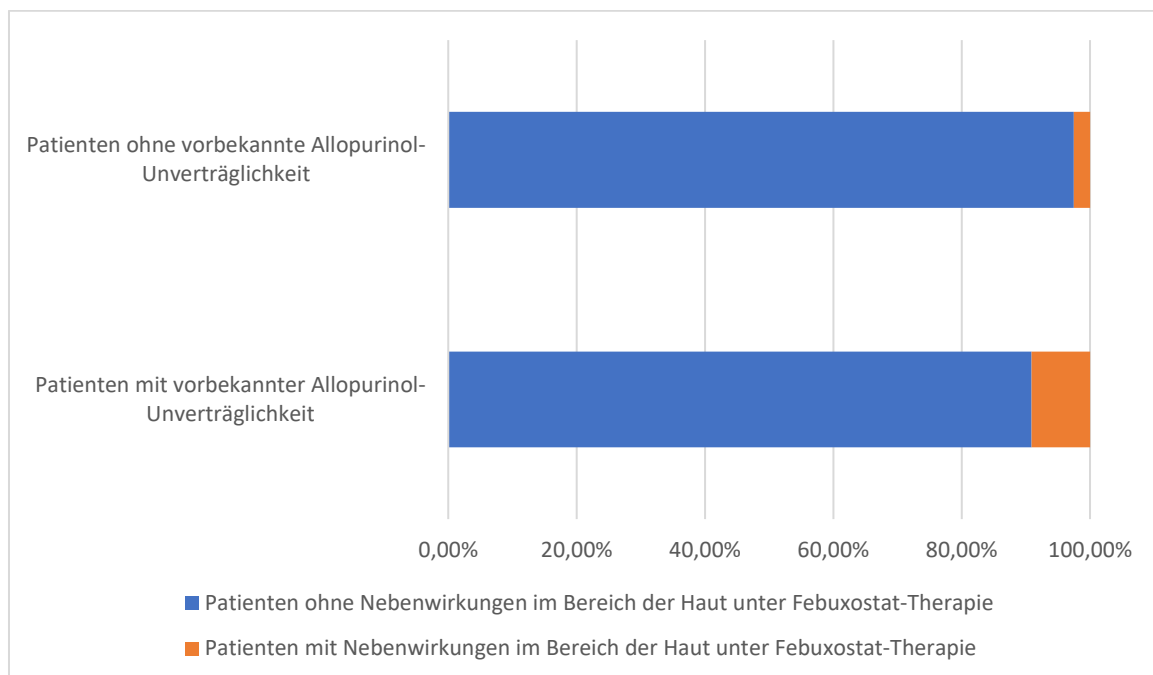


ABBILDUNG 10 NEBENWIRKUNGEN BEI PATIENTEN MIT UND OHNE VORBEKANNTE ALLOPURINOL-UNVERTRÄGLICHKEIT

4.1.9. Medikamenteninteraktionen

Untersuchungen hinsichtlich der Nebenwirkungen durch Interaktionen zwischen Febuxostat und anderen Medikamenten sind in den Arbeiten von Khosravan et al. 2006a, Grabowski et al. 2010, Fleischmann et al. 2014 und Steinberg et al. 2016 erfolgt. Dabei lag der Fokus auf Nicht-Steroidalen Antirheumatika (Khosravan et al. 2006a), Thiaziden (Grabowski et al. 2010), sowie den urikosurisch wirkenden Medikamenten Lesinurad (Fleischmann et al. 2014) bzw. Arhalofenat (Steinberg et al. 2016).

4.1.9.1. Nicht-Steroidale Antirheumatika

Untersucht wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Therapie von Febuxostat zusammen mit Indometacin bzw. Naproxen (siehe Anhang 1). (Khosravan et al. 2006a) Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 19 aufgeführt.

TABELLE 19 NEBENWIRKUNGEN BEI DER THERAPIE MIT FEBUXOSTAT UND NSAR

NSAR	Anzahl der untersuchten Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (Anteil in % an Studienpopulation)			Quelle
		Febuxostat	Febuxostat + NSAR	NSAR	
Indometacin	27	2 (8,0)	6 (22,0)	7 (27,0)	Khosravan et al. 2006a
Naproxen	26	7 (28,0)	9 (35,0)	7 (26,0)	

Die folgende Abbildung 11 stellt die Ergebnisse aus Tabelle 19 dar.

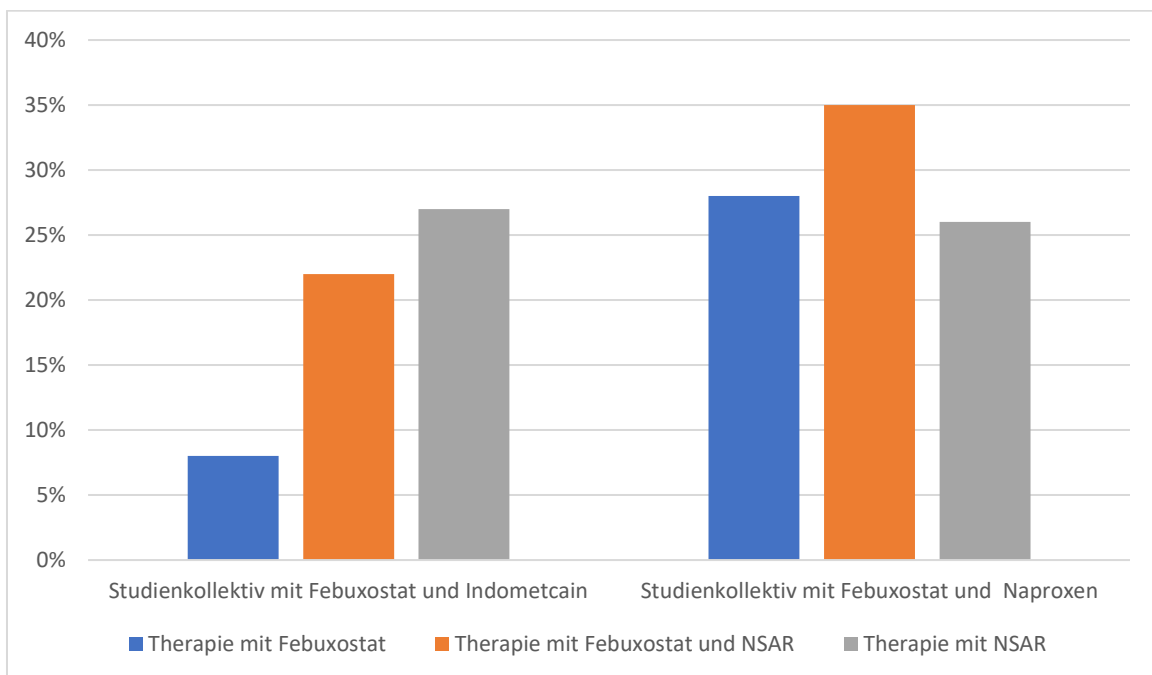


ABBILDUNG 11 PATIENTEN MIT MINDESTENS EINER NEBENWIRKUNG UNTER DER THERAPIE MIT FEBUXOSTAT UND NSAR

In Abbildung 11 sind die beiden Studienkollektive (Nebenwirkungshäufigkeit bei Febuxostat und Indometacin; Nebenwirkungshäufigkeit bei Febuxostat und Naproxen) mit dem jeweiligen Anteil der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung

dargestellt. Dieser Anteil ist jeweils angegeben für die alleinige Therapie mit Febuxostat, für die Kombination mit Febuxostat und dem jeweiligen NSAR (Indometacin bzw. Naproxen) sowie für die alleinige Therapie mit dem jeweiligen NSAR.

Auf Grund der in beiden Fällen guten Verträglichkeit ist nach den Autoren eine gemeinsame Therapie mit Febuxostat und Indometacin bzw. Naproxen ohne negative Auswirkungen auf die Patientensicherheit möglich. (Khosravan et al. 2006a)

4.1.9.2. Thiazide

Am Beispiel von Hydrochlorothiazid wurde das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie von Febuxostat und einem Thiazid untersucht (siehe Anhang 1). (Grabowski et al. 2010)

Dabei haben 34 Patienten ausschließlich Febuxostat (80 mg/Tag) erhalten. (Grabowski et al. 2010) Von diesen haben unter dieser Therapie 14 Patienten (41%) mindestens eine Nebenwirkung entwickelt. (Grabowski et al. 2010)

35 Patienten wurde gleichzeitig Febuxostat (80 mg/Tag) und Hydrochlorothiazid (50 mg/Tag) verabreicht. (Grabowski et al. 2010) Dabei haben 15 Patienten (43%) mindestens eine Nebenwirkung angegeben. (Grabowski et al. 2010)

Schwere Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. (Grabowski et al. 2010) Die gemeinsame Therapie mit Febuxostat und Hydrochlorothiazid wurde gut vertragen. (Grabowski et al. 2010) Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Febuxostat und Hydrochlorothiazid keine Dosisanpassung vorgenommen werden muss. (Grabowski et al. 2010)

4.1.9.3. Urikosurika

Bei Lesinurad und Arhalofenat handelt es sich um urikosurisch wirkende Medikamente, die zur Therapie von Hyperurikämie und Gicht geeignet sind. (Fleischmann et al. 2014; Steinberg et al. 2016) Die gemeinsame Behandlung mit jeweils einem dieser Medikamente in Kombination mit Febuxostat wurde in den Arbeiten von Fleischmann et al. 2014 und Steinberg et al. 2016 untersucht. In beiden

Studien wurde zusätzlich zur Therapie mit Febuxostat und Lesinurad bzw. Arhalofenat Colchicin in einer täglichen Dosis von 0,6 mg verabreicht. (Fleischmann et al. 2014; Steinberg et al. 2016)

Bei Fleischmann et al. 2014 wurden 21 Patienten mit Febuxostat (40 oder 80 mg/Tag) zusammen mit Lesinurad (400 bis 600 mg/Tag) behandelt. Dabei sind insgesamt 27 Nebenwirkungen (siehe Anhang 1) aufgetreten. (Fleischmann et al. 2014) Es sind keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten. (Fleischmann et al. 2014) Der asymptotische Anstieg der Serum-Kreatin-Kinase bei 4 Patienten wird von den Autoren im Zusammenhang mit der Gabe von Colchicin sowie einem Statin gesehen und nicht mit Febuxostat oder Lesinurad in Verbindung gebracht. (Fleischmann et al. 2014)

Die gemeinsame Anwendung von Febuxostat (40 und 80 mg/Tag) und Arhalofenat (600 oder 80 mg/Tag) wurde anhand von 32 Patienten bei Steinberg et al. 2016 untersucht (siehe Anhang 1). Dabei ist bei 23 Patienten (72%) mindestens eine Nebenwirkung aufgetreten. (Steinberg et al. 2016) Bei einem Patienten kam es zu einem Anstieg der Transaminasen im Blut, was nach Einschätzung der Autoren wahrscheinlich mit Febuxostat und möglicherweise mit Arhalofenat und Colchicin im Zusammenhang steht („The investigator considered the event to be probably related to FBX, and possibly related to ARH and colchicine.“). (Steinberg et al. 2016) Schwere Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. (Steinberg et al. 2016) Ein Patient hat die Teilnahme an der Studie vorzeitig wegen einer zunehmenden Hypertonie beendet. (Steinberg et al. 2016)

4.2. Ergebnisse aus den Kasuistiken

Bei der Recherche konnten 14 bis zum Stichtag (31.12.2016) publizierte Kasuistiken ausfindig gemacht werden (siehe Anhang 3). Diese wurden zwischen 2011 und 2016 veröffentlicht (siehe Anhang 3). Dabei werden 15 Fälle von Patienten beschrieben, bei denen Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit Febuxostat aufgetreten sind (siehe Anhang 3). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62,7 Jahren (siehe Anhang 3). Neun der Patienten (60%) waren männlich, sechs (40%) waren weiblich (siehe Anhang 3). In den Abschnitten 4.2.1. bis 4.2.6. werden die in den Kasuistiken

beschriebenen Fälle nach Art der aufgetretenen Nebenwirkungen zusammengefasst dargestellt, beginnend mit den häufigsten.

4.2.1. Hautreaktionen und DRESS-Syndrom

Das Auftreten von hypersensitiven Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Febuxostat-Therapie wird in 6 Kasuistiken mit ebenso vielen Patienten beschrieben. (Abeles 2012; Laura et al. 2014; Chou et al. 2015; Oda et al. 2016; Paschou et al. 2016; Lien und Logan 2017) Die dabei beschriebenen Symptome reichten von Juckreiz und Erythemen (Abeles 2012) über „granulomatöse Eruption“ (Laura et al. 2014) und „eruptionsartige Maculae“ (Oda et al. 2016) bis hin zum potentiell letalen DRESS-Syndrom (Chou et al. 2015; Paschou et al. 2016; Lien und Logan 2017).

Die Dauer bis zum Einsetzen der Hautreaktionen nach Beginn der Therapie mit Febuxostat lag bei diesen Patienten bei 2 Tagen (Chou et al. 2015; Lien und Logan 2017), 1 Woche (Abeles 2012; Oda et al. 2016), 2 Wochen (Paschou et al. 2016) und 6 Monaten (Laura et al. 2014). Bei fünf der insgesamt sechs Patienten (83,5%) waren in der Vergangenheit unter der Therapie mit Allopurinol Hautreaktionen aufgetreten. (Abeles 2012; Laura et al. 2014; Chou et al. 2015; Paschou et al. 2016; Lien und Logan 2017)

Eine spezielle Variante dieser Hypersensitivitätsreaktionen stellt das DRESS-Syndrom („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“) dar. (Chou et al. 2015) Das Auftreten dieses Syndroms in Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat wird im Jahr 2015 zum ersten Mal beschrieben in der Arbeit von Chou et al. 2015 (siehe Anhang 3). Auch die Kasuistiken von Paschou et al. 2016 und Lien und Logan 2017 beschreiben diese Sonderform der Hypersensitivitätsreaktion (Anhang 3). Bei zwei der berichteten Patienten mit DRESS-Syndrom war in der Vergangenheit eine Unverträglichkeit von Allopurinol aufgetreten (Paschou et al. 2016; Lien und Logan 2017), beim dritten Patienten war ein solches Ereignis wahrscheinlich bereits schon einmal unter Allopurinol aufgetreten (Chou et al. 2015).

4.2.2. Rhabdomyolyse

Insgesamt werden drei Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben. (Kang et al. 2014; Ghosh et al. 2015; Chahine et al. 2016) Dabei handelt es sich um drei männliche Patienten im Alter von 50, 68 und 73 Jahren. (Kang et al. 2014; Ghosh et al. 2015; Chahine et al. 2016) Bei einer Dosis von 40 bzw. 80 mg Febuxostat pro Tag traten die ersten Symptome nach einer Anwendungsdauer zwischen 10 Tagen und 4 Wochen auf. (Kang et al. 2014; Ghosh et al. 2015; Chahine et al. 2016) Einer der Patienten hatte in der Vorgeschichte bereits eine Hypersensitivitäts-Reaktion auf Allopurinol entwickelt. (Ghosh et al. 2015) Bei zwei der Patienten war die Nierenfunktion mit einer eGFR von 45 ml/min (Kang et al. 2014) bzw. 35+/-7 ml/min (Ghosh et al. 2015) vermindert. Wegweisender Befund in der Laboruntersuchung war in allen Fällen eine Erhöhung der Kreatin-Kinase auf 7652 U/l (Kang et al. 2014), 48200 U/l (Ghosh et al. 2015) sowie 4417 U/l (Chahine et al. 2016). Eine parallel zur Therapie mit Febuxostat erfolgte Gabe eines Statins zusammen mit Colchicin (Kang et al. 2014) bzw. einem Fibrat (Ghosh et al. 2015) wird von den Autoren im kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung der Rhabdomyolyse gesehen.

4.2.3. Medikamenteninteraktion mit Azathioprin

Bei zwei Patientinnen im Alter von 66 und 44 Jahren wurde das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit Febuxostat und Azathioprin beschrieben. (Kaczmorski et al. 2011; Dore et al. 2014) Diese traten bei einer täglichen Dosis von Febuxostat in Höhe von 40 mg nach einer Therapiedauer von 6 Wochen bzw. 5 Monaten auf. (Kaczmorski et al. 2011; Dore et al. 2014) Dabei kam es unter anderem zu Übelkeit und Erbrechen, wässrigen Durchfällen mit Gewichtsverlust sowie einer Panzytopenie (Kaczmorski et al. 2011); ebenso traten Fieber und eine Eosinophilie auf (Dore et al. 2014). Beide Patientinnen wurden parallel zu Febuxostat mit Azathioprin behandelt. Als Grund für die Entstehung der Symptome halten beide Autoren eine Interaktion dieser beiden Medikamente für wahrscheinlich. (Kaczmorski et al. 2011; Dore et al. 2014) In der Arbeit von Dore et al. 2014 wird von einer vorbestehenden Unverträglichkeit der Patientin gegenüber Allopurinol berichtet. Dazu wird in der Kasuistik von Kaczmorski et al. 2011 keine Aussage getroffen.

4.2.4. Agranulozytose

In der Arbeit von Kobayashi et al. 2013 werden zwei Fälle einer Agranulozytose im Rahmen der Therapie mit Febuxostat beschrieben. Betroffen hiervon waren eine Frau im Alter von 74 Jahren sowie ein Mann im Alter von 68 Jahren. (Kobayashi et al. 2013) Die Patientin wurde bis 11 Tage vor dem Auftreten der Symptome mit Allopurinol (50 mg/Tag) behandelt, was durch Febuxostat abgelöst wurde. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome wurde sie neben Febuxostat außerdem mit Amlodipin (5 mg 2-mal täglich) sowie Furosemid (40 mg/Tag) behandelt. (Kobayashi et al. 2013) Der Patient erhielt bis 20 Tage vor dem Auftreten der Symptome folgende Medikamente: Olmesartan (40 mg/Tag), Nifedipin (60 mg/Tag), Furosemid (60 mg/Tag), Sitagliptin (50 mg/Tag) und Allopurinol (50 mg/Tag). Allopurinol wurde durch Febuxostat abgelöst. (Kobayashi et al. 2013) Bei beiden Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz. (Kobayashi et al. 2013) Nach einer Therapiedauer von 3 bzw. 11 Tagen mit einer täglichen Dosis von 10 mg Febuxostat trat jeweils eine akute Neutropenie mit 600 bzw. 500 Neutrophilen pro mm³ auf. (Kobayashi et al. 2013) Bei beiden Patienten war bisher keine Unverträglichkeit von Febuxostat oder Allopurinol aufgetreten. (Kobayashi et al. 2013) In beiden Fällen konnte durch die Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor) ein Anstieg der Leukozyten- und Neutrophilenzahl im Blut nach 7 bzw. 5 Tagen erreicht werden (siehe Anhang 3). (Kobayashi et al. 2013)

4.2.5. Glomerulonephritis

Izzedine et al. 2012 beschreibt den Fall eines 63-jährigen Mannes, der nach einer 5-monatigen Therapie mit Febuxostat unbekannter Dosis ein akutes Nierenversagen mit nephrotischem Syndrom entwickelte. (Izzedine et al. 2012) Als weitere Medikation erhielt der Patient einen Calcium-Kanal-Blocker. (Izzedine et al. 2012) Eine Nierenbiopsie führte zur Diagnose einer ANCA-positiven Pauci-Immuno-Glomerulonephritis, deren Ursache die Autoren in der Therapie mit Febuxostat sehen. (Izzedine et al. 2012) Angaben hinsichtlich der Ätiologie werden von den Autoren nicht gemacht. (Izzedine et al. 2012)

4.2.6. Akute Lebererkrankung

Von Bohm et al. 2016 wird der Fall eines 34-jährigen Patienten beschrieben, der seit 2 Monaten eine Therapie mit 40 mg Febuxostat pro Tag erhielt. Die Leber- und Nierenfunktion waren bisher normal. (Bohm et al. 2016) Der Patient stellte sich mit Juckreiz, Übelkeit, abdominellen Schmerzen, Erschöpfung und Ikterus vor. (Bohm et al. 2016) Diese Symptome waren akut aufgetreten. (Bohm et al. 2016) Eine Laboruntersuchung zeigte eine Erhöhung der Leberwerte (siehe Anhang 3). (Bohm et al. 2016) Eine Hepatitis konnte ausgeschlossen werden. (Bohm et al. 2016) Als Ursache für die Entstehung dieser akuten Lebererkrankung mit Ikterus wird von den Autoren die medikamentöse Therapie mit Febuxostat vermutet. (Bohm et al. 2016)

5. Diskussion

Ziele der ausgewerteten Studien

Ziele und Patientenkollektiv der 68 ermittelten Publikationen mit Hinweisen auf Nebenwirkungen und/oder Interaktionen von Febuxostat waren sehr unterschiedlich.

Die vorliegende Auswertung basiert somit auf einem heterogenen Patientenkollektiv. Einerseits erschwert dies einen direkten Vergleich der Arbeiten miteinander, andererseits spiegelt dies die im klinischen Alltag anzutreffenden Bedingungen wider.

Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen

Die eingangs beschriebenen Faktoren tragen zur teilweise deutlichen Heterogenität der Ergebnisse der jeweiligen Publikationen im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit bei. So reicht in den Originalarbeiten der Anteil der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) unter Febuxostat-Therapie von 0,0% bis 91,0% und der Anteil von Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung von 0,0% bis 20,3% (siehe Tabelle 1). Als Ergebnis der Auswertung der vorliegenden Originalarbeiten lässt sich feststellen, dass bei der Therapie mit Febuxostat bei 20,1% der behandelten Patienten mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) und bei 1,2% mindestens eine schwere Nebenwirkung auftrat. (siehe 4.1.1.1.) Die 5 Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Febuxostat am häufigsten beschrieben wurden, waren in absteigender Reihenfolge: Muskuloskeletale Beschwerden (7,7% der betrachteten Patienten, die Febuxostat erhalten haben); Beschwerden der oberen Atemwege (5,4%); Leberwertveränderungen (4,7%); Diarrhoe (3,6%); Kopfschmerzen (2,8%). (siehe 4.1.1.3.)

In der Fachinformation für Allopurinol wird die Häufigkeit der unter Allopurinol zu erwartenden Nebenwirkungen primär als „selten“ ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$) bzw. „sehr selten“ ($< 0,01\%$, einschließlich Einzelfälle) angegeben. (Ratiopharm GmbH 2016) Dazu zählen Hautreaktionen, Blutbildveränderungen, Lymphadenopathie, Krampfanfälle, Leberfunktionsstörungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen und weitere Nebenwirkungen. (Ratiopharm GmbH 2016)

Die Arbeit von Castrejon et al. 2015b kommt zu dem Ergebnis, dass es zwischen dem Risikoprofil von Allopurinol und Febuxostat hinsichtlich des Auftretens von

Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede gibt. (Castrejon et al. 2015b) Die zugehörige Erratum-Publikation bezieht sich auf das Acknowledgement, nicht auf inhaltliche Aspekte. (Castrejon et al. 2015a) Bei Seth et al. 2014 konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Allopurinol im Vergleich zu Febuxostat bis zu 1,12-fach erhöht war. (Seth et al. 2014) Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen war unter Allopurinol 1,11-mal häufiger als unter Febuxostat. (Seth et al. 2014) In einer anderen Arbeit war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol nur 0,94-mal so groß. (Faruque et al. 2013) Auch bei einer Dosis von 80 bzw. 120 mg Febuxostat pro Tag ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen vergleichsweise niedriger (relatives Risiko: 0,90 bzw. 0,93) als bei der Therapie mit Allopurinol. (Li et al. 2016) Hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen zeigte sich in der Arbeit von Li et al. 2016 bei Febuxostat das geringste Risiko verglichen mit Allopurinol und anderen harnsäuresenkenden Medikamente. (Li et al. 2016)

Therapiedauer und Dosis

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist auch im Zusammenhang mit der jeweiligen Therapiedauer und der Dosis an Febuxostat zu sehen. Eine Zunahme des Auftretens von Ereignissen mit steigender Dauer der Therapie, welche zwischen 1 Tag und mehr als 1 Jahr betrug (siehe Anhang 1 und 2), konnte bei schweren Nebenwirkungen festgestellt werden (siehe 4.1.2.). Der Anteil der betroffenen Patienten stieg dabei von 0,6% (bis 1 Woche) auf 3,5% (mehr als 1 Jahr). (siehe 4.1.2.) Vergleichsweise niedrig war der Anteil von Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) bei einer Therapiedauer über 1 Jahr (26,9%). (siehe 4.1.2.) Für die Betrachtung dieses Therapiezeitraums konnten nur 3 zueinander sehr unterschiedliche Originalarbeiten mit relativ wenigen Patienten (917 Patienten) ausgewertet werden (siehe Tabelle 9). Die deutliche Heterogenität der Ergebnisse in diesem Zeitraum (siehe Tabelle 9) muss bei der Interpretation einschränkend berücksichtigt werden. Bei der Untersuchung der Dosisabhängigkeit kam es bis zu einer Dosis von 125 mg/Tag zu keinem wesentlichen Anstieg des Auftretens unerwünschter Ereignisse (siehe 4.1.3.). In einer ergänzenden Auswertung der Dosisgruppen kam es erst ab 121 mg Febuxostat pro Tag zu einem Anstieg des Anteils

an Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) auf 72% (siehe 4.1.3.). Bei Dosierungen bis 120 mg/Tag lag dieser Anteil bei maximal 41,8% (siehe 4.1.3.).

Nierenfunktion

Im Hinblick auf die Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Dialysepflichtigkeit ist auf Basis der vorliegenden Publikationen auch bei einer Dosis von 80 mg Febuxostat pro Tag eine Therapie ohne Zunahme des Auftretens von unerwünschten Ereignissen möglich (siehe 4.1.4.).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Allopurinol-Dosis reduziert werden. (Markel 2005) Dies kann allerdings zu einer Abschwächung der harnsäure-senkenden Wirkung führen, was eine Verfehlung des Therapieziels zur Folge haben kann. (Dalbeth und Stamp 2007) Außerdem erhöht eine Niereninsuffizienz das Risiko einer Hypersensitivitäts-Reaktion gegenüber Allopurinol. (Dalbeth und Stamp 2007)

Auf Basis der vorliegenden Publikationen sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf eine Therapie mit Allopurinol verzichtet werden und stattdessen Febuxostat zur Senkung der Harnsäure eingesetzt werden. Laut der aktuellen Fachinformation für Febuxostat ist „bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung [...] keine Dosisanpassung erforderlich“. (Berlin-Chemie AG 2017)

Leberfunktion

Aufgrund des primär hepatischen Metabolismus von Febuxostat hat eine Leberfunktionsstörung einen deutlicheren Einfluss auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (siehe 4.1.5.). Hier lag der Anteil von Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion, die mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) entwickelt haben, mit 75% dreimal so hoch wie in der Gruppe der Patienten mit normaler Leberfunktion (25%). (siehe 4.1.5.) Schwere Nebenwirkungen sind jedoch in keiner der Gruppen aufgetreten. (siehe 4.1.5.)

Auch bei der Therapie mit Allopurinol ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen bei einer gleichzeitig bestehenden Leberfunktionsstörung erhöht. (Ratiopharm GmbH 2016) Dies gilt hier speziell auch für „generalisierte[...]“

Überempfindlichkeitsreaktionen“ (Ratiopharm GmbH 2016) unter der Therapie mit Allopurinol.

Um der Entwicklung einer Hypersensitivitätsreaktion vorzubeugen, sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion einer Therapie mit Febuxostat der Vorzug gegenüber Allopurinol gewährt werden. Für die Gicht-Therapie beträgt „die empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung [...] 80 mg“. (Berlin-Chemie AG 2017) Dosis-Empfehlungen für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkungen werden in der aktuellen Fachinformation aufgrund unzureichender Datenlage nicht gegeben. (Berlin-Chemie AG 2017) Laut aktueller Fachinformation ist bei der Therapie des Tumor-Lyse-Syndroms bei Patienten mit einer maximal mittelschwer eingeschränkten Leberfunktion (Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung waren ausgeschlossen) „keine Dosisanpassung [von Febuxostat] aufgrund der Leberfunktion erforderlich“. (Berlin-Chemie AG 2017)

Diabetes mellitus Typ 2

Bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit Febuxostat auf Basis der herangezogenen Publikationen vergleichbar (siehe 4.1.6.).

In der hierfür betrachteten Arbeit von Becker et al. 2013 wurde bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 auch der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit Allopurinol untersucht. Auch hier kam es zu keinem vermehrten Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 (Becker et al. 2013).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 müssen daher weitere möglicherweise vorhandene Begleiterkrankungen und medikamentöse Therapien betrachtet werden, um jeweils eine Entscheidung für die geeignete harnsäuresenkende Therapie treffen zu können. Spezielle Therapiehinweise für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 finden sich in keiner der beiden aktuellen Fachinformationen. (Ratiopharm GmbH 2016; Berlin-Chemie AG 2017)

Altersabhängigkeit

Untersuchungen zur Altersabhängigkeit haben ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten über 65 Jahren gezeigt (siehe 4.1.7.). So war in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten der Anteil der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) mit 58,3% annähernd doppelt so groß wie in der Gruppe der Patienten unter 65 Jahren (29,2%). (siehe 4.1.7.) Bei Betrachtung der Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung war der Anteil in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten (6,3%) mehr als doppelt so groß wie in der jüngeren Gruppe (2,8%). (siehe 4.1.7)

Betrachtet man die Angaben in den herangezogenen Originalarbeiten, so finden sich bei Becker et al. 2011 zwei wesentliche Aspekte, die in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden müssen. In dieser Arbeit war die Zahl der Begleiterkrankungen in der Studienpopulation bei den unter 65-jährigen Patienten teilweise nur halb so groß wie in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten (siehe Anhang 1). (Becker et al. 2011) Außerdem nahm in der jüngeren Gruppe jeder Patient im Durchschnitt 3,8 Medikamente, in der älteren Gruppe waren es 7,1 Medikamente. (Becker et al. 2011) Auf detaillierte Angaben hinsichtlich Begleiterkrankungen und medikamentöser Therapie der Patienten der Studienpopulation wurde bei Khosravan et al. 2008b verzichtet.

Alter, Morbidität und Medikation

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse müssen die Faktoren Alter, Morbidität und Medikation gemeinsam betrachtet werden. Alter ist nicht mit Multimorbidität gleichzusetzen. Eine pauschale Empfehlung zur Dosisreduktion bei älteren Patienten wird daher auch nicht in der aktuellen Fachinformation von Febuxostat gegeben. (Berlin-Chemie AG 2017) Im Gegensatz dazu wird in der aktuellen Fachinformation von Allopurinol eine Behandlung älterer Patienten mit der „niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis“ empfohlen. (Ratiopharm GmbH 2016)

Das Alter der Patienten alleine erklärt auf Basis der ausgewerteten Publikation das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen bei älteren Patienten nicht. Daher muss bei allen Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und einer entsprechenden

medikamentösen Therapie auf ein verändertes Nebenwirkungsprofil bei der Therapie mit Febuxostat geachtet werden.

Besonders gilt dies auch für die Therapie mit Allopurinol. Hier sind diverse medikamentöse Interaktionen von Allopurinol bekannt. (Pea 2005) Auf Interaktionen muss besonders bei einer gemeinsamen Therapie von Allopurinol mit „Mercaptopurin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin, Aluminiumhydroxid, Theophyllin [oder] Warfarin“ geachtet werden. (Pea 2005)

Bei Patienten, die mit einem dieser Medikamente behandelt werden, sollte daher für eine harnsäuresenkende Therapie auf Allopurinol verzichtet werden und stattdessen Febuxostat bevorzugt werden.

Vorbekannte Allopurinol-Unverträglichkeit

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Allopurinol-Unverträglichkeit ist auf Basis der ausgewerteten Publikationen das Risiko für das Auftreten einer Hautreaktion unter der Therapie mit Febuxostat um den Faktor 3,6 erhöht (siehe 4.1.8.). In einer Publikation aus 2013 werden 901 Fälle einer Hypersensitivität gegenüber Allopurinol beschrieben (Ramasamy et al. 2013). Auch bei Betrachtung der Kasuistiken, in denen das Auftreten von Hautreaktionen unter der Therapie mit Febuxostat beschrieben wird (siehe 4.2.1.), bestätigt sich dieser Zusammenhang. Hier bestand bei 83,5% der Patienten eine vorbekannte Unverträglichkeit von Allopurinol (siehe 4.2.1.). Unter der Therapie mit Febuxostat kam es bei diesen Patienten zu Juckreiz und Erythemen (Abeles 2012) „granulomatöser Eruption“ (Laura et al. 2014) und „eruptionsartigen Maculae“ (Oda et al. 2016) bis hin zum DRESS-Syndrom (Chou et al. 2015; Paschou et al. 2016; Lien und Logan 2017). Auch bei dem in der Arbeit von Chohan 2011 berichteten Fall einer Patientin mit einer Hautreaktion („Hauterruption“, Chohan 2011, siehe Anhang 1) waren im Vorfeld bereits ähnliche Symptome unter der Therapie mit Allopurinol aufgetreten. (Chohan 2011) „Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen [...] ist Allopurinol [...] sofort abzusetzen. (Ratiopharm GmbH 2016)

Diese Ergebnisse bedeuten, dass Patienten mit einer Allopurinol-Unverträglichkeit Febuxostat vertragen können. Allerdings bedürfen sie besonderer ärztlicher Aufmerksamkeit, da ihr Unverträglichkeitsrisiko für Febuxostat höher ist als bei Patienten, die Allopurinol vertragen. Bereits im Jahr 2012 hat die Firma Berlin-Chemie in einem Rote-Hand-Brief auf die besondere Gefahr der Entwicklung einer

Hypersensitivitätsreaktion unter Febuxostat bei Patienten mit vorbekannter Hypersensitivitätsreaktion unter Allopurinol hingewiesen. (Berlin-Chemie AG 2012) Laut aktueller Fachinformation muss bei Patienten mit Symptomen einer Hypersensitivitätsreaktion die Therapie mit Febuxostat unmittelbar beendet werden. (Berlin-Chemie AG 2017)

DRESS-Syndrom

Unter den 6 Kasuistiken mit Hautreaktionen waren 3 Patienten, die ein DRESS-Syndrom unter der Therapie mit Febuxostat entwickelt haben (siehe 4.2.1.).

Unter der Therapie mit Allopurinol entwickeln bis zu 0,4% ein DRESS-Syndrom. (Markel 2005) Dabei stellt eine Niereninsuffizienz einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten einer Hypersensitivitäts-Reaktion gegenüber Allopurinol dar. (Dalbeth und Stamp 2007) Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss daher die Allopurinol-Dosis reduziert werden. (Markel 2005) Allerdings kann auch bei einer reduzierten Allopurinol-Dosis eine Hypersensitivitätsreaktion auftreten. (Dalbeth und Stamp 2007) Die Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie mit Allopurinol stellt einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten dieser Form der Allopurinol-Unverträglichkeit dar. (Chao und Terkeltaub 2009) Aufgrund der Gefahr der Entwicklung eines DRESS-Syndroms, bei dem es sich um ein potentiell tödliches Krankheitsbild handelt, sollte die Indikation zur Therapie mit Allopurinol daher sehr streng gestellt werden. (Markel 2005) In einem Schreiben aus dem Jahr 2013 weist das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte ausdrücklich auf die von Allopurinol ausgehende Gefahr der Entwicklung ernsthafter Hautreaktionen bis hin zum DRESS-Syndrom hin. (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 12.09.2013) Das Auftreten derartiger Symptome muss zu einem konsequenten Verzicht auf Allopurinol bei den betroffenen Patienten führen. (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 12.09.2013)

Speziell im Hinblick auf das DRESS-Syndrom sollte daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder vorbekannter Allopurinol-Unverträglichkeit nach den Ergebnissen der vorliegenden Publikationen einer Therapie mit Febuxostat der Vorzug gewährt werden.

Rhabdomyolyse

Hinweise darauf, dass Febuxostat die alleinige Ursache für das Auftreten einer gefürchteten Rhabdomyolyse sein könnte, finden sich nicht (siehe 4.2.2). Die Gefahr einer Rhabdomyolyse bei Gabe von Colchicin zusammen mit einem Statin ist bekannt. Dies ist in diversen Kasuistiken beschrieben, so in den Arbeiten von Hsu et al. 2002, Baker et al. 2004, Alayli et al. 2005, Atasoyu et al. 2005, Tufan et al. 2006 und Sarullo et al. 2010. Dabei ist in den beschriebenen Fällen eine Rhabdomyolyse unter der Therapie mit Colchicin gemeinsam mit Simvastatin (Hsu et al. 2002; Baker et al. 2004), Paravastatin (Alayli et al. 2005), Fluvastatin (Atasoyu et al. 2005; Sarullo et al. 2010) bzw. Atorvastatin (Tufan et al. 2006) aufgetreten. Eine gleichzeitig bestehende Einschränkung der Nierenfunktion erhöht zudem das Risiko einer Rhabdomyolyse unter einer solchen Kombinationstherapie. (Hsu et al. 2002; Baker et al. 2004; Alayli et al. 2005; Sarullo et al. 2010) Das Auftreten einer Rhabdomyolyse ist außerdem bei der Kombination von Colchicin mit Fibraten vorbeschrieben. (Leung et al. 2015) In der Arbeit von Kang et al. 2014 stellen die Autoren die Hypothese auf, dass die Kombination von Febuxostat, Colchicin und Rosuvastatin zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels eines oder mehrerer dieser Medikamente geführt haben könnte und damit die Rhabdomyolyse verursacht worden sein könnte. (Kang et al. 2014)

Im Hinblick auf die Patientensicherheit muss speziell dann auf Symptome dieser Nebenwirkung geachtet und der Patient darauf hingewiesen werden, wenn neben Febuxostat gleichzeitig eine Therapie mit einem Statin, Colchicin oder einem Fibrat erfolgt (siehe 4.2.2.). Auch ist in einer solchen Situation eine regelmäßige Kontrolle der Kreatin-Kinase zu empfehlen.

Agranulozytose

Bisher sind im Rahmen der Therapie mit Febuxostat zwei Fälle einer Agranulozytose beschrieben (siehe 4.2.4.). Dabei konnte ein kausaler Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat weder belegt noch ausgeschlossen werden (siehe 4.2.4.).

Im Rahmen der Therapie mit Allopurinol ist die Gefahr einer Knochenmarkssuppression mit einer möglichen Agranulozytose durch die medikamentöse Interaktion mit Azathioprin bekannt. (Pea 2005)

Dieser Aspekt wird auch im Abschnitt „Kombination mit Azathioprin“ (siehe unten) betrachtet.

Um beurteilen zu können, ob Febuxostat eine Agranulozytose verursachen kann, müssen weitere Studien abgewartet werden.

Glomerulonephritis

Von den Autoren als ursächlich im Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat stehend wurde das Auftreten einer ANCA-positiven Glomerulonephritis bei einem Patienten gesehen. (siehe 4.2.5.). Dies ist bisher der einzige, publizierte Fall einer Glomerulonephritis im Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zur Therapie mit Febuxostat blieb ungeklärt (siehe 4.2.5.). Daher müssen weitere Studien abgewartet werden, die den Zusammenhang zwischen der Therapie mit Febuxostat und einer Glomerulonephritis untersuchen.

Akute Lebererkrankung

Der publizierte Fall einer akuten Lebererkrankung mit Ikterus wurde von den Autoren im ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat gesehen (siehe 4.2.6.). Auch hier blieb der genaue pathophysiologische Zusammenhang zur Therapie mit Febuxostat ungeklärt. Von den Autoren wurden keine Aussagen über ursächliche und prädisponierende Faktoren getroffen (siehe 4.2.6.).

Für Allopurinol ist die Gefahr einer Leberschädigung bekannt. In einer Arbeit berichteten Singer und Wallace 1986 von 72 Patienten, die eine Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Allopurinol entwickelt haben. (Singer und Wallace 1986) Dabei konnte bei 37 Patienten (51,3%) eine akute Leberzellschädigung diagnostiziert werden. (Singer und Wallace 1986)

Leberwertveränderungen sind auch eine bekannte Nebenwirkung der Therapie mit Febuxostat (siehe 4.1.1.3.). Diese Nebenwirkung war auch der am häufigsten berichtete Grund für eine vorzeitige Beendigung der Teilnahme an einer Studie (siehe 4.1.1.3.). Daher sollte bei entsprechenden Symptomen oder Laborwertveränderungen während der Therapie mit Febuxostat an die Gefahr einer akuten Lebererkrankung gedacht werden und eine engmaschige Therapiekontrolle erfolgen. In der

Fachinformation wird hierzu empfohlen, „vor Beginn der Febuxostatbehandlung und im weiteren Verlauf je nach klinischem Befund einen Leberfunktionstest durchzuführen“. (Berlin-Chemie AG 2017)

Kombination mit NSAR

Bei der Therapie des akuten Gichtanfalls kommen häufig Nicht-Steroidale Antirheumatische Medikamente (NSAR) zum Einsatz. Diese können auf Basis der vorliegenden Publikationen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils parallel zu einer bereits bestehenden Therapie mit Febuxostat verordnet werden, soweit im Einzelfall keine Kontraindikationen für die Therapie mit NSAR vorliegen (siehe 4.1.9.).

Diese Kombination stellt damit im Hinblick auf Nebenwirkungen eine Alternative zur Kombination von Allopurinol mit NSAR dar. Auch die aktuelle Fachinformation weist darauf hin, dass bei der Therapie mit Febuxostat „die Anwendung von [...] NSAR [...] nicht in Zusammenhang mit einer klinisch signifikanten Zunahme von unerwünschten Ereignissen“ steht. (Berlin-Chemie AG 2017)

Kombination mit Thiaziden

Die Kombination von Febuxostat mit Hydrochlorothiazid war hinsichtlich der Nebenwirkungen der alleinigen Therapie mit Febuxostat nicht unterlegen (siehe 4.1.9.). Eine Kombination beider Medikamente ist auf Basis der ausgewerteten Publikationen ohne Dosisanpassung möglich (siehe 4.1.9.).

Bei einer Therapie mit Allopurinol erhöht eine gleichzeitige Therapie mit einem Thiazid die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion. (Chao und Terkeltaub 2009)

Auf Basis der ausgewerteten Publikationen sollte daher bei Patienten, die mit einem Thiazid behandelt werden, eine harnsäuresenkende Therapie mit Febuxostat erfolgen. „Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid ist für Febuxostat keine Dosisanpassung erforderlich.“ (Berlin-Chemie AG 2017)

Kombination mit Urikosurikum

Eine gemeinsame Therapie mit Febuxostat und Arhalofenat führte bei einem verhältnismäßig hohen Anteil von Patienten (72%) zum Auftreten mindestens einer

Nebenwirkung (siehe 4.1.9.). Bei der Therapie mit Febuxostat und Lesinurad kam es auf Basis der ausgewerteten Publikation bei 21 Patienten zu insgesamt 27 Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten (siehe 4.1.9.). Dies zeigt, dass die Kombination von Febuxostat mit einem der beiden betrachteten Urikosurika hinsichtlich der Nebenwirkungen keinen Vorteil verglichen mit einer alleinigen Febuxostat-Therapie bringt.

Die Frage nach Nebenwirkungen bei der gemeinsamen Gabe von Lesinurad und Allopurinol ist Gegenstand aktueller Forschung. (siehe Perez-Ruiz et al. 2016; Bardin et al. 2016a)

Für eine abschließende Beurteilung der Therapie mit Febuxostat in Kombination mit Lesinurad oder Arhalofenat müssen die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Kombination mit Azathioprin

Hinsichtlich einer möglichen Interaktion zwischen Febuxostat und Azathioprin wurden bisher zwei Fälle einer Panzytopenie bzw. Eosinophilie publiziert (siehe 4.2.3.).

Im Rahmen der Therapie mit Allopurinol ist die Interaktion mit Azathioprin eine bekannte Komplikation. (Stamp und Jordan 2011) Dabei kann es zu schweren Nebenwirkungen kommen. (Gearry et al. 2010) Bei Kombination mit Azathioprin muss die Allopurinol-Dosis auf 25% der ansonsten üblichen Dosis gesenkt werden. (Ratiopharm GmbH 2016)

Vor diesem Hintergrund sollte auch bei der Therapie mit Febuxostat beim Auftreten entsprechender Symptome (siehe 4.2.3.) an diese Komplikation bzw. Interaktion gedacht und ggf. unverzüglich gehandelt werden.

Auf Basis der ausgewerteten Publikationen erscheint es geboten, eine Kombination von Allopurinol und Azathioprin zu vermeiden. Eine harnsäuresenkende Therapie sollte daher bei Patienten, die zusätzlich Azathioprin benötigen, bevorzugt mit Febuxostat und nur unter engmaschiger Kontrolle der Laborparameter erfolgen. (Berlin-Chemie AG 2017) Generell wird die gemeinsame Therapie mit Febuxostat und Azathioprin jedoch nicht empfohlen. (Berlin-Chemie AG 2017)

Übersicht

In Tabelle 20 und Tabelle 21 werden die wesentlichen Erkenntnisse hinsichtlich Nebenwirkungen und Interaktionen, die sich durch die Auswertung der vorliegenden Publikationen ergeben haben, zusammengefasst. Dabei erfolgt ein Vergleich von Febuxostat mit Allopurinol. Die Inhalte der Febuxostat-Spalte ergeben sich aus den in Anhang 1 bis 3 zu findenden und im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Originalarbeiten, sekundären Analysen und Kasuistiken. Die Inhalte der Allopurinol-Spalte ergeben sich aus den im Rahmen der Diskussion der vorliegenden Arbeit betrachteten Publikationen.

TABELLE 20 VERGLEICH VON FEBUXOSTAT UND ALLOPURINOL IM HINBLICK AUF UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

	Febuxostat	Allopurinol
<i>Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen</i>	Mindestens eine Nebenwirkung: 20,1%; mindestens eine schwere Nebenwirkung: 1,2%	Nebenwirkungen: 1,12-mal häufiger als unter Febuxostat; schwere Nebenwirkungen: 1,11-mal häufiger
<i>Patienten mit Nierenfunktionsstörung</i>	Bis 80 mg/Tag keine Zunahme unerwünschter Ereignisse	Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich; erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Allopurinol
<i>Patienten mit Leberfunktionsstörung</i>	Keine schweren Nebenwirkungen	Erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Allopurinol
<i>Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</i>	Kein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen	Kein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen
<i>Ältere Patienten (>65 Jahre)</i>	Keine Dosisanpassung nötig	Behandlung mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis
<i>Vorbekannte Allopurinol-unverträglichkeit</i>	Auftreten von Hautreaktionen um den Faktor 3,6 erhöht; erhöhtes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion	Kontraindikation
<i>DRESS-Syndrom</i>	3 beschriebene Fälle; vorbekannte Allopurinol-Unverträglichkeit als Risikofaktor	0,4% der behandelten Patienten; Niereninsuffizienz als wesentlicher Risikofaktor

<i>Rhabdomyolyse</i>	Ursache nicht geklärt; in Kombination mit Colchicin, Statin oder Fibrat beschrieben	--
<i>Agranulozytose</i>	Kein kausaler Zusammenhang bestätigt	Zusammenhang bekannt
<i>Glomerulonephritis</i>	Pathophysiologischer Zusammenhang nicht geklärt	--
<i>Akute Lebererkrankung</i>	Pathophysiologischer Zusammenhang nicht geklärt; Leberwertveränderungen bekannt	Bekannte Komplikation

TABELLE 21 VERGLEICH VON FEBUXOSTAT UND ALLOPURINOL IM HINBLICK AUF UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE BEI GABE ZUSAMMEN MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN

	Febuxostat	Allopurinol
<i>Patienten mit Begleitmedikation</i>	Verändertes Nebenwirkungsprofil; cave: Azathioprin	Zahlreiche Interaktionen bekannt
<i>Kombination mit NSAR</i>	Unbedenklich (falls keine Kontraindikationen gegen NSAR vorliegen)	Unbedenklich (falls keine Kontraindikationen gegen NSAR vorliegen)
<i>Kombination mit Thiazid (Hydrochlorothiazid)</i>	Keine Dosisanpassung nötig	Gefahr der Hypersensitivitätsreaktion
<i>Kombination mit Urikosurikum</i>	Keine schweren Nebenwirkungen	Gegenstand aktueller Forschung
<i>Kombination mit Azathioprin</i>	2 publizierte Fälle; nur unter engmaschiger Kontrolle	Bekannte Komplikation mit schweren Nebenwirkungen; Dosisreduktion von Allopurinol auf 25%;

6. Limitationen

Diverse Aspekte erschwerten die Auswertung der betrachteten Publikationen im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen war.

So war der Informationsgehalt der untersuchten Publikationen hinsichtlich der Fragestellung sehr heterogen (siehe Anhang 1 und 2). Daher konnten nicht alle der in diese Arbeit einbezogenen Publikationen auch in die spezifischen Auswertungen (siehe 4.1.2. bis 4.1.9) einbezogen werden.

Bei einigen Arbeiten wurden alle Ereignisse aufgelistet, die während der Therapie mit Febuxostat aufgetreten sind, ohne eine Abgrenzung zu solchen vorzunehmen, die im Zusammenhang zur Therapie mit Febuxostat stehen (siehe Schumacher et al. 2008; Schumacher et al. 2009; Grabowski et al. 2010). Dieser Umstand kann dazu führen, dass in die Auswertung dieser Arbeit Ereignisse einbezogen wurden, die nicht im kausalen Zusammenhang mit der Therapie mit Febuxostat stehen. Somit kann es zu einer Überschätzung des tatsächlichen Auftretens von unerwünschten Ereignissen durch die Therapie mit Febuxostat gekommen sein.

Bei Becker et al. 2011 handelt es sich um eine sekundäre Auswertung der Arbeit von Becker et al. 2010 mit identischer Studienpopulation. Die Ausführungen bei Becker et al. 2011 beschränken sich hinsichtlich der Nebenwirkungen unter Febuxostat-Therapie verglichen mit der Originalarbeit von Becker et al. 2010 auf das Auftreten schweren Nebenwirkungen, was bei der Interpretation der Ergebnisse der Arbeit von Becker et al. 2011 berücksichtigt werden muss. Da diese Einschränkung jedoch für beide Altersgruppen vorgenommen wurde, ist dennoch ein Vergleich dieser beiden Gruppen im Rahmen der unter 4.1.7. vorgenommenen Auswertung möglich.

Bei Chohan et al. 2012 wurde die Anzahl der Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendeten, nicht für das mit Febuxostat behandelte Patientenkollektiv angegeben, sondern lediglich für die vollständige Studienpopulation inklusive der mit Placebo und Allopurinol behandelten Teilnehmer. Daher konnte bei dieser Auswertung die Zahl der Patienten, bei denen die Febuxostat-Therapie vorzeitig abgebrochen wurde, nicht ermittelt und damit auch nicht berücksichtigt werden.

Bei Becker et al. 2013 wird bei den Angaben über die Zahl der Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben, nicht hinsichtlich der Gründe für den

Abbruch unterschieden. Daher kann im Rahmen dieser Übersichtsarbeit keine Aussage über eine vorzeitige Beendigung der Teilnahme auf Grund von Nebenwirkungen in der Arbeit von Becker et al. 2013 getroffen werden.

Bei Sofue et al. 2014 werden keine Angaben bezüglich der täglich verabreichten Dosis von Febuxostat gemacht, was die Aussagekraft der Studie hinsichtlich der Nebenwirkungen einschränkt.

Es wurde gezielt nach Publikationen gesucht, die über Nebenwirkungen in möglichem Zusammenhang mit einer Therapie mit Febuxostat berichteten. Die Prozentangaben können sich damit nur auf die in diesen Publikationen berichteten Patientenzahlen beziehen. Sie beziehen sich nicht auf die Zahl der insgesamt mit Febuxostat behandelten Patienten.

7. Zusammenfassung

Anzeichen für einen positiven Einfluss von Febuxostat auf die Aktivität der Xanthinoxidase in den Gefäßwänden und die Gefäßelastizität lassen eine Zunahme der Bedeutung dieses Medikaments erwarten. Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Überblick auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft über die unter der Therapie mit Febuxostat auftretenden Nebenwirkungen und Interaktionen.

Dazu wurden die Daten aus 48 Originalarbeiten mit 12323 Patienten (siehe Anhang 1), 6 sekundären Analysen (siehe Anhang 2) sowie 14 Kasuistiken mit 15 Patienten (siehe Anhang 3) im Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet.

Unter den Patienten der Originalarbeiten ist bei 20,1% mindestens eine Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) und bei 1,2% mindestens eine schwere Nebenwirkung aufgetreten. Bei den betrachteten sekundären Analysen lagen diese Anteile bei 39,7% und 3,8%. Im Vergleich dazu liegt bei Allopurinol die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkung bis zu 1,12-mal höher als bei der Therapie mit Febuxostat. Erhöhte Leberwerte waren der häufigste Grund für einen Abbruch der Febuxostat-Einnahme.

Unter den aufgetretenen Nebenwirkungen bei Febuxostat hatten muskuloskeletale Beschwerden, Beschwerden des oberen Respirationstraktes, Leberwertveränderungen, Diarrhoe sowie Kopfschmerzen den größten Anteil.

Mit steigender Therapiedauer nimmt der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung auf bis zu 3,5% (Therapiedauer über 1 Jahr) zu. Eine stetige Zunahme des Auftretens mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) mit zunehmender Dauer der Therapie konnte nicht gezeigt werden.

Bis zu einer Dosis von 125 mg Febuxostat pro Tag lag der Anteil der Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung (ohne schwere Nebenwirkungen) bei 43,5%. Verglichen mit Allopurinol beträgt bei einer Dosis von 80 bzw. 120 mg Febuxostat pro Tag das relative Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen unter Febuxostat 0,9 bzw. 0,93.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es bis zu einer Dosis von 80 mg Febuxostat pro Tag zu keinem Anstieg unerwünschter Ereignisse. Für die Therapie mit Allopurinol muss die tägliche Dosis reduziert werden. Dennoch besteht auch nach Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für

Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol. Daher sollte eine harnsäuresenkende Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bevorzugt mit Febuxostat erfolgen.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind unter der Therapie mit Febuxostat keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten. Bei einer Therapie dieser Patienten mit Allopurinol muss allerdings die erhöhte Gefahr von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol beachtet werden. Daher sollte auch bei diesen Patienten Febuxostat bevorzugt eingesetzt werden.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 hat weder bei der Therapie mit Febuxostat noch bei Allopurinol negative Auswirkungen auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Im Hinblick auf ältere Patienten wird für die Therapie mit Allopurinol die Behandlung mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis empfohlen. Für die Therapie älterer Patienten mit Febuxostat ist keine pauschale Dosisanpassung gefordert und nötig. Eine bei älteren Patienten oftmals gleichzeitig bestehende eingeschränkte Nierenfunktion spricht dafür, Febuxostat bevorzugt einzusetzen.

Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Unverträglichkeit gegenüber Allopurinol aufgetreten ist, dürfen dieses Medikament nicht mehr erhalten. Eine vorbekannte Allopurinol-Unverträglichkeit erhöht bei der Therapie mit Febuxostat das Risiko von Hautreaktionen um den Faktor 3,6 sowie das Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion unter Febuxostat. Von 6 Patienten mit Hautreaktionen bei der Therapie mit Febuxostat waren bei 5 Patienten ähnliche Symptome bereits unter Allopurinol-Therapie aufgetreten. Eine spezielle Form der Hautreaktion stellt das DRESS-Syndrom dar. Bei Febuxostat sind bisher nur 3 Fälle eines DRESS-Syndroms beschrieben. Bei der Therapie mit Allopurinol stellt es eine gefürchtete Komplikation dar und tritt dort mit einer Häufigkeit von bis zu 0,4% auf. Eine gleichzeitig bestehende Niereninsuffizienz erhöht das Risiko unter Allopurinol weiter.

Das Auftreten einer Rhabdomyolyse unter der Therapie mit Febuxostat wird im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Colchicin zusammen mit einem Statin bzw. einem Fibrat gesehen. Daher muss bei dieser medikamentösen Konstellation auf Frühsymptome der Rhabdomyolyse geachtet werden.

Die Therapie von Febuxostat zusammen mit Azathioprin muss unter engmaschiger Kontrolle erfolgen, da die Gefahr einer Agranulozytose besteht. In der Kombination

von Allopurinol mit Azathioprin ist die Agranulozytose eine bekannte Komplikation. Daher muss bei Kombination mit Azathioprin die Allopurinol-Dosis auf 25% reduziert und die Therapie engmaschig kontrolliert werden.

Bei der Therapie mit Febuxostat sind Leberwertveränderungen eine bekannte Nebenwirkung, sodass beschriebene Fälle einer akuten Lebererkrankung im Zusammenhang mit Febuxostat gesehen werden. Auch bei Allopurinol stellen akute Lebererkrankungen eine bekannte Komplikation dar.

Für Allopurinol sind zahlreiche medikamentöse Interaktionen bekannt und beschrieben. Für Febuxostat hat sich im Rahmen dieser Arbeit ein verändertes Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit Begleitmedikationen gezeigt. Vorsicht ist bei der Kombination von Febuxostat mit Azathioprin geboten.

Eine Kombination von Allopurinol bzw. Febuxostat mit NSAR ist im Hinblick auf Nebenwirkungen unbedenklich, soweit im Einzelfall keine Kontraindikationen gegen NSAR vorliegen. In Kombination mit Hydrochlorothiazid ist bei Febuxostat anders als bei Allopurinol keine Dosisanpassung nötig. Ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse konnte hier nicht gezeigt werden. Daher ist eine Kombination von Febuxostat mit einem NSAR bzw. einem Thiazid auf Basis der ausgewerteten Publikationen als unbedenklich anzusehen. Bei Allopurinol ist in der Kombination mit Hydrochlorothiazid die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion erhöht.

Bei Kombination mit einem Urikosurikum sind bei Febuxostat keine schweren Nebenwirkungen beschrieben. Im Hinblick auf Nebenwirkungen bringt die Kombination von Febuxostat und einem Urikosurikum insgesamt keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit Febuxostat. Die Kombination von Allopurinol mit Urikosurika ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

8. Literatur

Abeles AM (2012) Febuxostat hypersensitivity. *The Journal of rheumatology* 39:659. doi:10.3899/jrheum.111161.

Akimoto T, Morishita Y, Ito C, Iimura O, Tsunematsu S, Watanabe Y, Kusano E, Nagata D (2014) Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease. *Drug target insights* 8:39–43. doi:10.4137/DTI.S16524.

Alayli G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB (2005) Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *The Annals of pharmacotherapy* 39:1358–1361. doi:10.1345/aph.1E593.

Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E (2005) Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *The Annals of pharmacotherapy* 39:1368–1369. doi:10.1345/aph.1E653.

Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA (2004) Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine. *Muscle & nerve* 30:799–802. doi:10.1002/mus.20135.

Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, Storgard C, Baumgartner S, So A (2016a) Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the rheumatic diseases*. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209213.

Bardin T, Chales G, Pascart T, Flipo R-M, Korng Ea H, Roujeau J-C, Delayen A, Clerson P (2016b) Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 83:314–317. doi:10.1016/j.jbspin.2015.07.011.

Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, MacDonald P, Joseph-Ridge N (2004) Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 23:1111–1116. doi:10.1081/NCN-200027372.

Becker MA, Schumacher HR, JR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N (2005a) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England journal of medicine* 353:2450–2461. doi:10.1056/NEJMoa050373.

Becker MA, Schumacher HR, JR, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, Vernillet L, Joseph-Ridge N (2005b) 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 and rheumatism* 52:916–923. doi:10.1002/art.20935.

Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C (2009) Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *The Journal of rheumatology* 36:1273–1282. doi:10.3899/jrheum.080814.

Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy* 12:R63. doi:10.1186/ar2978.

Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L (2011) Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 30:1011–1017. doi:10.1080/15257770.2011.603715.

Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL (2013) Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes, obesity & metabolism* 15:1049–1055. doi:10.1111/dom.12135.

Berlin-Chemie AG (2012) Wichtige Informationen zum Zusammenhang des Risikos für schwere Hypersensitivitätsreaktionen, darunter auch Stevens-Johnson-Syndrom und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock mit Adenuric® (Febuxostat). <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120521.pdf>. Zugegriffen: 17.3.17.

Berlin-Chemie AG (2017) Fachinformation Adenuric. <http://www.fachinfo.de/pdf/012335>. Zugegriffen: 18. März 2017.

Bohm M, Vuppalanchi R, Chalasani N (2016) Febuxostat-induced acute liver injury. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 63:1047–1049. doi:10.1002/hep.28403.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (12.09.2013) Allopurinol und erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/textanpassung/TA-allopurinol.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
Zugegriffen: 05. März 2017.

Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO3, Quyyumi AA, Panza JA (1997) Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 30:57–63.

Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Perez-Ruiz F, Carmona L (2015a) Erratum to: Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international* 35:1139. doi:10.1007/s00296-015-3264-7.

Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Perez-Ruiz F, Carmona L (2015b) Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international* 35:1127–1137. doi:10.1007/s00296-014-3189-6.

Chahine G, Saleh K, Ghorra C, Khoury N, Khalife N, Fayad F (2016) Febuxostat-associated eosinophilic polymyositis in marginal zone lymphoma. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. doi:10.1016/j.jbspin.2016.10.008.

Chao J, Terkeltaub R (2009) A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 11:135–140. doi:10.1007/s11926-009-0019-z.

Chohan S (2011) Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *The Journal of rheumatology* 38:1957–1959. doi:10.3899/jrheum.110092.

Chohan S, Becker MA, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL (2012) Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis care & research* 64:256–261. doi:10.1002/acr.20680.

Chou H-Y, Chen C-B, Cheng C-Y, Chen Y-A, Ng CY, Kuo K-L, Chen W-L, Chen C-H (2015) Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 40:689–692. doi:10.1111/jcpt.12322.

Dalbeth N, Stamp L (2007) Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Seminars in dialysis* 20:391–395. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00270.x.

Dore M, Frenette AJ, Mansour A-M, Troyanov Y, Begin J (2014) Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *The Annals of pharmacotherapy* 48:648–651. doi:10.1177/1060028014521389.

Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, Tjosvold L, Homik J, Tonelli M (2013) A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Seminars in arthritis and rheumatism* 43:367–375. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.05.004.

Fleischmann R, Kerr B, Yeh L-T, Suster M, Shen Z, Polvent E, Hingorani V, Quart B, Manhard K, Miner JN, Baumgartner S (2014) Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford, England)* 53:2167–2174. doi:10.1093/rheumatology/ket487.

Gearry RB, Day AS, Barclay ML, Leong RWL, Sparrow MP (2010) Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:653–655. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06254.x.

Ghosh D, McGann PM, Furlong TJ, Day RO (2015) Febuxostat-associated rhabdomyolysis in chronic renal failure. *The Medical journal of Australia* 203:107–108.

Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L (2013) Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8:1960–1967. doi:10.2215/CJN.01760213.

Grabowski B, Khosravan R, Wu J-T, Vernillet L, Lademacher C (2010) Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *British journal of clinical pharmacology* 70:57–64. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03667.x.

Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, Mulford DJ (2011) Metabolism and excretion of ¹⁴C febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *Journal of clinical pharmacology* 51:189–201. doi:10.1177/0091270010365549.

Hira D, Chisaki Y, Noda S, Araki H, Uzu T, Maegawa H, Yano Y, Morita S-Y, Terada T (2015) Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology* 96:90–98. doi:10.1159/000434633.

Hiramitsu S, Ishiguro Y, Matsuyama H, Yamada K, Kato K, Noba M, Uemura A, Matsubara Y, Yoshida S, Kani A, Tokuda M, Kato H, Hasegawa K, Uchiyama T, Matsubara S, Mori K, Kimura H, Shino K, Kato Y, Ishii J (2014) Febuxostat (Feburic tablet) in the management of hyperuricemia in a general practice cohort of Japanese patients with a high prevalence of cardiovascular problems. *Clinical and experimental hypertension* (New York, N.Y. : 1993) 36:433–440. doi:10.3109/10641963.2013.846358.

Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T, Kubo J, Tsuchimoto M, Komoriya K, Ohno I, Hosoya T (2004) PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 23:1117–1118. doi:10.1081/NCN-200027377.

Hosoya T, Ohno I (2011) A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan: pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S27-34. doi:10.1097/RHU.0b013e31821d36f2.

Hsu W-C, Chen W-H, Chang M-T, Chiu H-C (2002) Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clinical neuropharmacology* 25:266–268.

Huang X, Du H, Gu J, Zhao D, Jiang L, Li X, Zuo X, Liu Y, Li Z, Li X, Zhu P, Li J, Zhang Z, Huang A, Zhang Y, Bao C (2014) An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *International journal of rheumatic diseases* 17:679–686. doi:10.1111/1756-185X.12266.

Ito H, Antoku S, Abe M, Omoto T, Shinozaki M, Nishio S, Mifune M, Togane M, Nakata M, Yamashita T (2016) Comparison of the renoprotective effect of febuxostat for the treatment of hyperuricemia between patients with and without type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 55:3247–3256. doi:10.2169/internalmedicine.55.6791.

Izzedine H, Boulanger H, Gueutin V, Rouvier P, Deray G (2012) ANCA-positive pauci-immune glomerulonephritis and febuxostat treatment. *Clinical kidney journal* 5:486. doi:10.1093/ckj/sfs092.

Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA (2012) The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients \geq 65 years of age. *BMC geriatrics* 12:11. doi:10.1186/1471-2318-12-11.

Kaczmarek S, Doares W, Winfrey S, Al-Geizawi S, Farney A, Rogers J, Stratta R (2011) Gout and transplantation: new treatment option - same old drug interaction. *Transplantation* 92:e13-4. doi:10.1097/TP.0b013e3182247b45.

Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y (2011a) An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S44-9. doi:10.1097/RHU.0b013e31821d352f.

Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y (2011b) An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S13-8. doi:10.1097/RHU.0b013e31821d36cc.

Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y (2011c) Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia

including gout. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S50-6. doi:10.1097/RHU.0b013e31822541d0.

Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y (2011d) Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in japan: late phase 2 clinical study. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S35-43. doi:10.1097/RHU.0b013e31821d351d.

Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y (2011e) Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:S19-26. doi:10.1097/RHU.0b013e31821d36de.

Kang Y, Kim MJ, Jang HN, Bae EJ, Yun S, Cho HS, Chang S-H, Park DJ (2014) Rhabdomyolysis associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in a patient with chronic kidney disease. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 39:328–330. doi:10.1111/jcpt.12144.

Khosravan R, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Vernillet L (2006a) Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *Journal of clinical pharmacology* 46:855–866. doi:10.1177/0091270006289848.

Khosravan R, Grabowski BA, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Vernillet L (2006b) Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clinical pharmacokinetics* 45:821–841. doi:10.2165/00003088-200645080-00005.

Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Vernillet L (2006c) The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Journal of clinical pharmacology* 46:88–102. doi:10.1177/0091270005282634.

Khosravan R, Grabowski B, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Vernillet L (2008a) Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy

subjects. *British journal of clinical pharmacology* 65:355–363. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03016.x.

Khosravan R, Kukulka MJ, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Vernillet L (2008b) The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Journal of clinical pharmacology* 48:1014–1024. doi:10.1177/0091270008322035.

Kobayashi S, Ogura M, Hosoya T (2013) Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 38:258–261. doi:10.1111/jcpt.12057.

Laura A, Luca P, Luisa PA (2014) Interstitial granulomatous drug reaction due to febuxostat. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 80:182–184. doi:10.4103/0378-6323.129420.

Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB (2015) Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45:341–350. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.

Li S, Yang H, Guo Y, Wei F, Yang X, Li D, Li M, Xu W, Li W, Sun L, Gao Y, Wang Y (2016) Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific reports* 6:33082. doi:10.1038/srep33082.

Lien Y-HH, Logan JL (2017) Cross-reactions between allopurinol and febuxostat. *The American journal of medicine* 130:e67-e68. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.042.

Lim D-H, Oh JS, Ahn SM, Hong S, Kim Y-G, Lee C-K, Choi SW, Yoo B (2016) Febuxostat in hyperuricemic patients with advanced CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 68:819–821. doi:10.1053/j.ajkd.2016.07.001.

Maie K, Yokoyama Y, Kurita N, Minohara H, Yanagimoto S, Hasegawa Y, Homma M, Chiba S (2014) Hypouricemic effect and safety of febuxostat used for prevention of tumor lysis syndrome. *SpringerPlus* 3:501. doi:10.1186/2193-1801-3-501.

Markel A (2005) Allopurinol-induced DRESS syndrome. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 7:656–660.

Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu J-T, Joseph-Ridge N, Mulford DJ (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *American journal of therapeutics* 12:22–34.

Mizuno T, Hayashi T, Hikosaka S, Shimabukuro Y, Murase M, Takahashi K, Hayashi H, Yuzawa Y, Nagamatsu T, Yamada S (2014) Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clinical interventions in aging* 9:1489–1493. doi:10.2147/CIA.S70855.

Naik H, Wu J-T, Palmer R, McLean L (2012) The effects of febuxostat on the pharmacokinetic parameters of rosiglitazone, a CYP2C8 substrate. *British journal of clinical pharmacology* 74:327–335. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04182.x.

Oda T, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, Nishio D, Nakamura M (2016) Fixed drug eruption-like macules caused by febuxostat. *European journal of dermatology: EJD* 26:412–413. doi:10.1684/ejd.2016.2796.

Paschou E, Gavriilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N (2016) Febuxostat hypersensitivity: another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? *European annals of allergy and clinical immunology* 48:251–255.

Pea F (2005) Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions. *Contributions to nephrology* 147:35–46. doi:10.1159/000082540.

Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C (2016) Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Annals of the rheumatic diseases* 75:1074–1080. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207919.

Quilis N, Andres M, Gil S, Ranieri L, Vela P, Pascual E (2016) Febuxostat for patients with gout and severe chronic kidney disease: which is the appropriate dosage? Comment on the article by Saag et al. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68:2563–2564. doi:10.1002/art.39769.

Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, Smith MWH, Wang N, Roberts DM, Graham GG, Williams KM, Day RO (2013) Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug safety* 36:953–980. doi:10.1007/s40264-013-0084-0.

Ratiopharm GmbH (2016) Fachinformation zu "Allopurinol-ratiopharm 100/300 mg Tabletten". <http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=70732&g=-1&r=1894%2C1894&token=38cd525615b9b72e43152a6306fbb025793a5c41>.

Zugegriffen: 5.3.17.

Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L (2016) Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 68:2035–2043. doi:10.1002/art.39654.

Sarullo FM, Americo L, Di Franco A, Di Pasquale P (2010) Rhabdomyolysis induced by co-administration of fluvastatin and colchicine. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* 74:147–149. doi:10.4081/monaldi.2010.264.

Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C (2009) Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* (Oxford, England) 48:188–194. doi:10.1093/rheumatology/ken457.

Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N (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 and rheumatism* 59:1540–1548. doi:10.1002/art.24209.

Seth R, Kydd ASR, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ (2014) Allopurinol for chronic gout. *The Cochrane database of systematic reviews*:CD006077. doi:10.1002/14651858.CD006077.pub3.

Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K (2014) Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* 37:919–925. doi:10.1038/hr.2014.107.

Singer JZ, Wallace SL (1986) The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis and rheumatism* 29:82–87.

Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey R (2015) Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and

asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 66:945–950. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.017.

Sofue T, Inui M, Hara T, Nishijima Y, Moriwaki K, Hayashida Y, Ueda N, Nishiyama A, Kakehi Y, Kohno M (2014) Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug design, development and therapy* 8:245–253. doi:10.2147/DDDT.S56597.

Spiekermann S (2003) Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease; relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 107:1383–1389. doi:10.1161/01.CIR.0000056762.69302.46.

Stamp LK, Jordan S (2011) The challenges of gout management in the elderly. *Drugs & aging* 28:591–603. doi:10.2165/11592750-000000000-00000.

Steinberg AS, Vince BD, Choi Y-J, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF (2016) The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *The Journal of rheumatology*. doi:10.3899/jrheum.161062.

Tausche A-K, Jansen TL, Schroder H-E, Bornstein SR, Aringer M, Muller-Ladner U (2009) Gout - current diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 106:549–555. doi:10.3238/arztebl.2009.0549.

Tausche A-K, Christoph M, Forkmann M, Richter U, Kopprasch S, Bielitz C, Aringer M, Wunderlich C (2014a) As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatology international* 34:101–109. doi:10.1007/s00296-013-2857-2.

Tausche A-K, Reuss-Borst M, Koch U (2014b) Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice - a multicentre, open-label, prospective observational study. *International journal of rheumatology* 2014:123105. doi:10.1155/2014/123105.

Tojimbara T, Nakajima I, Yashima J, Fuchinoue S, Teraoka S (2014) Efficacy and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings* 46:511–513. doi:10.1016/j.transproceed.2013.09.045.

Tsai M, Wu J-T, Gunawardhana L, Naik H (2012) The effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on the pharmacokinetics of theophylline. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 50:331–337.

Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A (2006) Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *The Annals of pharmacotherapy* 40:1466–1469. doi:10.1345/aph.1H064.

Wang YS, Ng SP, Kuo LH, Chien SY (2014) The effectiveness and safety of febuxostat; an experience in medical center in Taiwan. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 17:A776. doi:10.1016/j.jval.2014.08.349.

Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL (2012) African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC musculoskeletal disorders* 13:15. doi:10.1186/1471-2474-13-15.

Whelton A, MacDonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L (2011) Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 17:7–13. doi:10.1097/RHU.0b013e318204aab4.

White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson JA, Parks DA, Tarpey MM, Freeman BA (1996) Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:8745–8749.

Xu S, Liu X, Ming J, Chen S, Wang Y, Liu X, Liu H, Peng Y, Wang J, Lin J, Ji H, Liu B, Lu Y, Liu P, Zhang Y, Ji Q (2015) A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *International journal of rheumatic diseases* 18:669–678. doi:10.1111/1756-185X.12648.

Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, Ishimura E, Ooyama H, Kakuta H, Moriwaki Y, Higami K, Ohtawara A, Hosoya T, Nishikawa H, Taniguchi A, Ueda T, Yamauchi T, Fujimori S, Mineo I, Yamanaka H (2015) Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Modern rheumatology* 25:779–783. doi:10.3109/14397595.2015.1016257.

Yu K-H, Lai J-H, Hsu P-N, Chen D-Y, Chen C-J, Lin H-Y (2016) Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scandinavian journal of rheumatology* 45:304–311. doi:10.3109/03009742.2015.1099729.

Zhang M, DI X, Xu L, Xu J, Yang Y, Jiang N, Song L, Xu X (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Experimental and therapeutic medicine* 7:393–396. doi:10.3892/etm.2013.1414.

9. Anhang

In Anhang 1 bis 3 sind die Ergebnisse der Auswertung der Originalarbeiten (Anhang 1), sekundären Analysen (Anhang 2) und Kasuistiken (Anhang 3) zu finden.

Die Darstellung erfolgte in Tabellenform. Für jede Publikation ist eine Tabelle aufgeführt. Die Auflistung erfolgte in chronologischer Reihenfolge nach dem Jahr der Publikation, beginnend mit dem ältesten. Innerhalb eines Jahres erfolgte die Auflistung in alphabetisch aufsteigender Reihenfolge.

Die Formulierungen sind aus den Publikationen in der Originalsprache (Englisch) zur Vermeidung übersetzungsbedingter Abwandlungen übernommen. Bei Text in kursiver Schrift handelt es sich um Anmerkungen und Erläuterungen des Verfassers der vorliegenden Arbeit.

Erläuterung der Zeilen der Tabellen des Anhangs:

- Zeile 1: Angaben zu Quelle (Autoren und Jahr der Publikation), Studientyp (Original, secondary analysis, case report); retrospektiv oder prospektiv
- Zeile 2: Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit Febuxostat erhalten haben
- Zeile 3: Alter und Geschlechter-Zusammensetzung der Studienpopulation
- Zeile 4: Angaben hinsichtlich des Bestehens einer Hyperurikämie und/oder Gicht bei den Patienten der Studienpopulation
- Zeile 5: Angaben zur Nierenfunktion der Patienten der Studienpopulation
- Zeile 6: Angaben zu Begleiterkrankungen und weiteren gesundheitlichen Aspekten der Patienten der Studienpopulation
- Zeile 7: Studienfokus der Publikation
- Zeile 8: Angaben zur medikamentösen Therapie der Patienten in der Studie
- Zeile 9: verabreichte Dosis an Febuxostat (mg/Tag); Dauer der Verabreichung
- Zeile 10: beschriebene Ereignisse im Rahmen der Studie:
- Nebenwirkungen (adverse events; AE(s))
 - Schwere Nebenwirkungen (severe adverse events; sAE(s))
 - Vorzeitiges Abbrechen der Teilnahme an der Studie (premature discontinuation)
 - Während der Studie verstorbene Patienten (death)
- Zeile 11: Ergebnis der Publikation im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit

9.1. Anhang 1

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Becker et al. 2004; Original; prospective; part 1						
Number of patients treated with febuxostat	12	12	12	12	20	12	
Population age and sex	19 to 54 years; m/f						
Hyperuricemia and/or gout	healthy adults						
Renal function	normal renal function						
Further diseases	none						
Focus of study	evaluate safety, pharmacological properties and urate-lowering efficiency of febuxostat; placebo controlled						
Medication	febuxostat						
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10; 13 days	20; 13 days	30; 13 days	40; 13 days	50; 13 days	60; 13 days	
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 4 subjects; headache: 4 subjects; nausea: 1 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 3 subjects; headache: 3 subjects; nausea: 0 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 2 subjects; headache: 2 subjects; nausea: 1 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 4 subjects; headache: 2 subjects; nausea: 2 subject; vasodilatation (flushing): 2 subjects; dizziness: 3 subjects	>=1 treatment-related AE: 8 subjects; headache: 3 subjects; nausea: 3 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 3 subjects; headache: 3 subjects; nausea: 1 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	
Result	AEs (occurring in at least 10 subjects): 38.9% (60/154); headache, nausea, flushing or vasodilatation and dizziness were the most common adverse events; 9/154 (5.8%) subjects withdrawn due to adverse events (fever, myalgia, confusion, asthenia, abdominal pain, tachycardia); no sAEs; no deaths; febuxostat is safe and well tolerated in healthy subjects						

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Becker et al. 2004; Original; prospective; part 2						
Number of patients treated with febuxostat	12	12	12	12	12	12	
Population age and sex	19 to 54 years; m/f						
Hyperuricemia and/or gout	healthy adults						
Renal function	normal renal function						
Further diseases	none						
Focus of study	evaluate safety, pharmacological properties and urate-lowering efficiency of febuxostat; placebo controlled						
Medication	febuxostat						
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	70; 13 days	90; 13 days	120; 13 days	160; 13 days	180; 13 days	240; 13 days	
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 3 subjects; headache: 2 subjects; nausea: 0 subject; vasodilatation (flushing): 0 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 2 subjects; headache: 2 subjects; nausea: 1 subject; vasodilatation (flushing): 1 subjects; dizziness: 1 subjects	>=1 treatment-related AE: 8 subjects; headache: 5 subjects; nausea: 2 subject; vasodilatation (flushing): 1 subjects; dizziness: 1 subjects	>=1 treatment-related AE: 9 subjects; headache: 7 subjects; nausea: 2 subject; vasodilatation (flushing): 5 subjects; dizziness: 5 subjects	>=1 treatment-related AE: 6 subjects; headache: 6 subjects; nausea: 5 subject; vasodilatation (flushing): 2 subjects; dizziness: 0 subjects	>=1 treatment-related AE: 8 subjects; headache: 0 subjects; nausea: 4 subject; vasodilatation (flushing): 4 subjects; dizziness: 0 subjects	
Result	AEs (occurring in at least 10 subjects): 38.9% (60/154); headache, nausea, flushing or vasodilatation and dizziness were the most common adverse events; 9/154 (5.8%) subjects withdrawn due to adverse events (fever, myalgia, confusion, asthenia, abdominal pain, tachycardia); no sAEs; no deaths; febuxostat is safe and well tolerated in healthy subjects						

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Hoshide et al. 2004; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	15
Population age and sex	13m/2f
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	normal renal function: 5 subjects (Ccr \geq 80 ml/min); mild renal impairment: 5 subjects (Ccr \geq 50 and <80 ml/min); moderate renal impairment: 5 subjects (Ccr \geq 30 and <50 ml/min)
Further diseases	ND
Focus of study	pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a single dose of febuxostat in subjects with mild and moderate renal impairment
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	20; 1 day
Observed symptoms / adverse effects	5 AEs: gastric ulcer, constipation, headache, nausea, upper respiratory tract infection; all AEs were mild in severity with only nausea "possibly related" to the study drug
Result	febuxostat was well tolerated and there were no safety concerns in subjects with mild or moderate renal impairment

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Becker et al. 2005a; Original (FACT); prospective	
Number of patients treated with febuxostat	256	251
Population age and sex	51.8+/-11.7 years; 95 % male	52.0+/-12.1 years; 97 % male
Hyperuricemia and/or gout	gout, hyperuricemia	
Renal function	mild to moderate renal impairment: 90 patients (35%)	mild to moderate renal impairment: 98 patients (39%)
Further diseases	urolithiasis: 49 patients (19%); hypertension: 106 patients (41%); hyperlipidemia: 90 patients (35%); hypercholesterolemia: 19 patients (7%); cardiovascular disease: 23 patients (9%); obesity: 166 patients (65%); use of low dose aspirin: 41 patients (16%)	urolithiasis: 34 patients (14%); hypertension: 113 patients (45%); hyperlipidemia: 79 patients (31%); hypercholesterolemia: 25 patients (10%); cardiovascular disease: 28 patients (11%); obesity: 152 patients (61%); use of low dose aspirin: 51 patients (20%)
Focus of study	safety and efficiency of febuxostat and allopurinol treatment in patients with hyperuricemia and gout	
Medication	febuxostat; colchicine (0.6mg/d) or naproxen (500mg/d) for the first 8 weeks of treatment	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 54 weeks	120; 54 weeks
Observed symptoms / adverse effects	AEs: 63 patients (25%); liver function test abnormalities (treatment-related): 9 patients (4%), diarrhea (treatment-related): 8 patients (3%), headaches (treatment-related): 3 patients (1%), joint-related signs and symptoms (treatment-related): 2 patients (<1%), musculoskeletal and connective-tissue signs and symptoms (treatment-related): 5 patients (2%), gastrointestinal atonic and hypomotility disorders: 5 patients (2%), nausea and vomiting symptoms: 5 patients (2%), neurologic signs and symptoms: 5 patients (2%), asthenic conditions: 4 patients (2%), gastrointestinal signs and symptoms: 5 patients (2%), erythema: 1 patient (<1%), peripheral edema: 4 patients (2%); sAEs: 11 patients (4%); 6.25% (16/256) study discontinuation due to AEs (mainly abnormal liver-function test results); 2 subjects died (unrelated to study drug)	AEs: 60 patients (24%); liver function test abnormalities (treatment-related): 13 patients (5%), diarrhea (treatment-related): 7 patients (3%), headaches (treatment-related): 4 patients (2%), joint-related signs and symptoms (treatment-related): 6 patients (2%), musculoskeletal and connective-tissue signs and symptoms (treatment-related): 3 patients (1%), gastrointestinal atonic and hypomotility disorders: 2 patients (<1%), nausea and vomiting symptoms: 3 patients (1%), neurologic signs and symptoms: 3 patients (1%), asthenic conditions: 2 patients (<1%), gastrointestinal signs and symptoms: 1 patient (<1%), erythema: 1 patient (<1%), peripheral edema: 1 patient (<1%); sAEs: 21 (8%); 9.1% (23/251) study discontinuation due to AEs (mainly abnormal liver-function test results); 2 subjects died (unrelated to study drug)
Result	most AEs were mild to moderate in severity; similar in all treatment groups; no dose adjustment required in mild-to-moderate renal impairment	

Citation; type of article; retro- or prospective	Becker et al. 2005b; Original; prospective		
Number of patients treated with febuxostat	37	40	38
Population age and sex	52.2+/-14.0 years; 89% male	55.2+/-13.1 years; 95% male	56.2+/-10.8 years; 87% male
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia, gout		
Renal function	normal renal function		
Further diseases	hypertension: 15 patients (41%); hyperlipidemia: 16 patients (43%); obesity: 5 patients (14%); cardiovascular disease: 7 patients (19%); hypercholesterolemia: 6 patients (16%); diabetes: 6 patients (16%)	hypertension: 20 patients (50%); hyperlipidemia: 20 patients (50%); obesity: 16 patients (40%); cardiovascular disease: 8 patients (20%); hypercholesterolemia: 8 patients (20%); diabetes: 8 patients (20%)	hypertension: 20 patients (53%); hyperlipidemia: 18 patients (47%); obesity: 11 patients (29%); cardiovascular disease: 9 patients (24%); hypercholesterolemia: 7 patients (18%); diabetes: 4 patients (11%)
Focus of study	safety and efficiency of febuxostat treatment in patients with hyperuricemia and gout; placebo controlled		
Medication	febuxostat together with colchicine (0.6 mg/day, during washout and the first two weeks of febuxostat treatment)		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 28 days	80; 28 days	120; 28 days
Observed symptoms / adverse effects	treatment-related AEs: abdominal pain: 1 patient (3%); diarrhea: 0 patients; abnormal liver function tests: 2 patients (5%); 1 premature discontinuation (3%) due to AE	treatment-related AEs: abdominal pain: 1 patient (3%); diarrhea: 4 patients (10%); abnormal liver function tests: 1 patient (3%); 1 patient with sAE (2.5%): pneumonia (unlikely related to febuxostat) and Guillain-Barré syndrome (possibly related to febuxostat); 2 premature discontinuations (5%) due to AEs	treatment-related AEs: abdominal pain: 1 patient (3%); diarrhea: 3 patients (8%); abnormal liver function tests: 1 patient (3%); 2 sAEs (5.2%): 1 subject with back pain, 1 subject with suicide attempt; both probably not related to drug administration; 2 premature discontinuations (5%) due to AE
Result	febuxostat therapy was safe and well tolerated; no significant differences between study groups		

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Mayer et al. 2005; Original; prospective			
Number of patients treated with febuxostat	11	6	7	8
Population age and sex	52.6+/-12.4 years; 8m/3f	51.2+/-14.0 years; 2m/4f	54.3+/-12.5 years; 3m/4f	57.3+/-11.2 years; 5m/2f
Hyperuricemia and/or gout	none			
Renal function	normal renal function (CLcr 112+/-17.1 ml/min)	mild renal impairment (CLcr 64.2+/-11.7 ml/min)	moderate renal impairment (CLcr 41.7+/-6.46 ml/min)	severe renal impairment (CLcr 18.8+/-4.87 ml/min)
Further diseases	3 subjects with a history of hypertension, diabetes and chronic renal failure; 1 subject with history of renal calculi; general in good health; no unstable concurrent disease	2 subjects with history of hypertension; 1 subject with history of arteriosclerosis; 1 subject with history of renal calculi; general in good health; no unstable concurrent disease	7 subjects with history of hypertension; 3 subjects with history of diabetes; general in good health; no unstable concurrent disease	7 subjects with hypertension; 2 subjects with lithium toxicity; 3 subjects with concurrent diabetes; 1 subjects with concurrent hepatitis c; general in good health; no unstable concurrent disease
Focus of study	Assessment of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat in subjects with renal impairment			
Medication	febuxostat			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 7 days			
Observed symptoms / adverse effects	treatment-related AEs: headache: 3 subjects (27%); flush: 2 subjects (18%); no sAEs; no premature discontinuations	treatment-related AEs: flush: 1 subject (17%); no sAEs; no premature discontinuations	treatment-related AEs: flush: 1 subject (14%); diarrhea: 1 subject (14%); no sAEs; no premature discontinuations	treatment-related AEs: diarrhea: 2 subjects (25%); no sAEs; no premature discontinuations
Result	incidences of AEs were comparable among renal function groups			

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Khosravan et al. 2006c; Original; prospective		
Number of patients treated with febuxostat	12	8	8
Population age and sex	50.2+/-5.7 years; 6m/5f	52.9+/-5.2 years; 4m/4f	50.4+/-5.4 years; 5m/3f
Hyperuricemia and/or gout	healthy		
Renal function	normal renal function		
Further diseases	normal hepatic function	mild hepatic impairment	moderate hepatic impairment
Focus of study	effect of mild and moderate hepatic impairment on the safety of febuxostat		
Medication	febuxostat		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 7 days		
Observed symptoms / adverse effects	treatment-related AEs: 25% (3/12 subjects); headache: 1 subject (8%); no sAEs; one subject excluded due to suspected non-compliance	treatment-related AEs: 63% (5/8 subjects); abdominal pain: 2 subjects (25%); headache: 2 subjects (25%); no sAEs	treatment-related AEs: 75% (6/8 subjects); diarrhea: 2 subjects (25%); urinary frequency: 2 subjects (25%); no sAEs
Result	febuxostat was safe and well tolerated; no dose adjustment necessary for subjects with mild and moderate renal impairment		

Citation; type of article; retro- or prospective	Khosravan et al. 2006b; Original; prospective; part 1					
Number of patients treated with febuxostat	10	10	10	10	18	10
Population age and sex	27.5+/-6.2 years; 8m/2f	30.0+/-7.2 years; 5m/4f	34.7+/-9.4 years; 5m/4f	39.4+/-10.2 years; 5m/3f	34.2+/-11.7 years; 9m/9f	32.3+/-11.5 years; 5m/5f
Hyperuricemia and/or gout	none					
Renal function	normal renal function					
Further diseases	healthy					
Focus of study	safety of febuxostat in a dose escalation study in healthy subjects, placebo controlled					
Medication	Febuxostat					
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10; 14 days	20; 14 days	30; 14 days	40; 14 days	50; 14 days	70; 14 days
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 4 subjects (40%); headache: 4 subjects (40%); nausea: 1 subject (10%)	>=1 treatment-related AE: 3 subjects (30%); headache: 3 subjects (30%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 1 subject (10%)	>=1 treatment-related AE: 2 subjects (20%); headache: 2 subjects (20%); nausea: 1 subject (10%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 1 subject (10%)	>=1 treatment-related AE: 4 subjects (40%); headache: 2 subjects (20%); nausea: 2 subjects (20%); flush: 2 subjects (20%); dizziness: 3 subjects (30%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 2 subjects (20%)	>=1 treatment-related AE: 8 subjects (44.4%); headache: 3 subjects (16.67%); nausea: 3 subjects (16.67%)	>=1 treatment-related AE: 3 subjects (30%); headache: 2 subjects (20%)
Result	majority of adverse events were mild and moderate in intensity; most common adverse event: headache; incidence of flushing was higher at the 160, 180 and 240mg dose levels compared with lower dose levels; premature discontinuation due to fever, myalgia, peripheral vascular disorder, dyspnoea, confusion, asthenia, abdominal pain, abnormal ECG and tachycardia					

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Khosravan et al. 2006b; Original; prospective; part 2				
Number of patients treated with febuxostat	10	10	10	10	10
Population age and sex	31.4+/-8.8 years; 5m/5f	35.1+/-12.0 years; 5m/4f	32.6+/-11.1 years; 4m/6f	30.1+/-8.1 years; 5m/2f	26.5+/-8.2 years; 4m/4f
Hyperuricemia and/or gout	none				
Renal function	normal renal function				
Further diseases	healthy				
Focus of study	safety of febuxostat in a dose escalation study in healthy subjects, placebo controlled				
Medication	febuxostat				
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	90; 14 days	120; 14 days	160; 14 days	180; 14 days	240; 14 days
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 2 subjects (20%); headache: 2 subjects (20%); nausea: 1 subject (10%); flush: 1 subject (10%); dizziness: 1 subject (10%)	>=1 treatment-related AE: 8 subjects (80%); headache: 5 subjects (50%); nausea: 2 subjects (20%); flush: 1 subject (10%); dizziness: 1 subject (10%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 1 subject (10%)	>=1 treatment-related AE: 9 subjects (90%); headache: 7 subjects (70%); nausea: 2 subjects (20%); flush: 5 subjects (50%); dizziness: 5 subjects (50%)	>=1 treatment-related AE: 6 subjects (60%); headache: 5 subjects (50%); nausea: 2 subjects (20%); flush: 2 subjects (20%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 3 subjects (30%)	>=1 treatment-related AE: 8 subjects (80%); nausea: 4 subjects (40%); flush: 4 subjects (40%); premature discontinuation (due to adverse event(s)): 2 subjects (20%)
Result	majority of adverse events were mild and moderate in intensity; most common adverse event: headache; incidence of flushing was higher at the 160, 180 and 240mg dose levels compared with lower dose levels; premature discontinuation due to fever, myalgia, peripheral vascular disorder, dyspnoea, confusion, asthenia, abdominal pain, abnormal ECG and tachycardia				

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Khosravan et al. 2006a; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	27	26
Population age and sex	36.3+/-8.7 years; 13m/13f; based on 26 subjects who completed	38.0+/-9.4 years; 11m/13f; based on 24 subjects who completed
Hyperuricemia and/or gout	healthy	
Renal function	normal renal function	
Further diseases	healthy	
Focus of study	pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs	
Medication	febuxostat, indomethacin (50mg twice daily) and both together (subjects assigned randomly to regimen sequences)	febuxostat, naproxen (500mg twice daily) and both together (subjects assigned randomly to regimen sequences)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 19 days medical treatment (study duration);	80; 35 days medical treatment (study duration);
Observed symptoms / adverse effects	<p>FEBUXOSTAT (26 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 2 subjects (8%); FEBUXOSTAT + INDOMETACIN (27 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 6 subjects (22%); AEs: headache: 4 subjects, dyspepsia: 2 subjects; INDOMETACIN (26 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 7 subjects (27%); no sAEs; 1 premature discontinuation (contact dermatitis after five days of dosing with febuxostat and indomethacin; unlikely related to study drug)</p>	<p>FEBUXOSTAT (25 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 7 subjects (28%); constipation: 1 subject (4%); diarrhea: 2 subjects (8%); nausea: 2 subjects (8%); dizziness: 3 subjects (12%); FEBUXOSTAT + NAPROXEN (26 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 9 subjects (35%); constipation: 3 subjects (12%); dyspepsia: 2 subjects (8%); nausea: 1 subject (4%); dizziness: 1 subject (4%); NAPROXEN (27 subjects): ≥ 1 treatment-related AE: 7 subjects (26%); constipation: 4 subjects (15%); diarrhea: 2 subjects (7%); dyspepsia: 1 subject (4%); no sAEs; 3 premature discontinuations (angioedema (possibly related to naproxen), abnormal liver function tests (probably related to naproxen), increased cough (unlikely related to study drug)); naproxen caused an increase in plasma exposure to febuxostat</p>
Result	Co-administration did not raise any clinically significant safety concerns; febuxostat may be administered with indomethacin or naproxen with no dose adjustments for febuxostat, indomethacin or naproxen	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Khosravan et al. 2008a; Original; prospective; part 1			
Number of patients treated with febuxostat	24		24	
Population age and sex	39.9+/-10.0 years; 11m/12f; <i>based on 23 subjects who completed</i>		38.8+/-10.8 years; 14m/9f; <i>based on 23 subjects who completed</i>	
Hyperuricemia and/or gout	none			
Renal function	normal renal function			
Further diseases	healthy			
Focus of study	effect on food and antacids on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects			
Medication	febuxostat, nonfasting conditions	febuxostat, fasting conditions	febuxostat, nonfasting conditions	febuxostat, fasting conditions
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 1 day		80; 6 days	
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 1 subject (4%); headache: 1 subject (4%); no sAEs	>=1 treatment-related AE: 4 subjects (17%); headache: 3 subjects (13%); nausea: 2 subjects (8%); no sAEs	>=1 treatment-related AE: 8 subjects (35%); headache: 2 subjects (9%); nausea: 1 subject (4%); somnolence: 3 subjects (13%); abdominal pain: 1 subject (4%); myalgia: 2 subjects (9%)	>=1 treatment-related AE: 12 subjects (50%); nausea: 2 subjects (8%); somnolence: 3 subjects (13%); abdominal pain: 2 subjects (8%); diarrhoea: 2 subjects (8%); arthralgia: 2 subjects (8%)
Result	higher incidence of treatment related adverse events under fasting conditions; 1 subject in each food effect group discontinued prematurely; 2 sAEs in the 80 mg-group (one subject with severe abdominal cramps and somnolence; one subjects with severe nausea)			

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Khosravan et al. 2008a; Original; prospective; part 2			
Number of patients treated with febuxostat	20		24	
Population age and sex	36.5+/-10.9 years; 8m/11f; <i>based on 19 subjects who completed</i>		36.0+/-9.3 years; 10m/14f; <i>based on 24 subjects who completed</i>	
Hyperuricemia and/or gout	none			
Renal function	normal renal function			
Further diseases	healthy			
Focus of study	effect on food and antacids on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects			
Medication	febuxostat, nonfasting conditions	febuxostat, fasting conditions	febuxostat + antacid	febuxostat alone
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	120; 1 day		80; 1 day	
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 1 subject (5%); headache 5%; no sAEs	no treatment-related AEs; no sAEs	no treatment-related AEs; no sAEs	no treatment-related AEs; no sAEs
Result	higher incidence of treatment related adverse events under fasting conditions; 1 subject in each food effect group discontinued prematurely; 2 sAEs in the 80 mg-group (one subject with severe abdominal cramps and somnolence; one subjects with severe nausea)			

Citation; type of article; retro- or prospective	Khosravan et al. 2008b; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	24	24
Population age and sex	<65 years (31.8+/-6.9 years); 12m/12f	>65 years (69.9+/-3.6 years); 12m/12f
Hyperuricemia and/or gout	healthy	
Renal function	CLcr: 115.0+/-22.8 ml/min	CLcr: 76.3+/- 17.2 ml/min
Further diseases	CLcr: 97.8+/-26.6 ml/min (male), 93.5+/-29.6 ml/min (female)	
Focus of study	effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 7 days	
Observed symptoms / adverse effects	treatment-related AEs: 58% (>65 years) vs. 29 % (<65 years), 63% (female subjects) vs. 25% (male subjects), most frequently: headache and constipation; no sAEs; no prematurely discontinuation	
Result	safety of febuxostat does not appear to be substantially affected by age or gender in healthy subjects; no need for dose adjustment based on gender and age alone	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Schumacher et al. 2008; Original (APEX); prospective; part 1
Number of patients treated with febuxostat	267
Population age and sex	51+/-12 years; 251m/16f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout
Renal function	mild to moderate renal impairment (serum creatinine level >1.5 to <=2.0 mg/dl): 9 subjects (3%)
Further diseases	hypercholesterolemia: 12 subjects (5%); hyperlipidemia: 90 subjects (34%); hypertension: 124 subjects (46%); cardiovascular disease: 38 subjects (14%)
Focus of study	urate-lowering and clinical efficiency and safety of febuxostat, allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout, including those with impaired renal function
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) (colchicine or naproxen for the first 8 weeks of the study)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 28 weeks
Observed symptoms / adverse effects	any AE: 181 subjects (68%); upper respiratory tract infections: 39 subjects (15%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 23 subjects (9%); diarrhea: 16 subjects (6%); joint-related signs and symptoms: 17 subjects (6%); headaches: 14 subjects (5%); abnormal findings on liver function tests: 17 subjects (6%); influenza viral infections: 11 subjects (4%); nausea and vomiting symptoms: 12 subjects (4%); non-site-specific injuries: 11 subjects (4%); hypertension: 13 subjects (5%); gastrointestinal and abdominal pains: 6 subjects (2%); neurologic signs and symptoms (dizziness): 5 subjects (2%); muscle-related signs and symptoms: 3 subjects (1%); sAEs: 11 subjects (4%); cardiovascular events: 5 subjects (2%); AEs leading to withdrawal: 21 subjects (8%); abnormal findings on liver function tests: 5 subjects (2%); diarrhea: 2 subjects (<1%); sAEs leading to withdrawal: 3 subjects (1%); cardiovascular disorders: 1 subject (<1%); miscellaneous: 2 subjects (<1%)
Result	AEs occurred with similar frequency across treatment groups and were mild to moderate in severity

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Schumacher et al. 2008; Original (APEX); prospective; part 2
Number of patients treated with febuxostat	269
Population age and sex	51+/-12 years; 256m/13f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout
Renal function	mild to moderate renal impairment: 11 subjects (4%)
Further diseases	hypercholesterolemia: 17 subjects (6%); hyperlipidemia: 90 subjects (33%); hypertension: 124 subjects (46%); cardiovascular disease: 37 subjects (14%)
Focus of study	urate-lowering and clinical efficiency and safety of febuxostat, allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout, including those with impaired renal function
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) (colchicine or naproxen for the first 8 weeks of the study)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 28 weeks
Observed symptoms / adverse effects	any AE: 181 subjects (68%); upper respiratory tract infections: 39 subjects (15%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 23 subjects (9%); diarrhea: 16 subjects (6%); joint-related signs and symptoms: 17 subjects (6%); headaches: 14 subjects (5%); abnormal findings on liver function tests: 17 subjects (6%); influenza viral infections: 11 subjects (4%); nausea and vomiting symptoms: 12 subjects (4%); non-site-specific injuries: 11 subjects (4%); hypertension: 13 subjects (5%); gastrointestinal and abdominal pains: 6 subjects (2%); neurologic signs and symptoms (dizziness): 5 subjects (2%); muscle-related signs and symptoms: 3 subjects (1%); sAEs: 11 subjects (4%); cardiovascular events: 5 subjects (2%); AEs leading to withdrawal: 21 subjects (8%); abnormal findings on liver function tests: 5 subjects (2%); diarrhea: 2 subjects (<1%); sAEs leading to withdrawal: 3 subjects (1%); cardiovascular disorders: 1 subject (<1%); miscellaneous: 2 subjects (<1%)
Result	AEs occurred with similar frequency across treatment groups and were mild to moderate in severity

Citation; type of article; retro- / or prospective	Schumacher et al. 2008; Original (APEX); prospective; part 3
Number of patients treated with febuxostat	134
Population age and sex	54+/-13 years; 126m/8f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout
Renal function	mild to moderate renal impairment: 5 subjects (4%)
Further diseases	hypercholesterolemia: 8 subjects (6%); hyperlipidemia: 49 subjects (37%); hypertension: 70 subjects (52%); cardiovascular disease: 24 subjects (18%)
Focus of study	urate-lowering and clinical efficiency and safety of febuxostat, allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout, including those with impaired renal function
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) (colchicine or naproxen for the first 8 weeks of the study)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	240; 28 weeks
Observed symptoms / adverse effects	any AE: 98 subjects (73%); upper respiratory tract infections: 27 subjects (20%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 14 subjects (10%); diarrhea: 18 subjects (3%); joint-related signs and symptoms: 7 subjects (5%); headaches: 12 subjects (9%); abnormal findings on liver function tests: 6 subjects (4%); influenza viral infections: 7 subjects (5%); nausea and vomiting symptoms: 8 subjects (6%); non-site-specific injuries: 9 subjects (7%); hypertension: 6 subjects (4%); gastrointestinal and abdominal pains: 8 subjects (6%); neurologic signs and symptoms (dizziness): 9 subjects (7%); muscle-related signs and symptoms: 2 subjects (1%); sAEs: 5 subjects (4%); cardiovascular events: 1 subject (<1%); AEs leading to withdrawal: 13 subjects (10%); diarrhea: 4 subjects (3%); sAEs leading to withdrawal: 0 subjects (0%)
Result	AEs occurred with similar frequency across treatment groups and were mild to moderate in severity

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Schumacher et al. 2009; Original (FOCUS); prospective
Number of patients treated with febuxostat	116
Population age and sex	53.3+/-12.7 years; 105m/11f
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	impaired renal function (CLcr ≤ 80 ml/min): 68 subjects (59%)
Further diseases	hypertension: 60 subjects (52%); hyperlipidemia: 53 subjects (46%); cardiovascular disease: 27 subjects (23%)
Focus of study	urate-lowering and clinical efficiency and safety of long-term febuxostat therapy in subjects with gout
Medication	febuxostat + colchicine (1.2mg/d, for the first four weeks)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40, 80 or 120; 5 years
Observed symptoms / adverse effects	<p>≥ 1 AEs: 106 subjects (91%); upper respiratory tract infections: 61 subjects (53%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 42 subjects (36%); joint-related signs and symptoms: 33 subjects (28%); diarrhoea: 24 subjects (21%); influenza: 20 subjects (17%); limb injuries: 20 subjects (17%); headache: 18 subjects (16%); paresthesias and dysesthesias: 16 subjects (14%); lower respiratory tract and lung infections: 15 subjects (13%); liver function analyses: 15 subjects (13%); vascular hypertensive disorders: 15 subjects (13%); gastrointestinal and abdominal pains: 14 subjects (12%); rashes, eruptions and exanthems: 14 subjects (12%); skin injuries: 13 subjects (11%); osteoarthropathies: 13 subjects (11%); oedema: 12 subjects (10%); pain and discomfort: 12 subjects (10%); non-site-specific injuries: 12 subjects (10%); tendon disorders: 12 subjects (10%); sAEs: 21 subjects (18%), considered unrelated to study drugs; premature discontinuation: 13 subjects (11.2%) due to AEs: abnormal liver function tests (3 subjects) and increased serum creatinine (1 subject) considered related to the study drug treatment)</p>
Result	majority of AEs was mild to moderate in severity; 13 subjects premature discontinued due to AEs

Citation; type of article; retro- / or prospective	Becker et al. 2010; Original (CONFIRMS STUDY); prospective	
Number of patients treated with febuxostat	757	756
Population age and sex	21 to 85 years (52.5+/-11.68 mean); 722m/35f	21 to 85 years (53.0+/-11.79 mean); 710m/46f
Hyperuricemia and/or gout	gout, hyperuricemia	
Renal function	renal impairment: 278 patients (36.7%) normal (eCrCl \geq 90 ml/min); 349 patients (46.1%) mild (eCrCl 60 to 89 ml/min); 130 patients (17.2%) moderate (eCrCl 30 to 59 ml/min)	renal impairment: 253 patients (33.5%) normal; 367 patients (48.5%) mild; 136 patients (18.0%) moderate
Further diseases	cardiovascular disease (including hypertension): 421 patients, 55.6%; diabetes: 89 patients, 11.8%; hypercholesterolemia: 52 patients, 6.9%; hyperlipidemia: 299 patients, 39.5%; use of low-dose aspirin (\leq 325 mg daily): 133 patients, 17.6%	cardiovascular disease (including hypertension): 440 patients, 58.2%; diabetes: 113 patients, 14.9%; hypercholesterolemia: 53 patients, 7.0%; hyperlipidemia: 308 patients, 40.7%; use of low-dose aspirin (\leq 325 mg daily): 133 patients, 17.6%
Focus of study	safety and efficiency of febuxostat treatment in patients with hyperuricemia and gout (CONFIRMS trial)	
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) + lansoprazole (15mg/d); further home medications	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	\geq 1AE: 429 patients (56.7%), upper respiratory tract infections (71 patients, 9.4%), liver function abnormalities (63 patients, 8.3%), rash (44 patients, 5.8%), diarrhea (45 patients, 5.9%), musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms (43 patients, 5.7%); \geq 1sAE: 19 patients, 2.5%; study discontinuation (49 due to AEs; 15 patients with liver function abnormalities); 1 patient died (anaphylactic reaction; not related to study drugs)	\geq 1AE: 410 patients (54.2%), upper respiratory tract infections (53 patients, 7.0%), liver function abnormalities (52 patients, 6.9%), rash (42 patients, 5.6%), diarrhea (47 patients, 6.2%), musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms (38 patients, 5.0%); \geq 1sAE: 28 patients, 3.7%; study discontinuation (61 due to AEs; 7 patients with liver function abnormalities); 1 patient died (brain edema and obstructive pulmonary disease; not related to study drugs)
Result	rates of AEs in subjects with mild or moderate renal impairment were similar to those in the overall study population; safety of the doses studied was comparable	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Grabowski et al. 2010; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	36	
Population age and sex	33 years (mean age); 20m/16f	
Hyperuricemia and/or gout	none	
Renal function	normal renal function	
Further diseases	healthy	
Focus of study	concomitant administration of febuxostat and hydrochlorothiazide; effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat: single dose of febuxostat alone and febuxostat together with hydrochlorothiazide (50mg/d), separated by 7 days	
Medication	single dose of febuxostat alone	febuxostat together with hydrochlorothiazide (50mg/d)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 1 day	80; 1 day
Observed symptoms / adverse effects	34 patients treated in this regimen; ≥ 1 AE: 14 patients (41%); vision blurred: 0 patients; dyspepsia and eructation: 1 patient (3%); abdominal pain: 2 patients (6%); nausea and vomiting: 2 patients (6%); upper respiratory tract infections: 2 patients (6%); sunburn: 1 patient (3%); abnormal liver function tests: 1 patient (3%); myalgia: 0 patients; muscle cramp: 1 patient (3%); somnolence: 2 patients (6%); headache: 4 patients (12%); dizziness: 2 patients (6%); menstruation with increased bleeding: 0 patients; vaginal laceration: 0 patients; dermatitis: 0 patients; orthostatic hypotension: 1 patient (3%)	35 patients treated in this regimen; ≥ 1 AE: 15 patients (43%); vision blurred: 1 patient (3%); dyspepsia and eructation: 1 patient (3%); abdominal pain: 0 patients; nausea and vomiting: 3 patients (9%); upper respiratory tract infections: 2 patients (6%); sunburn: 0 patients; abnormal liver function tests: 0 patients; myalgia: 1 patient (3%); muscle cramp: 0 patients; somnolence: 0 patients; headache: 4 patients (11%); dizziness: 4 patients (11%); menstruation with increased bleeding: 1 patient (3%); vaginal laceration: 1 patient (3%); dermatitis: 1 patient (3%); orthostatic hypotension: 1 patient (3%)
Result	no significant difference between the overall incidence in the two regimes; only mild and moderate AEs; no deaths; two premature discontinuations due to AEs (1 pharyngitis together with an elevation in liver function tests, 1 vaginal wall tear), both not considered to be related to study drug; co-administration of febuxostat and hydrochlorothiazide was found to be safe and well-tolerated in healthy subjects; no dose adjustment necessary	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Chohan 2011; Original; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	1	12
Population age and sex	85 years; f	52 to 83 years; 8m/4f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; gout	hyperuricemia, gout
Renal function	chronic kidney disease (eCLcr: 33,7ml/min)	chronic kidney disease (eCLcr: 14,7-91,2ml/min)
Further diseases	seasonal influenza vaccination on day 1 of febuxostat treatment; history of AHS (documented exfoliative erythroderma during allopurinol treatment)	history of AHS (prior documented severe allopurinol reactions)
Focus of study	safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in patients with gout	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40 mg; 4 days	20mg to 100 mg; 3-16 months
Observed symptoms / adverse effects	skin eruption	1 subject: progress from moderate chronic kidney disease to severe chronic kidney disease (focal segmental glomerulosclerosis)
Result	leucocytoclastic vasculitis (likely febuxostat related)	febuxostat treatment was safe and well tolerated

Citation; type of article; retro- / or prospective	Grabowski et al. 2011; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	6
Population age and sex	27.5+/-10.2 years; male
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	normal renal function
Further diseases	healthy
Focus of study	metabolism and excretion of febuxostat
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 1 day
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 3 subjects (50%); 5 AEs, among them flatulence, diarrhea and hyperhidrosis, possibly related to study drug; no sAEs; no deaths; no premature discontinuations due to AEs
Result	febuxostat was shown to be safe and well tolerated

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Hosoya and Ohno 2011; Original; prospective			
Number of patients treated with febuxostat	10	5	9	5
Population age and sex	50.8+/-11.6 years; 9m/1f	68.0+/-2.5 years; 5m/0f	67.1+/-6.3 years; 5m/4f	67.6+/-8.9 years; 5m/0f
Hyperuricemia and/or gout	none			
Renal function	normal renal function (CLcr>=80ml/min)	mild renal impairment (50ml<=CLcr <80ml/min)	moderate renal impairment (30ml/min<=CLcr<50 ml/min)	unknown renal function (CLcr>=30ml/min)
Further diseases	healthy			
Focus of study	effects of renal function on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat			
Medication	febuxostat			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	20; 7 days			
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 treatment-related AE: 1 subjects (10%); nausea: 1 AE; no sAEs; no deaths	>=1 treatment-related AE: 0 subjects; no sAEs; no deaths	>=1 AE: 2 patients (22%); diarrhea: 2 AE; no sAEs; no deaths	>=1 AE: 0 subjects (0%); no sAEs; no deaths
Result	incidences of adverse events and drug reactions did not increase in patients with mild and moderate renal impairment; no severe adverse events were observed			

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kamatani et al. 2011a; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	10	10
Population age and sex	56.0+/-8.2 years; 10m/0f	53.3+/-11.0 years; 9m/0f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; gout: 8 subjects (80%)	hyperuricemia; gout: 4 subjects (44%)
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 6 subjects (60%); hyperlipidemia: 2 subjects (20%); diabetes: 1 subject (10%); hepatic disease: 1 subject (10%)	hypertension: 3 subjects (33%); hyperlipidemia: 6 subjects (66%); based on 9 patients
Focus of study	efficiency and safety of febuxostat compared to allopurinol in patients with hyperuricemia (and gout) in Japan	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 16 weeks	60; 16 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE (due to study drug): 6 subjects (60%); depression: 1 subject; liver disorder: 1 subject; β 2-microglobulin urine increase and β -N-acetyl-D-glucosaminidase increase: 1 subject; blood thyroid stimulation hormone increase: 1 subject; blood triglyceride increase: 2 AEs in 2 subjects; no sAEs	>=1 AE (due to study drug): 2 subjects (20%); ALT increase: 1 subject; β 2-microglobuline increase: 1 subject; no sAEs; 2 premature discontinuations (1 because of subject's inconvenience)
Result	all adverse events were mild in severity; no severe or serious adverse events in any treatment group; no tendency towards dose dependency of adverse events was observed	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kamatani et al. 2011b; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	122
Population age and sex	51.6+/-13.1 years; 119m/3f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia, including those with gout
Renal function	normal renal function
Further diseases	hypertension: 49 subjects (40.2%); hyperlipidemia: 51 subjects (41.8%); diabetes: 12 subjects (9.8%); hepatic disease: 28 subjects (22.95%); renal disease: 9 subjects (7.3%)
Focus of study	efficiency and safety of febuxostat compared to allopurinol in patients with hyperuricemia (and gout) in japan
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 to 40; 8 weeks
Observed symptoms / adverse effects	AEs for which drug causality was not ruled out: 10 patients (8.2%); musculoskeletal and connective tissue disorders: 4 subjects (3.3%); no sAEs; no skin related AEs. Highest incidence of AEs at 2-6 weeks after initiation of drug administration; 1 premature discontinuation (requested from subject)
Result	febuxostat is a safe and efficacious drug for treatment of hyperuricemia with or without a medical history of gout

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kamatani et al. 2011c; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	131	40
Population age and sex	51.1+/-12.0 years; 124m/5f (based on full analysis set, n=129)	44.6+/-9.6 years; 39m/1f (based on full analysis set, n=40)
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia including gout	
Renal function	kidney disease: 15 patients (11.6%); normal renal function: 14 patients (10.9%); mild impairment: 89 patients (69.0%); moderate impairment: 25 patients (19.4%); severe impairment: 1 patient (0.8%); (based on full analysis set, n=129)	kidney disease: 2 patients (5.0%); normal renal function: 10 patients (25.0%); mild impairment: 26 patients (65.0%); moderate impairment: 4 patients (10.0%); severe impairment: 0 patients (0.0%); (based on full analysis set, n=40)
Further diseases	hypertension: 55 patients (42.6%); abnormal lipid metabolism: 66 patients (51.2%); diabetes: 10 patients (7.8%); cardiovascular disease: 9 patients (7.0%); liver disease: 46 patients (35.7%); (based on full analysis set, n=129)	hypertension: 15 patients (37.5%); abnormal lipid metabolism: 26 patients (65.0%); diabetes: 5 patients (12.5%); cardiovascular disease: 3 patients (7.5%); liver disease: 15 patients (37.5%); (based on full analysis set, n=40)
Focus of study	efficacy and safety of long-term administration of febuxostat at up to 60 mg/d in patients with hyperuricemia and gout	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10, 20, 40; 52 weeks (10mg/d for 2 weeks, 20mg/d for 4 weeks, then 40 mg/d till week 52)	10, 20, 40, 60; 52 weeks (10mg/d for 2 weeks, 20mg/d for 4 weeks, 40 mg/d for 4 weeks, then 60mg/d till week 52)
Observed symptoms / adverse effects	adverse drug reactions (seen at an incidence of 5% or greater): 49 patients (37.4%, 111 reactions); arthralgia: 16 patients (12.2%); gouty arthritis: 27 patients (20.6%); no deaths	adverse drug reactions (seen at an incidence of 5% or greater): 14 patients (35.0%, 46 reactions); arthralgia: 7 patients (17.5%); gouty arthritis: 10 patients (25.0%); no deaths
Result	no marked difference between the 2 dosage groups in terms of the incidence of adverse events or adverse drug reactions; neither the severity nor seriousness of the AEs correlated with the increase in the febuxostat dosage; six patients discontinued the study drug by week 14 after the initiation of treatment	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kamatani et al. 2011d; Original; prospective; part 1	
Number of patients treated with febuxostat	43	41
Population age and sex	52.1+/-14.0 years; 41m/2f	54.0+/-11.8 years; 41m/0f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; 26 patients (60.5%) with gout	hyperuricemia; 26 patients (58.5%) with gout
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 24 patients (55.81%); hyperlipidemia: 26 patients (60.47%); diabetes mellitus: 6 patients (13.95%); liver disease: 15 patients (34.88%); kidney disease: 7 patients (16.28%)	hypertension: 22 patients (53.66%); hyperlipidemia: 28 patients (68.29%); diabetes mellitus: 8 patients (19.51%); liver disease: 12 patients (29.27%); kidney disease: 7 patients (17.07%)
Focus of study	dose-response relationship, efficacy and safety of febuxostat in subjects with hyperuricemia including those with gout in Japan, placebo controlled	
Medication	febuxostat; NSAIDs or corticosteroids on onset of gouty arthritis	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	20; 16 weeks	40; 16 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AEs: 27 patients (62.8%); nasopharyngitis: 9 patients (20.9%); headache: 0 patients (0%); hypertension: 0 patients (0%); diarrhea: 2 patients (4.7%); skin disorders: 0 patients (0%); musculoskeletal and connective tissue disorders: 6 patients (14%); malaise: 3 patients (7%); blood creatine phosphokinase increase: 1 patient (2.3%); blood triglyceride increase: 2 patients (4.7%); adverse drug reactions: 10 patients (23.3%); severe AEs: 1 patient (2.32%), eruption (related to study drug)	>=1 AE: 25 patients (61.0%); nasopharyngitis: 8 patients (19.5%); headache: 1 patient (2.4%); hypertension: 1 patient (2.4%); diarrhea: 1 patient (2.4%); skin disorders: 0 patient (0%); musculoskeletal and connective tissue disorders: 6 patients (14.6%); malaise: 0 patients (0%); blood creatine phosphokinase increase: 1 patient (2.4%); blood triglyceride increase: 1 patient (2.4%); adverse drug reactions: 12 patients (29.3%)
Result	no dose-dependent increase in the incidence of adverse events due to febuxostat; one severe adverse event (eruption) in 20 mg/d group	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Kamatani et al. 2011d; Original; prospective; part 2	
Number of patients treated with febuxostat	36	41
Population age and sex	51.2+/-11.9 years, 35m/1f	49.9+/-12.8 years, 40m/1f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; 23 patients (63.9%) with gout	hyperuricemia; 22 patients (53.7%) with gout
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 18 patients (50%); hyperlipidemia: 21 patients (58.33%); diabetes mellitus: 2 patients (5.56%); liver disease: 14 patients (38.89%); kidney disease: 3 patients (8.33%)	hypertension: 17 patients (41.46%); hyperlipidemia: 21 patients (51.22%); diabetes mellitus: 3 patients (7.32%); liver disease: 12 patients (29.27%); kidney disease: 2 patients (4.88%)
Focus of study	dose-response relationship, efficacy and safety of febuxostat in subjects with hyperuricemia including those with gout in Japan, placebo controlled	
Medication	febuxostat; NSAIDs or corticosteroids on onset of gouty arthritis	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	60; 16 weeks	80; 16 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 24 patients (66.7%); nasopharyngitis: 3 patients (8.3%); headache: 2 patients (5.6%); hypertension: 0 patients (0%); diarrhea: 1 patient (2.8%); skin disorders: 2 patients (5.6%); musculoskeletal and connective tissue disorders: 11 patients (30.6%); malaise: 0 patients (0%); blood creatine phosphokinase increase: 0 patients (0%); blood triglyceride increase: 1 patient (2.8%); adverse drug reactions: 5 patients (13.9%)	>=1 AE: 25 patients (61.0%); nasopharyngitis: 4 patients (9.8%); headache: 0 patients (0%); hypertension: 0 patients (0%); diarrhea: 1 patient (2.4%); skin disorders: 0 patient (0%); musculoskeletal and connective tissue disorders: 17 patients (41.5%); malaise: 1 patients (2.4%); blood creatine phosphokinase increase: 3 patients (7.3%); blood triglyceride increase: 1 patient (2.4%); adverse drug reactions: 12 patients (29.3%); sAEs: 1 subject (2.44%), hyperthyroidism (no causal relation with the test drug)
Result	no dose-dependent increase in the incidence of adverse events due to febuxostat; one severe adverse event (eruption) in 20 mg/d group	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kamatani et al. 2011e; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	35	34
Population age and sex	50.9+/-14.0 years; 35m/0f	43.4+/-13.6 years; 34m/0f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; 17 subjects (48.6%) with gout	hyperuricemia; 14 subjects (70%) with gout
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 15 subjects (42.86%); hyperlipidemia: 11 subjects (31.43%); diabetes mellitus: 4 subjects (11.43%); liver disease: 5 subjects (14.29%); kidney disease: 3 subjects (8.57%)	hypertension: 8 subjects (23.53%); hyperlipidemia: 10 subjects (29.41%); diabetes mellitus: 4 subjects (11.76%); liver disease: 6 subjects (17.65%); kidney disease: 1 subject (2.94%)
Focus of study	efficiency and safety of febuxostat compared to placebo in male patients with hyperuricemia including those with gout in Japan	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	20; 8 weeks	40; 8 weeks
Observed symptoms / adverse effects	1 premature discontinuation because of precordial pain; ≥ 1 AE: 27 subjects (77.1%); nasopharyngitis: 7 subjects (20.0%); pharyngitis: 4 subjects (11.4%); cough: 2 subjects (5.7%); upper-airway inflammation: 4 subjects (11.4%); diarrhea: 4 subjects (11.4%); musculoskeletal and connective tissue disorder (gouty arthritis): 2 subjects (5.7%); ALT increase: 3 subjects (8.6%); AST increase: 2 subjects (5.7%); urinary $\beta 2$ -microglobulin increase: 3 subjects (8.6%); β -N-acetyl-D-glucosaminidase increase: 2 subjects (5.7%); blood CK increase: 5 subjects (14.3%); blood thyroid-stimulating hormone increase: 2 subjects (5.7%); blood triglyceride increase: 8 subjects (22.9%); c-reactive protein increase: 11 subjects (31.4%); g-GT increase: 4 subjects (11.4%); leukocyte increase: 1 subject (2.9%); neutrophil increase: 1 subject (2.9%); lymphocyte increase: 1 subject (2.9%); Adverse drug reactions: 4 patients (11.4%); hot flash: 1 patient; abdominal flatulence: 1 patient; increased defecation frequency: 1 patient; diarrhea: 1 patient; hunger: 2 patients	1 premature discontinuation because of subject's desire; ≥ 1 AE: 23 subjects (67.6%); gastroenteritis: 2 subjects (5.9%); nasopharyngitis: 3 subjects (8.8%); pharyngitis: 1 subject (2.9%); upper-airway inflammation: 2 subjects (5.9%); diarrhea: 1 subject (2.9%); musculoskeletal and connective tissue disorder (gouty arthritis): 6 subjects (17.6%); ALT increase: 2 subjects (5.9%); AST increase: 3 subjects (8.8%); urinary $\beta 2$ -microglobulin increase: 3 subjects (8.8%); β -N-acetyl-D-glucosaminidase increase: 1 subject (2.9%); blood cholesterol increase: 2 subjects (5.9%); blood CK increase: 2 subjects (5.9%); blood thyroid-stimulating hormone increase: 2 subjects (5.9%); blood triglyceride increase: 3 subjects (8.8%); c-reactive protein increase: 2 subjects (5.9%); g-GT increase: 1 subject (2.9%); leukocyte increase: 1 subject (2.9%); neutrophil increase: 2 subject (5.9%); lymphocyte increase: 3 subjects (8.8%); Adverse drug reactions: 7 patients (20.6%); gouty arthritis: 4 patients; thirst: 1 patient; decreased leukocytes: 1 patient; blood TSH increase: 1 patient
Result	incidence of adverse events did not rise as dose levels increased, high safety, no significant clinical problems	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Naik et al. 2012; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	39
Population age and sex	34.4+/-8.88 years; 27m/12f
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	normal renal function
Further diseases	healthy
Focus of study	the effects of febuxostat on the activity of CYP2C8, using rosiglitazone as a substrate
Medication	febuxostat; single dose of rosiglitazone (4mg) on day 5
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	120; 9 days
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 12 subjects (30,8%); most frequently reported AEs: upper abdominal pain: 2 subjects (5.1%); flatulence: 2 subjects (5.1%); nausea: 2 subjects (5.1%); nasopharyngitis: 2 subjects (5.1%); headache: 4 subjects (10.3%); oropharyngeal pain: 2 subjects (5.1%); 3 premature discontinuations (not due to AEs); no sAEs; no deaths
Result	co-administration of febuxostat with rosiglitazone was well tolerated

Citation; type of article; retro- / or prospective	Tsai et al. 2012; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	12
Population age and sex	18 to 55 years (32,0 years medium age); 12m/12f
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	normal renal function
Further diseases	healthy
Focus of study	the effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on the pharmacokinetics of theophylline
Medication	febuxostat; single dose of theophylline (400 mg) on day 5
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 7 days
Observed symptoms / adverse effects	safety analysis: ≥ 1 AE: 2 subjects (16.7%), considered to be possibly related to study drug; constipation: 1 subject (8.3%); dysthymic disorder: 1 subject; no serious adverse events; no premature discontinuation
Result	no dose adjustment of theophylline is necessary when co-administered with febuxostat 80 mg

Citation; type of article; retro- / or prospective	Goldfarb et al. 2013; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	33
Population age and sex	49.1 +/-9.6 years; 27m/6f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia, no gout
Renal function	hyperuricosuric patients; calcium kidney stones; eGFR >=90 ml/min: 6 patients (18.2%); eGFR >= 60 to <90 ml/min: 25 patients (75.8%); eGFR >=30 to <60 ml/min: 2 patients (6.1%)
Further diseases	hypertension: 15 patients (45.5%); hyperlipidemia: 15 patients (45.5%); diabetes: 6 patients (18.2%); history of one or more cardiovascular condition: 21 patients (63.6%)
Focus of study	can febuxostat versus allopurinol versus placebo reduce 24-hur urinary uric excretion and prevent stones growth or new stone formation
Medication	febuxostat; regular medication
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE: 20 patients (60.6%) (AEs not specified for the febuxostat group, only for whole study group); no sAEs; no deaths; 2 patients (6%) premature discontinuations due to AEs (one with viral hepatitis and increased blood creatinine phosphokinase; one with nausea, vomiting and renal colic)
Result	no new safety concerns were noted

Citation; type of article; retro- / or prospective	Akimoto et al. 2014; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	17
Population age and sex	64+/-10 years; 15m/2f
Hyperuricemia and/or gout	asymptomatic hyperuricemia
Renal function	advanced chronic kidney disease (chronic hemodialysis treatment), oligo-/anuria
Further diseases	not specified
Focus of study	effect of febuxostat in patients with advanced chronic kidney disease in terms of reduction of serum UA levels and longitudinal changes in several serum indicators for oxidative stress
Medication	febuxostat, calcium channel antagonist(s) (7 patients), ACE-inhibitor(s) (1), AT-receptor blocker(s) (7), renin inhibitor (1), other anti-hypertensive agent(s) (4), loop diuretic(s) (3)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	5 (1 subject), 10 (14 subjects), 20 (1 subject), 40 (1 subject); 6 months
Observed symptoms / adverse effects	significant increase in systolic BP (5/17 subjects) obtained at 5 and 6 months (baseline 141+/-20, 5 months 148+/-21, 6 months 149+/-19 mmHg); no withdrawals because of side effects; febuxostat was well tolerated
Result	increase in systolic BP

Citation; type of article; retro- / or prospective	Fleischmann et al. 2014; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	12	9
Population age and sex	52+/-14.3 years; 12m/0f	43+/-11.1 years; 9m/0f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout	
Renal function	CLcr 111,92+/-29,11ml/min	CLcr 126,22+/-38,53ml/min
Further diseases	none	
Focus of study	concomitant administration of febuxostat and lesinurad in male gout patients: pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety	
Medication	febuxostat (days 1-21) + lesinurad (400mg/d on days 8-14; 600mg/d on days 15-21) + colchicine (0,6mg/d days -7/-14 till day 28); some subjects on statin	febuxostat (days 1-21) + lesinurad (400mg/d on days 8-14; 600mg/d on days 15-21) + colchicine (0,6mg/d days -7/-14 till day 28); some subjects on statin
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 21 days	80; 21 days
Observed symptoms / adverse effects	12 AEs: headache (4 subjects, 33%), gout flare (3 subjects, 25%), dyspepsia (1 subject, 8,3%); no sAEs; >= 1 CK elevation during study: 3 subjects (1 subject with febuxostat-monotherapy and in combination with lesinurad, 2 subjects with combination of febuxostat and lesinurad); 1 subject withdrawn (positive drug screen on methamphetamine); no sAEs	15 AEs: headache (4 subjects, 44%), gout flare (5 subjects, 55%), dyspepsia (2 subjects, 22%); no sAEs; >= 1 CK elevation during study: 1 subject (with combination of febuxostat and lesinurad); no sAEs
Result	combined administration of lesinurad and febuxostat did not result in any clinically meaningful pharmacokinetic effects; CK elevation may be due to statin and/or colchicine therapy	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Hiramitsu et al. 2014; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	100
Population age and sex	68.8+/-12.2years; 71m/29f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia
Renal function	chronic kidney disease (eGFR \geq 30ml/min and <60ml/min): 46/94 patients (49%)
Further diseases	hypertension: 92 patients (92%); dyslipidemia: 73 patients (73%); diabetes mellitus: 24 patients (24%); metabolic syndrome: 55/99 patients (56%); ischemic heart disease: 18 patients (18%); cerebrovascular disease: 10 patients (10%)
Focus of study	febuxostat in the management of hyperuricemia in Japanese patients with a high rate of cardiovascular problems
Medication	febuxostat; concomitant medication (antihypertensive agents, lipid-lowering drugs, antiplatelet drug, antidiabetic drugs)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10, 20, 40; 10, 20 and then 40 mg each for 4 weeks, then for a maximum of 4 weeks, daily dose according to sUA level
Observed symptoms / adverse effects	one patient (40 mg/day) with transient hepatic function disorder (improved after dose reduction of febuxostat to 20mg/day); two premature discontinuations (40 mg/day) due to skin eruption with itching (resolved after study drug was discontinued); gouty arthritis after initiation of febuxostat in two patients
Result	febuxostat was generally well tolerated; transient hepatic disorder, skin eruption; gouty arthritis; no serious adverse events

Citation; type of article; retro- / or prospective	Huang et al. 2014; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	172	172
Population age and sex	46.42+/-10.90 years; 167m/5f	47.40+/-11.18 years; 169m/3f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout	
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 54 subjects (31.4%); hyperlipidemia: 6 subjects (3.49%); endocrine system including diabetes: 14 subjects (8.14%); hyperthyroidism: 3 subjects (1.74%); digestive system: 8 subjects (4.65%); renal disease: 4 subjects (2.33%); cardiovascular disease: 57 subjects (33.14%)	hypertension: 45 subjects (26.16%); hyperlipidemia: 5 subjects (2.91%); endocrine system including diabetes: 9 subjects (5.23%); hyperthyroidism: 0 subjects (0.00%); digestive system: 7 subjects (4.07%); renal disease: 5 subjects (2.91%); cardiovascular disease: 47 subjects (27.33%)
Focus of study	allopurinol controlled comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia	
Medication	febuxostat; colchicine (0,5mg/d) or meloxicam (7,5mg/d) for the first 8 weeks	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 28 weeks	80; 28 weeks
Observed symptoms / adverse effects	11 subjects (6.39%) discontinued due to adverse events; 81 treatment-related AEs in 55 subjects (55/172, 31.98%): abnormal liver function: 5 subjects (2.91%); hyperlipidemia: 8 subjects (4.65%); serum creatinine elevation $\geq 135 \mu\text{mol/l}$: 2 subjects (1.16%); hyperthyroidism: 1 subject (0.58%); 1 sAE (not related to the study drug)	10 subjects (5.81%) discontinued due to adverse events; 93 treatment-related AEs in 58 subjects (58/172, 33.72%): abnormal liver function: 2 subjects (1.16%); hyperlipidemia: 7 subjects (4.07%); serum creatinine elevation $\geq 135 \mu\text{mol/l}$: 4 subjects (2.32%); gastrointestinal disorders: 5 subjects (2.92%); lack of strength: 3 subjects (1.74%); 1 sAE (not related to the study drug)
Result	no dose dependent increase in adverse events found	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Maie et al. 2014; Original; retrospective		
Number of patients treated with febuxostat	9	7	22
Population age and sex	62.5 (26 - 83) years		
Hyperuricemia and/or gout	serum uric acid 5.8+/-2.3 mg/dL		
Renal function	renal dysfunction 14 patients (37%); serum creatinine 0.9+/-0.39 mg/dL		
Further diseases	acute myeloid leukemia (10 patients), aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphoma (6 patients), indolent B-cell Non-Hodgkin lymphoma (11 patients), T-cell Non-Hodgkin lymphoma (4 patients), others (7 patients)		
Focus of study	efficacy and safety of febuxostat used for prevention of hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome		
Medication	febuxostat was started within 7 days before initiation of chemotherapy		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 mg; duration ND	20 mg; duration ND	40 mg; duration ND
Observed symptoms / adverse effects	--	--	1 patient: grade 3 g-GT elevation;
Result	1 of 38 patients developed grade 3 g-GT elevation; hematological adverse events were not evaluated because they were strongly influenced by concomitantly administered anti-cancer drugs		

Citation; type of article; retro- / or prospective	Mizuno et al. 2014; Original; retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	36	17	19	10
Population age and sex	75 years (range 65 to 89), male		78 years (range 65 to 92), female	
Hyperuricemia and/or gout	Hyperuricemia			
Renal function	renal impairment (eGFR 25 (range 6,0-69) ml/min); no dialysis		renal impairment (eGFR 18 (range 4,0-35) ml/min); no dialysis	
Further diseases	hypertension: 47 patients (88.7%); cardiovascular events: 40 patients (75.5%); diabetes mellitus: 31 patients (58.5%)		hypertension: 25 patients (86.2%); cardiovascular events: 22 patients (75.9%); diabetes mellitus: 18 patients (62.1%)	
Focus of study	efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients			
Medication	febuxostat			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10; 16 weeks	20; 16 weeks	10; 16 weeks	20; 16 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 5 patients (9.4%); leucopenia: 2 patients (3.8%); hepatic disorder: 2 patients (3.8%); thrombocytopenia: 1 patient (1.9%); anemia: 3 patients (5,7%)		>=1 AE: 5 patients (17.2%); leucopenia: 1 patient (3.4%); hepatic disorder: 2 patients (6.9%); thrombocytopenia: 1 patient (3.4%); anemia: 1 patient (3.4%)	
Result	incidence of AEs in female patients was similar to that in male patients; the safety is equivalent for male and female patients			

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Shibagaki et al. 2014; Original; prospective		
Number of patients treated with febuxostat	19	32	19
Population age and sex	67+/-11 years; 15m/4f	65+/-13 years; 22m/10f	67+/-11 years; 17m/2f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia		
Renal function	eGFR <15ml/min	eGFR <30ml/min	eGFR <45ml/min
Further diseases	hypertension: 19 patients (100%); diabetes mellitus: 6 patients (32%); cardiovascular disease: 3 patients (16%); cerebrovascular disease: 4 patients (21%)	hypertension: 31 patients (97%); diabetes mellitus: 14 patients (44%); cardiovascular disease: 4 patients (13%); cerebrovascular disease: 3 patients (9%)	hypertension: 16 patients (84%); diabetes mellitus: 4 patients (21%); cardiovascular disease: 1 patient (5%); cerebrovascular disease: 2 patients (11%)
Focus of study	safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction		
Medication	febuxostat		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10, 20 and then 40 mg (60 mg if necessary), each for 4 weeks (some patients had a maintenance dose of less than 40 mg if considered appropriate); 24 weeks		
Observed symptoms / adverse effects	>=1 treatment-related AE: 1 patients (5.2%); skin rash: 1 patient (20 mg)	>=1 treatment-related AE: 3 patients (9.4%); numbness: 1 patient (10 mg); palpitation and chest pain: 1 patient (10 mg); constipation and neuropathic pain: 1 patient (10 mg)	>=1 treatment-related AE: 1 patient (5.3%); gouty attack: 1 patient (40mg)
Result	4 patients among those with >= 1 AE withdrew (numbness, skin rash, palpation/chest pain, constipation/neuropathic pain); AEs were not related to level of kidney dysfunction; most AEs were mild		

Citation; type of article; retro- / or prospective	Sofue et al. 2014; Original; retrospective				
Number of patients treated with febuxostat	15	11	12	13	42
Population age and sex	52+/-12 years; 13m/2f	44+/-10 years; 10m/1f	51+/-18 years; 9m/3f	57+/-9 years; 11m/2f	49+/-14 years; 24m/18f
Hyperuricemia and/or gout	post-transplant hyperuricemia				no post-transplant hyperuricemia
Renal function	eGFR 43.2+/- 13.1 ml/min	eGFR 36.7+/- 15.2 ml/min	eGFR 52.7+/- 24.8 ml/min	eGFR 41.3+/- 11.3 ml/min	eGFR 50.8+/- 15.1 ml/min
Further diseases	diabetes (27%)	diabetes (9%)	diabetes (25%)	diabetes (8%)	diabetes (29%)
Focus of study	efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients				
Medication	newly treated with febuxostat	conversion to febuxostat	observation without intervention	continued conventional therapy	non-febuxostat group
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	ND; 12 months				
Observed symptoms / adverse effects	no severe adverse events, no premature discontinuation		no cardiovascular events		
Result	no severe adverse events in stable kidney transplant recipients with post-transplant hyperuricemia				

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Tausche et al. 2014b; Original (FORTE); prospective
Number of patients treated with febuxostat	5948
Population age and sex	63.7 years mean age; 4318m/1561f
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	impaired renal function: 976 patients (16.4%)
Further diseases	hypertension: 4102 patients (69% of 5948 patients); hyperlipidemia: 2557 patients (43%); diabetes mellitus: 1902 patients (32%); thyroid dysfunction: 431 patients (7.3%); depression: 418 patients (7%); history of kidney stones: 195 patients (3.3%); others: 854 patients (14.4%)
Focus of study	effectiveness and safety of febuxostat in patients with gout; observational study
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80 (5175 subjects), 120 (715 subjects); 4 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 152 patients (2.6%); all AEs: 178 cases; gout flare: 105 cases (58.4% of all AEs); skin reactions: 7 subjects; sAEs: 15 subjects; 254 (4.3%) patients premature discontinued: poor compliance (77 patients; 1.3%), AE (36 patients; 0.6%); 4 subjects died (not considered to be related to febuxostat); 5592 patients were treated with febuxostat over the whole surveillance period
Result	febuxostat is safe and well tolerated in the daily clinical practice

Citation; type of article; retro- / or prospective	Tojimbara et al. 2014; Original: prospective
Number of patients treated with febuxostat	22
Population age and sex	56+/-12 years; 18m/4f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia
Renal function	renal transplant recipients
Further diseases	ND
Focus of study	efficacy and safety of febuxostat for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients
Medication	febuxostat; double or triple immunosuppressive regimen (14 patients: cyclosporine A and mycophenolate mofetil; 8 patients received methylprednisolone in addition); 10 patients converted from allopurinol, 3 patients from benzbromarone
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 to 20; 12+/-2 months (minimum 7 months)
Observed symptoms / adverse effects	1 serious AE: numbness in the arms (premature discontinuation after 1 month); laboratory tests were not affected
Result	1 serious AE; liver enzyme levels and blood concentrations of calcineurin inhibitors were not affected

Citation; type of article; retro- / or prospective	Wang et al. 2014; Original; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	131	20
Population age and sex	68.8+/-14.4 years; 111m/40f	
Hyperuricemia and/or gout	gout	
Renal function	eGFR < 60 ml/min	eGFR >= 60 ml/min
Further diseases	ND	
Focus of study	effectiveness and safety of febuxostat for chronic gout	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	44 (average); 140+/-88.5 days	
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 6 patients (3.97%); skin reactions (4 subjects)	no AEs
Result	the safety of febuxostat was well tolerated	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Zhang et al. 2014; Original; prospective		
Number of patients treated with febuxostat	12	12	12
Population age and sex	19 - 40 years; 18m/18f		
Hyperuricemia and/or gout	healthy		
Renal function	normal renal function		
Further diseases	healthy		
Focus of study	pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals		
Medication	febuxostat		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 1 day	80; 1 day	120; 1 day
Observed symptoms / adverse effects	2 male subjects with leucocyturia	1 female subject reported dizziness and drowsiness (resolved spontaneously after meal)	--
Result	no drug related adverse events were observed in the subjects		

Citation; type of article; retro- / or prospective	Hira et al. 2015; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	22	29
Population age and sex	64.2+/-14.3 years; 20m/2f	64.2+/-11.9 years; 21m/8f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia	
Renal function	eGFR \geq 30ml/min	eGFR $<$ 30ml/min
Further diseases	ND	
Focus of study	pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment	
Medication	febuxostat (11 subjects with 10mg, 11 subjects with 20mg)	febuxostat (21 subjects with 10mg, 8 subjects with 20mg)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 or 20; 2-3 months	
Observed symptoms / adverse effects	AEs: 4 patients (18.2%); 3 patients: hepatic dysfunction with AST and ALT increase; 1 patient: leukopenia and thrombocytopenia; doubtful or possible relationship between AEs and febuxostat (according to Naranjo probability scale)	AE: 1 patient (3.4%), leukopenia; doubtful or possible relationship between AEs and febuxostat (according to Naranjo probability scale)
Result	febuxostat is well tolerated in patients with severe renal impairment	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Sircar et al. 2015; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	45
Population age and sex	56,22+/-10,87 years; 29m/16f
Hyperuricemia and/or gout	asymptomatic hyperuricemia
Renal function	chronic kidney disease; eGFR of 30-59 ml/min: 21 patients (47%); eGFR of 15-29 ml/min: 24 patients (53%)
Further diseases	hypertension: 45 patients (100%); type 2 diabetes mellitus: 20 patients (44%); hypothyroidism: 5 patients (11%); dyslipidemia: 3 patients (7%); Ischemic heart disease: 14 patients: (31%); bronchial asthma/COPD: 3 patients (7%); benign prostatic hyperplasia: 1 patient (2%); others: 9 patients (20%)
Focus of study	efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia
Medication	febuxostat; loop diuretics (8 patients, 18%), calcium channel blockers (25 patients, 56%), ARBs/ACE-inhibitors (28 patients, 62%)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	>=1 AE: 2 patients (4.44%); diarrhea: 2 patients; no severe adverse events; no premature discontinuations due to adverse events
Result	adverse events attributed to febuxostat were very few; no premature discontinuation due to adverse events

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Xu et al. 2015; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	168	168
Population age and sex	48.2+/-12.0 years; 146m/12f	45.5+/-11.9 years; 158m/2f
Hyperuricemia and/or gout	gout	
Renal function	normal renal function	
Further diseases	hypertension: 32 subjects (20.3%); diabetes: 5 subjects (3.2%); hyperlipidemia: 13 subjects (8.2%); cardiovascular disease: 2 subjects (1.3%); based on the full analysis set (158 subjects)	hypertension: 20 subjects (12.5%); diabetes: 10 subjects (6.3%); hyperlipidemia: 15 subjects (9.4%); cardiovascular disease: 4 subjects (2.5%); based on the full analysis set (160 subjects)
Focus of study	efficacy and safety of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 24 weeks	40; 24 weeks
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE: 61 subjects (36.3%); >=1 treatment related AE: 46 subjects (27.4%); liver function test abnormalities: 22 subjects (13.1%); renal function test abnormalities: 7 subjects (4.2%); abnormal electrocardiograph: 0 subjects (0%); abnormal urine protein: 4 subjects (2.4%); abnormal urine glucose: 1 subject (0.6%); skin rashes: 1 subject (0.6%); headaches: 1 subject (0.6%); upper respiratory infection: 1 subject (0.6%); gastrointestinal disorders: 2 subjects (1.2%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 4 subjects (2.4%); others: 3 subjects (1.8%); AEs leading to discontinuation: 3 subjects (1.8%); >=1 sAE: 1 subject (0.6%)	>= 1 AE: 63 subjects (37.5%); >=1 treatment related AE: 45 subjects (26.8%); liver function test abnormalities: 17 subjects (10.1%); renal function test abnormalities: 2 subjects (1.2%); abnormal electrocardiograph: 4 subjects (2.4%); abnormal urine protein: 4 subjects (2.4%); abnormal urine glucose: 2 subject (1.2%); skin rashes: 3 subject (1.8%); headaches: 0 subject (0%); upper respiratory infection: 0 subject (0%); gastrointestinal disorders: 3 subjects (1.8%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 2 subjects (1.2%); others: 7 subjects (4.2%); AEs leading to discontinuation: 3 subjects (1.8%); >=1 sAE: 0 subject (0%)
Result	the incidence of adverse events was similar in the treatment groups; febuxostat was safe and well tolerated	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Yamamoto et al. 2015; Original; prospective		
Number of patients treated with febuxostat	12	56	21
Population age and sex	42.1+/-9.2 years; male	46.4+/-12.1 years; male	55.3+/-14.7 years; male
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia (10 patients), gout (2 patients); overexcretors	hyperuricemia (35 patients), gout (21 patients); normal excretors	hyperuricemia (15 patients), gout (6 patients); underexcretors
Renal function	eGFR 76.8+/-7.5 ml/min; CKD: 1 patient (8.3%)	eGFR 76.0+/-15.3 ml/min; CKD: 1 patient (1.8%)	eGFR 65.7+/-15.5 ml/min; CKD: 5 patients (23.8%)
Further diseases	diabetes 0%; hypertension: 3 patients (25.0%); urolithiasis: 0 patients (0%)	diabetes: 3 patients (5.4%); hypertension: 12 patients (21.4%); urolithiasis: 1 patient (1.8%)	diabetes: 5 patients (23.8%); hypertension: 10 patients (47.6%); urolithiasis: 3 patients (14.3%)
Focus of study	efficacy and adverse effects of febuxostat in male hyperuremic patients		
Medication	febuxostat		
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 mg/day for 4 weeks, 20 mg/day for 4 weeks, 40 mg/day for 4 weeks; together 12 weeks		
Observed symptoms / adverse effects	AEs: gout flare (6 patients, 50%); others (sudden death etc.) (4 patients, 33%)	AEs: gout flare (13 patients, 23.2%); others (sudden death etc.) (1 patients, 1.8%)	AEs: gout flare (3 patients, 14.3%); elevated liver enzyme level (1 patient, 4.8%); others (sudden death etc.) (5 patients, 23.8%)
Result	adverse effects of febuxostat did not differ among the 3 groups and these adverse effects were not noteworthy in all groups		

Citation; type of article; retro- / or prospective	Bardin et al. 2016b; Original; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	22	79
Population age and sex	61.5+/-13.9 years; 86m/15f	
Hyperuricemia and/or gout	gout	
Renal function	renal failure: 41/90 patients (45.6%)	
Further diseases	only for those patients with available information; hypertension: 62/89 patients (69.7%); obesity: 30/86 patients (34.9%); type II diabetes: 26/84 patients (31.0%); dyslipidemia: 50/80 patients (62.5%); uric lithiasis: 7/74 patients (9.5%)	
Focus of study	cutaneous tolerance of febuxostat in gouty patients with history of cutaneous reactions to allopurinol	cutaneous tolerance of febuxostat in gouty patients with no history of cutaneous reactions to allopurinol
Medication	sequential application of allopurinol and febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	daily dose ND; >=2 months or premature discontinuation due to skin reactions	
Observed symptoms / adverse effects	skin reaction to febuxostat: 9.1% (2/22); 1 diffuse rash in a patient with a history of toxic epidermal necrosis with allopurinol; 1 pruritus in a patient with the same reaction to allopurinol	skin reaction to febuxostat: 2.5% (2/79); 1 localized vesicular eruption; 1 pruritus of the lower limbs
Result	the risk of skin reaction with febuxostat seems moderately increased in patients with a history of cutaneous adverse events with allopurinol (risk is about 10%)	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Ito et al. 2016; Original; retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	43	37	43	37
Population age and sex	71+/-11 years; 33m/9f	68+/-13 years; 27m/10f	73+/-14 years; 27m/14f	68+/-12 years; 28m/7f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia			
Renal function	eGFR values did not differ markedly (mean eGFR 37.5+/-12.0 ml/min)			
Further diseases	type 2 diabetes (HbA1c 6.7+/-1.2%); obesity: 14 patients (34%); hypertension: 42 patients (100%); cerebrovascular disease: 8 patients (19%); coronary heart disease: 20 patients (48%); (based on full analysis set, n=42)	type 2 diabetes (HbA1c 7.1+/-1.3%); obesity: 21 patients (57%); hypertension: 33 patients (89%); cerebrovascular disease: 7 patients (19%); coronary heart disease: 10 patients (27%); (based on full analysis set, n=37)	nondiabetic; obesity: 12 patients (29%); hypertension: 39 patients (95%); cerebrovascular disease: 6 patients (15%); coronary heart disease: 18 patients (44%); (based on full analysis set, n=41)	nondiabetic; obesity: 17 patients (48%); hypertension: 33 patients (94%); cerebrovascular disease: 7 patients (20%); coronary heart disease: 7 patients (20%); (based on full analysis set, n=35)
Focus of study	effects of febuxostat therapy on hyperuricemia in patients with and without type 2 diabetes			
Medication	initial therapy with febuxostat	switching therapy from allopurinol to febuxostat	initial therapy with febuxostat	switching therapy from allopurinol to febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10mg/day starting dose, individual doses of febuxostat in each subject; 6 months	20mg/day starting dose, individual doses of febuxostat in each subject; 6 months	10mg/day starting dose, individual doses of febuxostat in each subject; 6 months	20mg/day starting dose, individual doses of febuxostat in each subject; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	type 2 diabetes: >=1 AE: 11 patients (13.8%); no diabetes: >=1 AE: 16 patients (20.0%); premature discontinuations (febuxostat was discontinued): 5 patients (3.1%); to vertigo (1 patient), skin eruptions (1 patient), hyperkalemia (1 patient), self-judgment of the patient (1 patient) and unknown reasons (1 patient); AEs (observed in more than 2% of the treated set): congestive heart failure (6 patients, 3.8%) vertigo (6 patients, 3.8%)			
Result	no significant difference in the frequency of AEs between patients with and without diabetes			

Citation; type of article; retro- / or prospective	Lim et al. 2016; Original; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	245	49
Population age and sex	59.6+/-14.0 years	54.4+/-12.5 years
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia; gout: 188 patients (76.7%)	hyperuricemia; gout: 36 patients (74%)
Renal function	chronic kidney disease stage 4-5 (eGFR <30ml/min)	chronic kidney disease stage 5D (on dialysis therapy)
Further diseases	hypertension: 189 patients (77.1%); diabetes: 77 patients (31.4%); malignancy: 31 patients (12.7%); heart failure: 22 patients (9.0%); cerebrovascular disease: 16 patients (6.5%); myocardial infarction: 6 patients (2.4%)	hypertension: 35 patients (71%); diabetes: 9 patients (18%); malignancy: 4 patients (8%); heart failure: 1 patient (2%); cerebrovascular disease: 4 patients (8%); myocardial infarction: 2 patients (4%)
Focus of study	febuxostat in hyperuricemic patients with advanced chronic kidney disease	
Medication	febuxostat; RAAS blocker: 172 patients (70.2%); diuretics: 87 patients (35.5%); salicylates: 58 patients (23.7%); calcineurin inhibitor: 23 patients (9.4%); warfarin: 23 patients (9.4%)	febuxostat; RAAS blocker: 33 patients (67%); diuretics: 17 patients (35%); salicylates: 12 patients (25%); calcineurin inhibitor: 6 patients (12%); warfarin: 1 patient (2%)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	10 (2 patients; 0.8%), 40 (185 patients; 75.5%), 80 (57 patients; 23.3%) or 160 (1 patient; 0.4%); 14.8+/-11.3 months	40 (38 patients; 78%) or 80 (11 patients; 22%); 12.7+/-10.2 months
Observed symptoms / adverse effects	mild liver enzyme level elevation (18 patients); 7 premature discontinuations (among them 2 patients with CKD 5D) due to adverse events (impotence; herpes zoster; itching with generalized edema; severe creatinine elevation; back pain; nausea; headache); all adverse events improved after febuxostat cessation	
Result	febuxostat was well tolerated; it is difficult to clarify the causal relationship between febuxostat and adverse events due to underlying diseases or comedications	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Quilis et al. 2016; Original; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	63	20
Population age and sex	72.1 +/-13.7 years; 59m/25f	
Hyperuricemia and/or gout	gout	
Renal function	eGFR \geq 30 ml/min	eGFR <30ml/min
Further diseases	ND	
Focus of study	febuxostat in gout patients with severe chronic kidney disease	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80 (47 patients), 120 (16 patients); 6 months	80 (14 patients), 120 (6 patients); 6 months
Observed symptoms / adverse effects	premature discontinuation in 6 subjects (7.2%) due to adverse events (4 subjects after skin reactions); rate of discontinuation did not differ regarding GFR groups	
Result	febuxostat at 80 and 120 mg/day is effective and safe in gout patients with severe renal impairment	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Saag et al. 2016; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	32	32
Population age and sex	67.3+/-11.11 years; 25m/7f	63.6+/-8.15 years; 26m/6f
Hyperuricemia and/or gout	gout	
Renal function	moderately impaired (≥ 30 to ≤ 50 ml/min): 23 subjects (71.9%); severely impaired (≥ 15 to < 30 ml/min): 9 subjects (28.1%)	moderately impaired (≥ 30 to ≤ 50 ml/min): 22 subjects (68.8%); severely impaired (≥ 15 to < 30 ml/min): 10 subjects (31.1%)
Further diseases	hypertension: 30 subjects (93.8%); hyperlipidemia: 22 subjects (68.8%); diabetes mellitus: 12 subjects (37.5%); use of low-dose aspirine (≤ 325 mg/day): 15 subjects (46.9%)	hypertension: 31 subjects (96.9%); hyperlipidemia: 28 subjects (87.5%); diabetes mellitus: 15 subjects (46.9%); use of low-dose aspirine (≤ 325 mg/day): 19 subjects (59.4%)
Focus of study	impact of febuxostat on renal function in gout subjects with moderate-to-severe renal impairment	
Medication	febuxostat	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	60; 12 months	initially 40, within 1 month titrated to 80; 12 months
Observed symptoms / adverse effects	≥ 1 treatment-emergent AE: 25 subjects (78.1%); renal failure and impairment: 1 subject (3.1%); renal function analyses: 6 subjects (18.8%); diarrhea: 2 subjects (6.3%); musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort: 5 subjects (15.6%); nausea and vomiting symptoms: 2 subjects (6.3%); potassium imbalance: 1 subject (3.1%); gastrointestinal atonic and hypomotility disorders: 3 subjects (9.4%); joint related signs and symptoms: 3 subjects (9.4%); liver function analyses: 3 subjects (9.4%); lower respiratory tract and lung infections: 3 subjects (9.4%); edema: 1 subject (3.1%); upper respiratory tract infections: 3 subjects (9.4%); urinary tract infection: 2 subjects (6.3%); ≥ 1 sAEs: 5 subjects (15.6%); premature discontinuation due to AE: 5 subjects (15.6%); 1 subject with weight decrease; 2 subjects with dyspnea; 1 subject with weight decrease, dizziness and headaches; 1 subject with acute congestive heart failure and elevated BUN	≥ 1 treatment-emergent AE: 28 subjects (87.5%); renal failure and impairment: 4 subjects (12.5%); renal function analyses: 2 subjects (6.3%); diarrhea: 5 subjects (15.6%); musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort: 4 subjects (12.5%); potassium imbalance: 4 subjects (12.5%); supraventricular arrhythmias: 4 subjects (12.5%); gastrointestinal atonic and hypomotility disorders: 1 subject (3.1%); joint related signs and symptoms: 3 subjects (9.4%); liver function analyses: 1 subject (3.1%); muscle, tendon, and ligament injuries: 3 subjects (9.4%); edema: 2 subjects (6.3%); upper respiratory tract infections: 2 subjects (6.3%); urinary tract infection: 1 subject (3.1%); vascular hypotensive disorders: 3 subjects (9.4%); ≥ 1 sAEs: 8 subjects (25.0%); premature discontinuation due to AE: 3 subjects (9.4%); 1 subject with acute myocardial infarction died
Result	febuxostat can effectively lower sUA without increased risk of AEs in this population	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Steinberg et al. 2016; Original; prospective	
Number of patients treated with febuxostat	16	16
Population age and sex	49.72+/-11.7 years; 31m/1f	
Hyperuricemia and/or gout	gout; serum uric acid > 7.5 mg/dL (mean 9.4+/-1.2 mg/dL)	gout; serum uric acid > 7.5 mg/dL (mean 9.2+/-1.0 mg/dL)
Renal function	eCLcr >= 60 ml/min	
Further diseases	ND	
Focus of study	Arhalofenate (ARH) plus febuxostat were evaluated in subjects with gout for serum acid lowering, drug interaction, and safety	
Medication	ARH 600 mg for 2 weeks, followed by sequential co-administration of febuxostat 80 mg followed by 40 mg, Febuxostat 40 mg was continued alone for 2 weeks; colchicine (0.6 mg/day)	ARH 800 mg for 2 weeks, followed by sequential co-administration of febuxostat 40 mg followed by 80 mg, Febuxostat 80 mg was continued alone for 2 weeks; colchicine (0.6 mg/day)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80 mg/day for 1 week, 40 mg/day for 3 weeks; together 4 weeks	40 mg/day for 1 week, 80 mg/day for 3 weeks; together 4 weeks
Observed symptoms / adverse effects	1 patient with nonspecific backpain (ARH 600mg + febuxostat 40 mg) was the most frequent treatment related AE	1 patient with nonspecific backpain (febuxostat 80 mg) was the most frequent treatment related AE; premature discontinuation of 1 patient due to worsening of untreated hypertension (ARH 800 mg + febuxostat 40 mg)
Result	>=1 AE: 23 patients (72%); total of 36 treatment related AEs; 1 patient with elevated liver transaminases (ALT > 5x upper limit of normal, AST >3x upper limit of normal), probably related to febuxostat, possibly related to ARH and colchicine; no deaths, no SAEs; majority of AEs was mild or moderate in severity	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Yu et al. 2016; Original; prospective
Number of patients treated with febuxostat	54
Population age and sex	46+/-11 years; 53m/1f
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	normal renal function
Further diseases	HLA-B*5801-negative
Focus of study	safety and efficiency of oral febuxostat treatment of HLA-B*5801-negative patients, allopurinol controlled
Medication	febuxostat + colchicine (0,5mg/d)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	80; 12 weeks
Observed symptoms / adverse effects	overall drug-related AEs: 8 subjects (14.8%); liver function test abnormal: 7 subjects (13%); hyperlipidemia: 1 subject (1.9%); dizziness: 1 subject (1.9%); dysuria: 1 subject (1.9%); overall sAEs: 2 subjects (3,7%); AEs leading to discontinuation: 0%
Result	no significant difference between the febuxostat and the allopurinol group

9.2. Anhang 2

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Becker et al. 2011; secondary analysis (CONFIRMS trial); retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	642	628	115	128
Population age and sex	<65 years		>65 years	
Hyperuricemia and/or gout	gout, hyperuricemia			
Renal function	mild (50% of patients) or moderate (9%) renal impairment; based on the complete cohort (including patients treated with allopurinol)		mild (37% of patients) or moderate (61%) renal impairment; based on the complete cohort (including patients treated with allopurinol)	
Further diseases	47% hypertension, 6% hypercholesterolemia, 38% hyperlipidemia, 12% diabetes, 51% cardiovascular disease; based on the complete cohort (including patients treated with allopurinol)		82% hypertension, 11% hypercholesterolemia, 60% hyperlipidemia, 25% diabetes, 87% cardiovascular disease; based on the complete cohort (including patients treated with allopurinol)	
Focus of study	safety and efficiency of febuxostat in older (>65 years) versus younger (<65 years) subjects			
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) + lansoprazole (15mg/d); mean 3.8 drugs per subject		febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) + lansoprazole (15mg/d); mean 7.1 drugs per subject	
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months	80; 6 months	40; 6 months	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	sAEs: 13 patients (2%) of the 40-mg cohort / 19 patients (3%) of the 80 mg cohort; 1 death (not considered to be related to a study drug); detailed data about AEs within the cohorts of older and younger patients not shown		sAEs: 9 patients (8%) of the 40-mg cohort / 8 patients (6%) in the 80 mg cohort; 1 death (not considered to be related to a study drug); detailed data about AEs within the cohorts of older and younger patients not shown	
Result	febuxostat treatment was well tolerated, even in the context of higher concomitant medication use and higher rates of comorbidity among the patients older than 65 years; <i>all baseline criteria are based on total cohort including allopurinol-treatment</i>			

Citation; type of article; retro- / or prospective	Whelton et al. 2011; secondary analysis (FOCUS); retrospective
Number of patients treated with febuxostat	116
Population age and sex	53.3+/-12.7 years; 105m/11f
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	eGFR 65.8+/-13 ml/min (36-106 ml/min range), sCr 1.3+/-0.2 ml/min
Further diseases	hypertension: 60 subjects (52%); hyperlipidemia: 53 subjects (46%); cardiovascular disease: 27 subjects (23%)
Focus of study	examine the long-term effects of ULT with febuxostat on eGFR
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40 to 120; <= 5 years
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE: 106 subjects (91%); >=1 sAE: 21 subjects (18%); premature discontinuation due to AEs: 13 subjects (11.2%), abnormal liver function tests: 3 subjects (2.6%); cancers: 3 subjects (2.6%); increased sCr: 2 subjects (1.7%); most frequently reported AEs (per 100 patient years): upper respiratory tract infections: 146 events (37.8); musculoskeletal pain: 91 events (23.6); headaches: 79 events (20.5); joint-related signs and symptoms: 50 events (13.0); lower respiratory tract infections: 34 events (8.8); diarrhea: 30 events (7.8); influenza viral infections: 28 events (7.3); liver function analyses: 25 events (6.3); paresthesia and dysesthesia: 24 events (6.2); limb injuries: 21 events (5.4); serious AEs (per 100 patient years): cardiac disorder: 6 events (1.6); gastrointestinal disorders: 3 events (0.8); general disorders: 1 events (0.3); hepatobiliary disorders: 2 events (0.5); infections and infestations: 5 events (1.3); injury, poisoning and procedural complications: 4 events (1.0); musculoskeletal and connective tissue disorders: 6 events (1.6); neoplasms: 4 events (1.0); nervous system disorders: 2 events (0.5); psychiatric disorders: 1 events (0.3); renal and urinary disorders: 1 event (0.3)
Result	>= 1AE: 91% (106/116); serious AEs: 18% (21/116); no subjects died; premature discontinuation due to AEs: 13/116 (abnormal liver function tests: 3; cancers: 3; increased sCr: 2)

Citation; type of article; retro- / or prospective	Chohan et al. 2012; secondary analysis (APEX; CONFIRMS; FACT); retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	35	74	21	7
Population age and sex	61,9+/-11,29 years (mean); female, <i>including all female patients from the studies (also those not treated with febuxostat)</i>			
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia, gout			
Renal function	normal renal function (5,7%), mild (28,6%) or moderate/severe (86,7%) renal impairment	normal renal function (9,5%), mild (33,8%) or moderate/severe (56,8%) renal impairment	normal renal function (4,8%), mild (23,8%) or moderate/severe (71,4%) renal impairment	normal renal function (0%), mild (42,9%) or moderate/severe (57,1%) renal impairment
Further diseases	hypertension 81,4%, diabetes mellitus 25,7%, hyperlipidemia 46,5%, obesity 73,5%; <i>including all female patients from the studies (also those not treated with febuxostat)</i>			
Focus of study	safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in women with gout; placebo and allopurinol controlled			
Medication	febuxostat			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 24 - 52 weeks	80; 24 - 52 weeks	120; 24 - 52 weeks	240; 24 - 52 weeks
Observed symptoms / adverse effects	<p>>= 1AE: 100 subjects (71,9%); upper respiratory tract infections: 24 patients (17.3%); musculoskeletal/connective tissue disorder: 18 patients (12.9%); diarrhea: 18 patients (12.9%); lower respiratory tract and lung infections: 3 patients (2.2%); urinary tract infections: 11 patients (7.9%); headaches: 10 patients (7.2%); joint-related signs and symptoms: 13 patients (9.4%); nausea and vomiting: 9 patients (6.5%); gastrointestinal and abdominal pains: 8 patients (5.8%); neurological signs and symptoms: 6 patients (4.3%); osteoarthropathies: 4 patients (2.9%); edema: 9 patients (6.5%); liver function analyses: 4 patients (2.9%); >= 1 sAE: 9 patients (6,5%), most common: cardiac disorder in 3 patients; 1 subject died (80 mg; morbid obesity, hypertensive cardiovascular disease); 60 premature discontinuations including placebo and allopurinol treated patients (87 subjects); 1 patient died (hypertensive cardiovascular disease)</p>			
Result	the majority of AEs were transient and resolved during treatment			

Citation; type of article; retro- / or prospective	Jackson et al. 2012; Secondary analysis (CONFIRMS); retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	115	128
Population age and sex	70,8+/-5,19years; 104m/11f	71,2+/-5,22years; 109m/19f
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and gout	
Renal function	normal renal function: 3 patients (2.6%); mild renal impairment: 45 patients (39.1%), moderate renal impairment: 67 patients (58.3%)	normal renal function: 2 patients (1.6%); mild renal impairment: 44 patients (34.4%); moderate renal impairment: 82 patients (64.1%)
Further diseases	any cardiovascular disease: 102 patients (88.7%); diabetes: 23 patients (20.0%); hypercholesterolemia: 15 patients (13.0%); hyperlipidemia: 66 patients (57.4%)	any cardiovascular disease: 108 patients (84.4%); diabetes: 35 patients (27.3%); hypercholesterolemia: 10 patients (7.8%); hyperlipidemia: 73 patients (57.0%)
Focus of study	efficiency and safety of febuxostat in gout patients \geq 65 years of age	
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d; eCLcr \geq 50 ml/min) + lansoprazole (15mg/d) or other flare prophylaxis; concomitant use of other medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d; eCLcr \geq 50 ml/min) + lansoprazole (15mg/d) or other flare prophylaxis; concomitant use of other medication
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	\geq 1 AE: 70 patients (60.9%); diarrhea: 14 patients (12.2%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 10 patients (8.7%); upper respiratory tract infections: 9 patients (7.8%); neurological signs and symptoms: 8 patients (7.0%); lower respiratory tract and lung infections: 2 patients (1.7%); headaches: 6 patients (5.2%); nausea and vomiting: 6 patients (5.2%); joint related signs and symptoms: 2 patients (1.7%); sAEs: 9 patients (7.8%); 25 subjects discontinued (14 due to adverse events)	\geq 1 AE: 75 patients (58.6%); diarrhea: 12 patients (9.4%); musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms: 7 patients (5.5%); upper respiratory tract infections: 11 patients (8.6%); neurological signs and symptoms: 1 patient (0.8%); lower respiratory tract and lung infections: 3 patients (2.3%); headaches: 2 patients (1.6%); nausea and vomiting: 1 patient (0.8%); joint related signs and symptoms: 8 patients (6.3%); sAEs: 8 patients (6.3%); 26 subjects discontinued (20 subjects due to adverse events)
Result	febuxostat was well tolerated despite high rates of comorbidities and concomitant medication use	

Citation; type of article; retro- / or prospective	Wells et al. 2012; secondary analysis (CONFIRMS); retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	83	78	620	618
Population age and sex	53.2+/-10.45 years; 204m/24f; african american		53.0+/-11.8 years; 1768m/95f; caucasian	
Hyperuricemia and/or gout	gout			
Renal function	based on the whole population of African American patients (228 patients); normal renal function: 50 patients (21.9%); mildly impaired (eCLcr 60 - <90ml/min): 109 patients (47.8%); moderately impaired (eCLcr 30 - <60 ml/min): 69 patients (30.3%)		based on the whole population of Caucasian patients (1863 patients); normal renal function: 680 patients (36.5%); mildly impaired (eCLcr 60 - <90ml/min): 884 patients (47.5%); moderately impaired (eCLcr 30 - <60 ml/min): 299 patients (16.0%)	
Further diseases	based on the whole population of African American patients (228 patients); any cardiovascular disease: 170 patients (74.6%); hypertension: 165 patients (72.4%); coronary artery disease: 25 patients (11.0%); cardiac arrhythmia: 19 patients (8.3%); diabetes: 57 patients (25.0%); hypercholesterolemia: 19 patients (8.3%); hyperlipidemia: 83 patients (36.4%); use of low dose aspirin (<= 325 mg daily): 40 patients (17.5%)		based on the whole population of Caucasian patients (1863 patients); any cardiovascular disease: 1024 patients (55.0%); hypertension: 937 patients (50.3%); coronary artery disease: 161 patients (8.6%); cardiac arrhythmia: 202 patients (10.8%); diabetes: 229 patients (12.3%); hypercholesterolemia: 130 patients (7.0%); hyperlipidemia: 776 patients (41.7%); use of low dose aspirin (<= 325 mg daily): 343 patients (18.4%)	
Focus of study	efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol in African American patients compared to Caucasians with gout			
Medication	febuxostat together with colchicine (0,6mg/d) or naproxen (500mg/d) + lansoprazole (15mg/d)			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months	80; 6 months	40; 6 months	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE: 38 patients (45.8%); >= 1 serious AE: 3 patients (3.6%)	>= 1 AE: 47 patients (60.3%); >= 1 serious AE: 3 patients (3.8%)	>= 1 AE: 355 patients (57.3%); >= 1 serious AE: 14 patients (2.3%)	>= 1 AE: 330 patients (53.4%); >= 1 serious AE: 24 patients (3.9%)
Result	overall rates of AEs were comparable across treatment groups; (AEs for the febuxostat treatment groups were not given in the paper)			

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Becker et al. 2013; secondary Analysis (CONFIRMS trial); retrospective			
Number of patients treated with febuxostat	89	113	600 (<i>about; no exact number given</i>)	660 (<i>about; no exact number given</i>)
Population age and sex	58.2 years (mean age); 87.5% male; based on all 312 diabetic patients		52.0 years (mean age); 95.5% male; based on all 1957 non-diabetic patients	
Hyperuricemia and/or gout	gout, hyperuricemia		gout, hyperuricemia	
Renal function	impaired renal function (78.5%; based on all 312 diabetic patients)		impaired renal function (63.3%; based on all 1957 non-diabetic patients)	
Further diseases	diabetes mellitus; cardiovascular diseases (86.2%; based on all 312 diabetic patients)		no diabetes mellitus; cardiovascular diseases (52.5%; based on all 1957 non-diabetic patients)	
Focus of study	safety and efficiency of febuxostat compared with allopurinol in diabetic and non-diabetic subjects with gout (included in patients from the CONFIRMS trial)			
Medication	febuxostat together with colchicine (0.6mg/d) or naproxen (500mg/d) + lansoprazole (15mg/d)			
Dose of febuxostat (mg/day); duration of medical treatment with febuxostat	40; 6 months	80; 6 months	40; 6 months	80; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	>= 1 AE: 41 patients (46%), mainly diarrhoea, upper respiratory tract infections, musculoskeletal or joint signs and symptoms, abnormal liver function analyses; serious AEs in 1 subject (1%); study discontinuation (6 subjects) because of AEs; 1 patient died (48 years old; brain edema and obstructive pulmonary disease)	>= 1 AE: 70 patients (62%), mainly diarrhoea, upper respiratory tract infections, musculoskeletal or joint signs and symptoms, abnormal liver function analyses; serious AEs in 8 subject (7%); APTC event with 1 patient; study discontinuation (10 subjects) because of AEs	>= 1 AE: about 348 patients (58%); mainly diarrhoea, upper respiratory tract infections, musculoskeletal or joint signs and symptoms, abnormal liver function analyses; serious AEs in 18 subject (3%); study discontinuation (109 subjects including AEs), portion of AEs not explained; <i>number of patients with serious AEs (18 patients, 3%) was used to calculate the number of patients in this group</i>	>= 1 AE: 353 patients (53%), mainly diarrhoea, upper respiratory tract infections, musculoskeletal or joint signs and symptoms, abnormal liver function analyses; serious AEs in 20 subject (3%); APTC event with 2 patients; study discontinuation (141 subjects including AEs); <i>number of patients with serious AEs (20 patients, 3%) was used to calculate the number of patients in this group</i>
Result	similar safety profiles among diabetic and non-diabetic subjects; <i>all baseline criteria are based on total cohort including allopurinol-treatment</i>			

9.3. Anhang 3

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kaczorski et al. 2011; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	66 years, female
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	renal transplant (1995)
Further diseases	nasopharyngeal swab positive for Influenza B, trace positive Epstein-Barr-Virus in the blood
Medication	febuxostat, Azathioprine, Prednisone
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 6 weeks
Observed symptoms / adverse effects	nausea, vomiting, watery diarrhea, 10-pound weight loss over 1 month, malaise, fatigue, pancytopenia (white blood cell count 700/mm ³ , neutrophile count 630/mm ³ , hemoglobin 8.3 g/dL, platelet count 34,000/mm ³), and an elevated serum-creatinine level (1.6 mg/dl), slight increase in total bilirubin (1.7 mg/dl)
Result	drug-drug interaction between azathioprine and febuxostat strongly suggested

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Abeles 2012; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	69 years, f
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	moderate renal insufficiency (GFR 36ml/min estimated)
Further diseases	diabetes, hypertension, gastroesophageal reflux disease, renal anemia; history of Allopurinol-Hypersensitivity-Syndrome with facial rash
Medication	epoetin alfa, colchicine, valsartan, glipizide, nifedipin, omeprazol, furosemide
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	initiated at 40, then titrated to 80 after one week; 1 week
Observed symptoms / adverse effects	facial swelling and erythematous tongue, diffuse pruritus, urticaria, fatigue, no muscular involvement, eosinophilia (16%), creatinine 2,8mg/dl
Result	Febuxostat Hypersensitivity (first report according to Abeles 2012) with skin reaction

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Izzedine et al. 2012; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	63 years, m
Hyperuricemia and/or gout	chronic asymptomatic hyperuricemia
Renal function	normal renal function
Further diseases	hypertension
Medication	febuxostat, calcium-channel-inhibitors
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	not mentioned; 5 months
Observed symptoms / adverse effects	acute renal failure (serum creatinine 2.47 mg/dl), nephrotic syndrom (hypoalbuminaemia, serum albumine 1.7 g/dl; proteinuria, 6g per 24 h), microscopic haematurie, aseptic leukocyturia. Both kidneys slightly enlarged on ultrasonographie
Result	ANCA-positive pauci-immune glomerulonephritis (PIGN) (probably induced by febuxostat)

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kobayashi et al. 2013; Case report; retrospective	
Number of patients treated with febuxostat	1	1
Population age and sex	74 years, f	68 years, m
Hyperuricemia and/or gout	asymptomatic hyperuricemia	newly diagnosed with hyperuricemia, serum uric acid 11.7 mg/dL
Renal function	chronic kidney disease (stage 3)	chronic kidney disease (stage 5) due to diabetic nephropathy, newly diagnosed uraemia (intermittent haemodialysis)
Further diseases	hepatitis C virus-associated liver cirrhosis (Child Pugh B)	type 2 diabetes mellitus, hypertension
Medication	febuxostat; allopurinol (50 mg/day, stopped and changed for febuxostat), amlodipine (5 mg twice daily), furosemide (40 mg/day)	initiation of febuxostat (newly diagnosed with hyperuricemia); all oral medication was discontinued temporarily: olmesartan (40 mg/day), nifedipine (60 mg/day), furosemide (60 mg/day), sitagliptin (50 mg/day), allopurinol (50 mg/day);
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	10; 11 days	10; 3 days
Observed symptoms / adverse effects	acute neutropenia (neutrophils 600/mm ³ ; WBC 1300/mm ³); G-CSF-treatment; after 7 days: WBC (3600/mm ³) and Neutrophils (2600/mm ³)	acute neutropenia (neutrophils 500/mm ³ ; WBC 1300/mm ³); G-CSF-treatment; after 7 days: WBC (5700/mm ³) and Neutrophils (4600/mm ³)
Result	acute neutropenia (agranulocytosis) associated with initiation of febuxostat	

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Dore et al. 2014; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	44 years, f
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	normal renal function
Further diseases	anti-SRP necrotizing myopathy; history of Allopurinol-Hypersensitivity-Syndrome
Medication	febuxostat + azathioprine (concomitant use of febuxostat and azathioprine to optimize thiopurines' metabolism)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 5 months
Observed symptoms / adverse effects	fever, eosinophilia and multiple hepatic masses without skin involvement or other systemic symptoms
Result	Febuxostat-Hypersensitivity; interaction between febuxostat and thiopurines; delayed onset because of chronic immunosuppressive therapy

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Kang et al. 2014; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	73 years, m
Hyperuricemia and/or gout	Gout
Renal function	chronic kidney disease stage 3 (eGFR 45ml/min)
Further diseases	hyperlipidaemia, stable angina pectoris, hypertension
Medication	febuxostat; colchicine (0.6 mg/day), rosuvastatin (10 mg/day), aspirin (100 mg/day), losartan (50 mg/day) and diltiazem (180 mg/day) for several years; allopurinol (200 mg/day) until 10 days before present admission
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	80; 10 days
Observed symptoms / adverse effects	progressive weakness in both lower extremities (muscle power grade III/V), AST (278 U/L) and ALT (285 U/L) elevation, CK (7652 U/L) and LDH (711 U/L) elevation, serum creatinine level elevation (2.54 mg/dL) microhematuria, myoglobinuria, abnormal spontaneous activities (ASA) in electromyography (EMG) and nerve conduction velocity (NCV)
Result	Febuxostat-associated Rhabdomyolysis (febuxostat may have increased the serum levels of rosuvastatin and colchicine or vice versa, leading to rhabdomyolysis)

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Laura et al. 2014; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	78 years, male
Hyperuricemia and/or gout	asymptomatic hyperuricemia
Renal function	normal renal function
Further diseases	previous myocardial infarction, persistent atrial fibrillation; previous similar skin eruptions possibly related to allopurinol
Medication	febuxostat; for more than 5 years: hydrochlorothiazide (20 mg/day), fosinopril (12.5 mg/day), torasemide (10 mg/day), barnidipine (10 mg/day), simvastatin (40 mg/day), metoprolol (100 mg/day), isosorbide mononitrate (80 mg/day), acenocoumarol (4 mg/day)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	160; 6 months
Observed symptoms / adverse effects	asymptomatic, sharply demarcated annular erythematous lesions, symmetrical distributed on the legs; lesions disappeared 4 weeks after febuxostat was withdrawn; reintroduction caused a sudden flare
Result	interstitial granulomatous drug reaction (skin reaction) due to febuxostat

Citation; type of article; retro- / or prospective	Chou et al. 2015; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	81 years, m
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	normal renal function
Further diseases	hypertension; history of hypersensitivity reaction to allopurinol possible
Medication	febuxostat, lacidipine, bisoprolol, doxazosin, colchicine, sulindac
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 2 days
Observed symptoms / adverse effects	generalized rashes, facial oedema, widespread infiltrated skin eruptions with mild purpuric changes, bilateral cervic and axillary lymph node enlargement, elevated liver enzymes (AST/ALT 54/66 U/L; significantly increased on day 10: AST/ALT 113/187 mg/dL), acute kidney injury, elevated creatinine (1.29 mg/dL), mild proteinuria and haematuria, no eosinophilia
Result	Febuxostat-associated DRESS-syndrome (first validated case using Naranjo and RegiSCARscoring system according to Chou et al. 2015)

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Ghosh et al. 2015; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	68 years, m
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	chronic kidney disease (eGFR 35+/-7ml/min)
Further diseases	type 1 diabetes mellitus, hypertension, ischaemic heart disease, peripheral vascular disease; anaphylactic reactions on colchicine and Allopurinol in history
Medication	febuxostat, aspirin, simvastatin, gemfibrozil, furosemide, metoprolol, moxonidine, insulin, omeprazol; ceftriaxone, azithromycin and amoxicillin within 2 weeks before admission to hospital
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 1 month
Observed symptoms / adverse effects	rhabdomyolysis and acute-on-chronic kidney disease (GFR 6 ml/min) with lethargy, oliguria, dehydration, elevated CK (48200 U/l), myoglobinuria, hyperkalemia; pneumonia 12 days before beginning of symptoms
Result	Febuxostat-associated rhabdomyolysis in chronic renal failure; concomitant statin and fibrate medication probably contributed to the rhabdomyolysis. Dehydration and recent pneumonia probably contributed to the acute kidney disease.

Citation; type of article; retro-/ or prospective	Bohm et al. 2016; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	34 years, m
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	normal renal function
Further diseases	obesity, hypertension, dyslipidemia, sleep apnea, depression, inactive sarcoidosis
Medication	febuxostat, allopurinol (300mg/day), colchicine (1.2 mg/day), simvastatin, lisinopril, hydrochlorothiazide, ranitidine, amitriptyline, acetaminophen with codein
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 2 months
Observed symptoms / adverse effects	jaundice, bilirubin 8.3 mg/dL, alkaline phosphatase 201 U/L, alanine aminotransferase 148 U/L, amylase 779 U/L, fatigue, nausea, abdominal pain, dark urine, itching
Result	febuxostat induced acute liver injury with jaundice

Citation; type of article; retro- / or prospective	Chahine et al. 2016; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	50 years, male
Hyperuricemia and/or gout	none
Renal function	ND
Further diseases	stage III bulky marginal zone lymphoma with no B-symptoms; no comorbidities
Medication	febuxostat (to prevent tumor lysis syndrome); chemotherapy was initiated 3 weeks ago, with first cycle of bendamustine and rituximab; valaciclovir, Bactrim forte
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	80; 3 weeks
Observed symptoms / adverse effects	severe generalized weakness, diffuse myalgia, night sweating, low-grade fever; diffuse muscle pain on palpation; CK 4417 (N<170); CK-MB 138 (N<16); hypereosinophilia of 1900/mm ³ (N<500) out of 9800/mm ³ White blood cells
Result	first case of rhabdomyolysis with hypereosinophilia (eosinophilic myositis) following the administration of febuxostat

Citation; type of article; retro- / or prospective	Oda et al. 2016; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	34 years, f
Hyperuricemia and/or gout	asymptomatic hyperuricemia
Renal function	normal renal function
Further diseases	none
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	unknown; 7 days
Observed symptoms / adverse effects	fixed drug eruption-like, pigmented (dark brown) macules on both thighs; patch testing with febuxostat on lesional skin was positive
Result	skin eruption (fixed drug eruption-like macules) caused by febuxostat

Citation; type of article; retro- / or prospective	Paschou et al. 2016; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	62 years, male
Hyperuricemia and/or gout	hyperuricemia and several gout episodes
Renal function	chronic kidney disease (eGFR 52ml/min) due to hypertensive nephrosclerosis
Further diseases	hypertension; allopurinol was interrupted 2 months before due to exfoliative dermatitis with eosinophilia and poor uric acid control; symptoms normalized after allopurinol discontinuation
Medication	febuxostat; furosemide (40 mg/day), diltiazem hydrochloride (180 mg/day), clopidogrel (75 mg/day), ranitidine hydrochloride (150 mg/day), moxonidine (0.4 mg/day); allopurinol (100mg/day, interrupted two months before)
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	80; 2 weeks
Observed symptoms / adverse effects	three-day history of fever, generalized, erythematous, maculopapular rash and pruritus; leucocytosis (16220/mm ³) with eosinophilia (6800/mm ³); moderate acute liver injury (AST 148 mg/dL, ALT 107 mg/dL, g-GT 830 mg/dL); renal insufficiency (serum creatinine 1.78 mg/dL)
Result	DRESS syndrome due to febuxostat was considered probable

Citation; type of article; retro- / or prospective	Lien and Logan 2017; Case report; retrospective
Number of patients treated with febuxostat	1
Population age and sex	76 years, female
Hyperuricemia and/or gout	gout
Renal function	chronic kidney disease stage 3, baseline serum creatinine 1.5mg/dl
Further diseases	type 2 diabetes, hypertension; history of allopurinol-induced DRESS syndrome
Medication	febuxostat
Dose of febuxostat (mg/day); duration of treatment with febuxostat	40; 2 days
Observed symptoms / adverse effects	rapid onset of rash, pruritus, acute intestinal nephritis (urine output decreased, creatinine 2.4mg/dl), generalized maculopapules coalescing into plaques without desquamation; treated with steroid, resolved after 6 weeks
Result	DRESS-syndrom; possibility of cross-reactions between allopurinol and febuxostat, 2 drugs with completely different chemical structures

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ereignisse in den Originalarbeiten	7
Tabelle 2 Sekundäre Analysen und die zugehörigen Originalarbeiten	11
Tabelle 3: Ereignisse in den sekundären analysen	12
Tabelle 4 Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen nach Häufigkeit aus den Originalarbeiten	14
Tabelle 5 Ereignisse bei einer Therapiedauer bis 1 Woche	17
Tabelle 6 Ereignisse bei einer Therapiedauer über 1 Woche bis 1 Monat	17
Tabelle 7 Ereignisse bei einer Therapiedauer über 1 Monat bis 6 Monate	18
Tabelle 8 Ereignisse bei einer Therapiedauer über 6 Monate bis 1 Jahr	19
Tabelle 9 Ereignisse bei einer Therapiedauer von mehr als 1 Jahr	20
Tabelle 10: Dosisabhängigkeit des Auftretens von Ereignissen unter Febuxostat-therapie ..	21
Tabelle 11 Auftreten von Ereignissen bei Dosierungen bis 40, 80, 120 sowie über 120 mg Febuxostat pro Tag (Quellen siehe Tabelle 10)	24
Tabelle 12 Ereignisse bei Patienten mit einer CLcr ≥ 50 und < 80 ml/min	25
Tabelle 13 Ereignisse bei Patienten mit einer CLcr < 60 ml/min	26
Tabelle 14 Ereignisse bei Patienten mit einer CLcr ≥ 30 und < 50 ml/min	26
Tabelle 15 Ereignisse bei Patienten mit einer CLcr < 30 ml/min inklusive Hämodialyse	27
Tabelle 16 Ereignisse bei Patienten mit normaler Nierenfunktion	27
Tabelle 17 Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Leberfunktion	30
Tabelle 18 Ereignisse bei Patienten unter und über 65 Jahren	32
Tabelle 19 Nebenwirkungen bei der Therapie mit Febuxostat und NSAR	35
Tabelle 20 Vergleich von Febuxostat und Allopurinol im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse	53
Tabelle 21 Vergleich von Febuxostat und Allopurinol im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse bei gabe Zusammen mit anderen Medikamenten	54

Erläuterung:

In den Tabellen enthält die Spalte "Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung" keine Patienten aus der Spalte „Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung“. Die Gesamtzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen ist die Summe aus leichten Nebenwirkungen (bezeichnet mit „Nebenwirkung“) und schweren Nebenwirkungen (bezeichnet mit „schwere Nebenwirkung“). Die Einstufung nach leichter bzw. schwerer Nebenwirkung basiert auf der Einstufung der Autoren in ihrer jeweiligen Publikation.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Auftreten von Ereignissen unter der Therapie mit Febuxostat in den Originalarbeiten	9
Abbildung 2 Auftreten von Ereignissen unter der Therapie mit Febuxostat in den sekundären Analysen	13
Abbildung 3 Die 10 häufigsten Nebenwirkungen bei der Therapie mit Febuxostat.....	15
Abbildung 4 Auftreten von Ereignissen in Abhängigkeit von der Therapiedauer	20
Abbildung 5 Auftreten von Ereignissen in Abhängigkeit der Dosis von Febuxostat.....	23
Abbildung 6 Auftreten von Ereignissen bei Dosierungen bis 40, 80, 120 sowie über 120 mg Febuxostat pro Tag	24
Abbildung 7 Nierenfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.....	29
Abbildung 8 Auftreten von Ereignissen bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 (Becker et al. 2013)	31
Abbildung 9 Auftreten von Ereignissen bei Patienten unter und über 65 Jahren.....	33
Abbildung 10 Nebenwirkungen bei Patienten mit und ohne vorbekannte Allopurinol-Unverträglichkeit.....	34
Abbildung 11 Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung unter der Therapie mit Febuxostat und NSAR.....	35

12. Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
AEs	adverse events
ARH	Arhalofenat
BUN	blood urea nitrogen
bzw.	beziehungsweise
C(L)cr	Creatinine-clearance
d	Tag
(e)CrCl	(estimated) Creatinine-clearance
(e)GFR	(estimated) glomerular filtration rate
f	female
FBX	Febuxostat
ggf.	gegebenenfalls
m	male
mg	Milligramm
ND	not determined; nicht angegeben
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
sAE	severe adverse event
sAEs	severe adverse events
sCR	serum creatinine
sUA	serum uric acid

13. Danksagung

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen, die mich während dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gresser für die Überlassung des Themas und die zuverlässige, engagierte und konstruktive Betreuung.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung meinen beruflichen Werdegang ermöglicht haben und auf die ich mich stets verlassen kann. Sarah, danke Dir für alles.

14. Eidesstattliche Versicherung

Jordan, Andreas Georg

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem
Thema:

**Nebenwirkungen und Interaktionen des Xanthinoxidasehemmers Febuxostat.
Auswertung der wissenschaftlichen Literatur.**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand