



Einige Studien wie die CARES-Studie lösten auf dem ACC 2018 mehr Verwirrung aus, als dass sie Fragen beantworteten.

Wie sicher ist das Gichtmittel Febuxostat bei Herzpatienten?

Eine von der FDA geforderte Sicherheitsstudie konnte die Bedenken bzgl. der kardiovaskulären Sicherheit des Gichtmittels Febuxostat nur teilweise ausräumen. Überraschenderweise war die Sterblichkeit unter der Substanz deutlich höher als mit Allopurinol.

Die beim ACC-Kongress in Orlando vorgestellte randomisierte doppelblinde CARES-Studie brachte so manchen Experten in Erklärungsnot. Einerseits konnte die Nichtunterlegenheit des Gichtmittels Febuxostat bzgl. der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu Allopurinol bestätigt werden. Auf der anderen Seite war die Gesamtmortalität wider Erwarten unter Febuxostat um 22 % und die kardiovaskuläre Sterblichkeit um 34 % signifikant erhöht.

Diese widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse sorgten selbst beim Studienleiter Prof. William White für Ratlosigkeit. „Das Ergebnis war gänzlich unerwartet, und momentan wissen wir nicht, wie es zu erklären ist.“

Febuxostat ist ein selektiver Nicht-Purin-Hemmer der Xanthinoxidase, der seit 2009 zur Therapie der Hyperurikämie zugelassen ist. Von der Einführung der Substanz erwartete man sich weniger Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen als unter Allopurinol, unter dem es bekanntlich zu allergischen Reaktionen und Störungen der Nierenfunktion kommen kann. Vor allem für Patienten mit Nierenerkrankungen stellt Febuxostat deshalb eine alternative Therapieoption dar.

In den Zulassungsstudien kamen allerdings Bedenken bzgl. der kardiovaskulären Sicherheit auf. Unter Febuxostat kam

es im Vergleich zu Placebo zu einer moderat erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat deshalb – so wie es auch bei Diabetesmedikamenten mittlerweile Pflicht ist – eine Studie gefordert, die den Nachweis erbringen sollte, dass die Substanz für Herzpatienten kein Risiko darstellt.

FDA forderte Sicherheitsstudie

In der multizentrischen CARES-Studie sind 6.190 Gichtpatienten mit kardialen Begleiterkrankungen über im Mittel 2,5 Jahre bis 6 Jahre lang entweder mit Febuxostat (40 mg/Tag) oder mit Allopurinol (200–600 mg/Tag je nach Nierenfunktion) behandelt worden. Nicht tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle, erneute wegen unstabiler Angina nötige Revaskularisationen sowie kardiovaskuläre Todesfälle kamen in beiden Armen ähnlich häufig vor (10,8 vs. 10,4 %; Hazard Ratio, HR: 1,03). Die Nichtunterlegenheit von Febuxostat bzgl. des primären Endpunktes wurde damit belegt. Jedoch war die Gesamtmortalität in der mit Febuxostat behandelten Gruppe signifikant höher (7,8 vs. 6,4 %, HR: 1,22), was hauptsächlich auf das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle und hier im Besonderen auf die erhöhte Rate plötzlicher Herztode zurückzuführen ist (4,3 vs. 3,2 %; HR: 1,34).

Erhöhte Sterblichkeit mit NSAID

Die erhöhte Sterblichkeit unter Febuxostat war sowohl in der Intention-to-Treat-Analyse als auch in der On-Treatment-Auswertung zu sehen, in welcher nur die Ereignisse während der Behandlungszeit (bis zu 30 Tage nach Therapieende) berücksichtigt wurden. Im Übrigen haben sehr viele Patienten (45 %) die Therapie vorzeitig abgebrochen, und zwar in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig.

Die einzige Auffälligkeit, die die Analyse von Subgruppen zutage brachte, war, dass die Sterblichkeit bei Patienten, die Febuxostat erhalten haben, nur dann signifikant erhöht war, wenn sie gleichzeitig nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) eingenommen hatten oder keine routinemäßige ASS-Therapie erhalten haben. Es gebe Hinweise, dass es unter NSAID vermehrt zu Gichtanfällen komme, schreiben die Studienautoren in der zeitgleich im „New England Journal of Medicine“ erschienenen Publikation. Dies müsse trotzdem nicht bedeuten, dass es Arzneimittelinteraktionen mit Febuxostat gebe, so White.

Letztlich gibt es momentan also keine plausible Erklärung für die in der CARES-Studie zu beobachtende erhöhte Sterblichkeit unter Febuxostat. Auch in experimentellen Studien sei bisher keine kardiotoxische Wirkung der Substanz zu sehen gewesen, so White. Derzeit laufen weitere Sicherheitsstudien, von denen man sich mehr Klarheit erhofft.

Veronika Schlimpert

67. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), 10.–12. März 2018, Orlando
William W, Saag K, Becker M et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Comorbidities. *NJEM* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895