

Febuxostat: erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber Allopurinol bei Erwachsenen mit Gicht

Bereits im November 2017 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration = FDA) auf der Basis von vorläufigen Ergebnissen einer Sicherheitsstudie auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Todesfälle unter Febuxostat hingewiesen (1). Der Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat (Adenuric[®]) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hyperurikämie und symptomatischer Gicht wie Gichtarthritis oder Gichtknoten (Tophi; 2, vgl. 3). Eine medikamentöse Dauertherapie mit Febuxostat zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit symptomatischer Gicht sollte frühestens 2 Wochen nach einem akuten Gichtanfall beginnen und ist indiziert bei mehr als 2 Gichtanfällen pro Jahr, bei Nephrolithiasis, bei bekannter Harnsäure-Überproduktion (z.B. unter Chemotherapie) und bei bereits vorhandenen Tophi (4).

In nationalen und internationalen Leitlinien wird Allopurinol als Mittel der Wahl empfohlen (4). Febuxostat soll leitlinienkonform nur bei Unverträglichkeit von Allopurinol eingesetzt werden, oder – wenn trotz genügender Dosierung von Allopurinol – keine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels (6 mg/dl) erzielt wird (4, 5). Trotzdem wurde Febuxostat, das etwa sechsmal teurer ist als Allopurinol, in Deutschland im Jahr 2016 gegenüber 2015 erneut deutlich häufiger verordnet (Änderung 21,4%; 6).

Bereits in den Zulassungsstudien zu Febuxostat waren im Vergleich zu Allopurinol häufigere kardiovaskuläre Ereignisse aufgefallen (2, 9). Dies hat zu einem Warnhinweis in der deutschen Fachinformation geführt, d.h. der Einsatz von Febuxostat bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder dekompensierter Herzinsuffizienz wird nicht empfohlen (2).

Außerdem hat sowohl die FDA als auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) dem Hersteller die Durchführung klinischer Studien nach der Zulassung auferlegt, um die kardiovaskuläre Sicherheit des Wirkstoffs weiter zu untersuchen: die CARES-Studie in den USA und die FAST-Studie in Europa (7). Die Ergebnisse der CARES-Studie wurden nun veröffentlicht (8). Sie wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (Takeda) finanziert, und er war auch am Design, der Durchführung sowie der Auswertung beteiligt.

Die CARES-Studie wurde multizentrisch und doppelblind durchgeführt; geprüft wurde auf Nicht-Unterlegenheit von Febuxostat gegenüber Allopurinol. Eingeschlossen wurden Patienten mit Gicht und bedeutsamen kardiovaskulären Vorerkrankungen, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, die entsprechend ihrer Nierenfunktion stratifiziert wurden (Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min vs. ≥ 30 aber 60 ml/min). Die Patienten wurden randomisiert behandelt mit Febuxostat (40 mg/d zu Beginn, bei Harnsäurewerten $> 6,0$ mg/dl nach 2 Wochen Erhöhung auf 80 mg/d) oder Allopurinol (in Abhängigkeit

von Nierenfunktion und Harnsäurewerten 200-600 mg/d). Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder instabiler Angina pectoris mit dringender Notwendigkeit zur Revaskularisation. Als sekundäre Endpunkte wurden die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts auch separat analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 6.190 Patienten randomisiert mit Febuxostat (n = 3.098; mittleres Alter 64 Jahre; 84,1% Männer) oder Allopurinol (n = 3.092; mittleres Alter 65 Jahre; 83,8% Männer) behandelt und über im Median 2,7 Jahre (Maximum 7 Jahre) nachverfolgt. Mehr als die Hälfte der Patienten (56,6%) setzten die Therapie vorzeitig ab, und etwas weniger als die Hälfte der Patienten (45,0%) erschienen nicht zu allen Untersuchungsterminen. Die Raten waren in beiden Therapiearmen ähnlich.

Der primäre Endpunkt trat in beiden Gruppen ähnlich häufig auf: bei 335 Patienten (10,8%) in der Febuxostat-Gruppe und 321 Patienten (10,4%) in der Allopurinol-Gruppe. Febuxostat zeigte damit im Vergleich zu Allopurinol statistisch eine Nicht-Unterlegenheit bei schweren kardiovaskulären Ereignissen (Hazard Ratio =HR: 1,03; obere Grenze des einseitigen 98,5%-Konfidenzintervalls [CI]: 1,23; p = 0,002 für Nicht-Unterlegenheit). Die Gesamtletalität (7,8% vs. 6,4%) und die Letalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (4,3% vs. 3,2%) waren in der Febuxostat-Gruppe jedoch signifikant höher als in der Allopurinol-Gruppe (HR: 1,22; CI: 1,01-1,47 bzw. HR: 1,34; CI: 1,03-1,73). Hieraus errechnet sich immerhin eine „Number needed to Harm“ von 71 bzw. 90.

Die erhöhte Sterblichkeit unter Febuxostat fand sich sowohl in der „intention-to-treat“-Analyse als auch in der „on-treatment“-Auswertung; in dieser wurden nur die Ereignisse während der Behandlungszeit (bis zu 30 Tage nach Therapieende) berücksichtigt.

Der Mechanismus, der die erhöhte Letalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen auslöst, ist unbekannt. Präklinische Studien zu Febuxostat haben keine Hinweise auf toxische Wirkungen von Febuxostat auf das Herz ergeben. Die FDA hat angekündigt, nach Erhalt der endgültigen Ergebnisse der CARES-Studie alle vorliegenden Daten umfassend auszuwerten und die Öffentlichkeit dann zu informieren (1). Das ist bisher (März 2018) noch nicht erfolgt.

Fazit: In einer randomisierten Studie mit mehr als 6.000 Patienten mit Gicht und einer bedeutsamen kardiovaskulären Krankheit in der Vorgeschichte kam es unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol vermehrt zu kardiovaskulären Todesfällen und einer höheren Gesamtsterblichkeit. Die Ergebnisse mahnen zum zurückhaltenden Einsatz dieses Wirkstoffs, insbesondere bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unterstreichen die Empfehlung für Allopurinol als Mittel der Wahl bei Patienten mit symptomatischer Gicht.

Literatur

1. <https://www.fda.gov/...> [Link zur Quelle](#)
2. Berlin Chemie Menarini: Fachinformation Adenuric[®], Stand Januar 2017.
3. AMB 2006, **40**, 19. [Link zur Quelle](#)

4. [http://www.awmf.org/...](http://www.awmf.org/) [Link zur Quelle](#)
5. KBV in Kooperation mit der AkdÄ: Wirkstoff aktuell Ausgabe 5/2014 Febuxostat. [Link zur Quelle](#)
6. Mühlbauer, B., und Schmidt, G. in: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., Klauber, J. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer-Verlag GmbH 2017. S. 487.
7. MacDonald, T.M., et al. (FAST = **F**ebuxostat versus **A**llopurinol **S**treamlined **T**rial): BMJ Open 2014, **4**, e005354. [Link zur Quelle](#)
8. White, W.B., et al. (CARES = Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities): N. Engl. J. Med. 2018, **378**, 1200. [Link zur Quelle](#)
9. White, W.B., et al. (CARES = Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities): Am. Heart J. 2012, **164**, 14. [Link zur Quelle](#)