

Febuxostat

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Febuxostat je nový, nepurinový, selektivní inhibitor xantinoxidázy s výraznějším účinkem než allopurinol. Jeho účinnost byla potvrzena ve studiích fáze III, kde ve skupině léčené febuxostatem dosáhlo signifikantně více pacientů primárního cíle (urikemie $< 360 \mu\text{mol/l}$). Febuxostat byl účinnější ve skupině pacientů se zhoršenými renálními funkcemi. Dlouhodobé extenze studií III. fáze potvrdily setrvalou účinnost a bezpečnost febuxostatu. U pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty urikemie, byl zaznamenán trvalý pokles výskytu dnavých atak, u více než 50 % pacientů došlo k vymizení tofů. Incidence nežádoucích účinků léčby febuxostatem je pravděpodobně stejná jako při léčbě allopurinolem. Febuxostat je nový, účinný lék k dlouhodobé léčbě dny.

Klíčová slova: hyperurikemie, dna, febuxostat.

Febuxostat

Febuxostat is a new non – purine selective xanthinoxidase inhibitors that is more potent than allopurinol. Its efficacy was confirmed in phase III trials, where significantly more febuxostat treated patients met the primary endpoint (serum urate $< 360 \mu\text{mol/l}$), febuxostat was more effective in subset of patients with impaired renal function. Long term extension studies confirmed the efficacy and tolerability of febuxostat. In patients with target uric acid level, the incidence of gout flares fell continually and tophi resolved in more than 50 % of patients. The incidence of adverse events during febuxostat treatment is probably similar to allopurinol. Febuxostat is new, effective drug, which offers a new option for the long term treatment of gout.

Key words: hyperuricemia, gout, febuxostat.

Prakt. lékař. 2011; 7(6): 256–257

Febuxostat

Febuxostat je nový, perorální inhibitor XO, strukturálně odlišný od allopurinolu. Jeho předností je vyšší účinnost v inhibici XO a také vysoká selektivita vůči XO, na ostatní enzymy purinového metabolismu nemá vliv. V pokusu na zvířeti byla jeho účinnost 10–30krát vyšší oproti allopurinolu. Febuxostat inhibuje oxidovanou i redukovanou formu XO (1, 2, 3).

Farmakodynamika

Podání febuxostatu zdravým dobrovolníkům vedlo k na dávce závislému poklesu průměrné 254hodinové urikemie a k vzestupu hodnot xantinu. Redukce hladin urikemie se pohybovala okolo 40 % po podání dávky 40 mg a 55 % po podání dávky 80 mg (9).

Farmakokinetika

Febuxostat je dobře absorbován po perorálním podání s vysokou biologickou dostupností ($F = 84\%$), přičemž vliv jídla nebo současně podaných antacid na biologickou dostupnost febuxostatu je nevýznamný. Biologický poločas eliminace se pohybuje mezi 5–8 hodinami. Charakteristická je výrazná vazba febuxostatu a jeho metabolitů na plazmatické bílkoviny (99%), převážně albumin. K metabolické přeměně dochází především v játrech (cytochrom P450, uridin difosfát glukuronyl transferáza) se sekrecí metabolitů do moči a stolice. Méně než 5 % podané dávky febuxostatu se vyloučí v nezměněné formě do moče (3, 4).

Lékové interakce

Febuxostat lze podávat spolu s kolchicinem, NSA, hydrochlorothiazidem i warfarinem bez úpravy dávky. Podání febuxostatu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem se nedoporučuje vzhledem k zásadní roli XO při metabolické přeměně těchto látek (3, 4).

Speciální populace

U pacientů s lehkou a střední renální nedostatečností není třeba redukovat dávku febuxostatu, obdobně není nutno dávku redukovat u lehké nebo středně závažné hepatální insuficience. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) febuxostatu roste u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Věk a pohlaví nemají výraznější vliv na farmakokinetiku a farmakodynamiku febuxostatu (3, 4).

Klinické studie

V randomizované, dvojité zaslepené studii **fáze II** se 153 pacienty prokázal febuxostat v dávkách 40, 80 a 120 mg signifikantně účinnější oproti placebo v redukci hladiny KM k cílovým hodnotám $360 \mu\text{mol/l}$ (5).

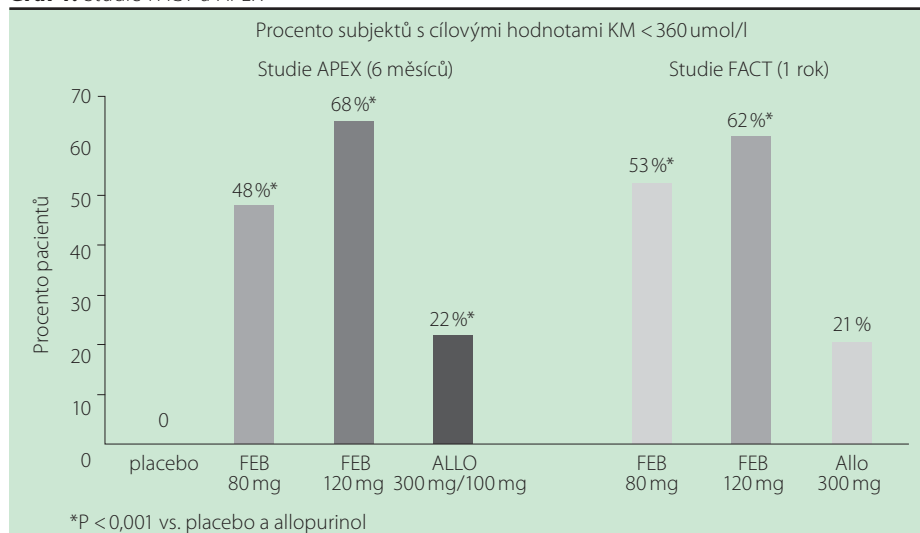
Klinické studie fáze III

Byly provedeny dvě zásadní randomizované, dvojité slepé studie III fáze – APEX (Allopurinol and Placebo – Controlled study of Febuxostat) a FACT (Febuxostat versus allopurinol Control Trial), které zahrnovaly celkem

1 832 pacientů. Obě studie měly podobný design, cíle, vstupní a výstupní kritéria, což umožnilo souhrnnou analýzu výsledků. Studie APEX porovnávala účinnost febuxostatu 80, 120 a 240 mg/den s allopurinolem 100 nebo 300 mg/den během 28 týdnů (3, 6). Studie FACT porovnávala účinnost dávky 80 a 120 mg febuxostatu s 300 mg allopurinolu/den v průběhu 56 týdnů (3, 7). Primárním cílem obou studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli hodnoty $\text{KM} < 360 \mu\text{mol/l}$ během posledních tří měsíčních kontrol. Sekundární cíle zahrnovaly procento pacientů s dosaženou cílovou urikemií při poslední návštěvě v rámci studie, počet atak dnavé artritidy a změny ve velikosti tofů. V obou klinických studiích byl používán v profylaxi dnavých atak kolchicin a NSA.

Ve studii APEX i FACT byl febuxostat signifikantně účinnější než konvenční dávky allopurinolu v procentech pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny KM (target level) během 3 měsíčních kontrol. Výsledky obou studií shrnuje graf 1.

- Ve studii FACT dosáhlo signifikantně více pacientů léčených febuxostatem (80 mg, 120 mg) cílové hodnoty KM při poslední studijní návštěvě (47, 66 % vs. 13 % allopurinol). Febuxostat byl účinnější v redukci urikemie u pacientů s velmi vysokými vstupními hodnotami KM ($> 600 \mu\text{mol/l}$).
- Incidence dnavých atak se ve skupinách s febuxostatem a allopurinolem statisticky významně nelišila.

Graf 1. Studie FACT a APEX

- Febuxostat byl účinný a bezpečný i v podskupině pacientů se signifikantně sníženou renální funkcí.
- Febuxostat byl velmi účinný i u pacientů ve věku > 65 let (3, 4, 6, 7, 8).

Pacienti, kteří úspěšně ukončili studie FACT a APEX, byli zařazení do otevřené extenze těchto studií – febuxostat/allopurinol comparative extension long term study-EXCEL, kde byli re-randomizováni k léčbě febuxostatem 80 nebo 120 mg nebo allopurinolem 100 nebo 300 mg. Primárním cílem tohoto sledování bylo opět procento pacientů, kteří dosáhli doporučené hladiny KM < 360 µmol/l. Výsledky se v podstatě nelišily od dat z předchozích studií (9). Febuxostat byl signifikantně účinnější v redukci hladiny KM oproti allopurinolu.

- 97 % pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny KM, nevyžadovalo žádnou léčbu dnových záchvatů mezi 16–24 měsíci.
- Velikost tofů byla signifikantně redukována a u 54 % pacientů bylo zaznamenáno na konci sledování dokonce vymizení tofů (9).

Pětiletá data z léčby febuxostatem poskytuje studie FOCUS se 116 zařazenými pacienty. Primárním cílem byla redukce a udržení plazmatické urikémie < 360 µmol/l při léčbě 80 mg febuxostatu s možností průběžně adjustovat dávku na 40 nebo 120 mg. Během 5 let celkem 13 subjektů ukončilo léčbu z důvodů nežádoucích účinků, celkem studii předčasně ukončilo 50 % pacientů. Při ukončení studie vykázalo uspokojivé hodnoty KM 93 % subjektů, přičemž u pacientů s tofózní chronickou dnou bylo zaznamenáno vymizení tofů u 69 % (10). Novější studie s akronymem CONFIRM (2 269 subjektů, trvání 28 týdnů) porovnávala účinnost febuxostatu

v dávce 40 mg/den, 80 mg/den a allopurinolu 300 mg (200 mg u pacientů renální insuficiencí středního stupně). Studie prokázala srovnatelnou účinnost 40 mg febuxostatu a 300 mg (200 mg) allopurinolu u subjektů s normální renální funkcí a vyšší účinnost febuxostatu 40 mg/den u pacientů s nefropatií. Febuxostat v dávce 80 mg byl účinnější než obě předchozí terapie, přičemž léčba byla srovnatelně bezpečná (11).

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky febuxostatu patří abnormality jaterních funkčních testů (39 %), průjem (3 %), bolesti hlavy (1 %) a nauzea (2 %). Procento pacientů s lehkou alterací jaterních funkčních testů není při léčbě febuxostatem vyšší oproti allopurinolu. Incidence nauzey, průjmu a cefalgii je také stejná (3).

Ve dvojité slepých studiích i jejich extenzích byl zaznamenán relativně vyšší výskyt dnových záchvatů, indukovaných febuxostatem v iniciální fázi léčby nebo po vynechání profylaxe kolchicinem, resp. NSA. Při stabilizované hladině KM při dlouhodobé terapii výskyt těchto příhod výrazně klesá (3). V randomizovaných klinických studiích byl zachycen větší počet kardiovaskulárních tromboembolických příhod u febuxostatem léčených pacientů oproti skupině léčené allopurinolem (febuxostat 0,74/100 paciento-roků, allopurinol 0,60/100 paciento-roků). Kauzální vztah k léčbě febuxostatem prokázán nebyl (4). Ve studii CONFIRM nebyl u obou dávek febuxostatu ve srovnání s allopurinolem zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků včetně kardiovaskulárních (11).

Kontraindikace

Febuxostat je kontraindikován u pacientů léčených azathioprinem nebo merkaptopurinem (10).

Závěr

Febuxostat je novější selektivní inhibitor xantinoxidázy indikovaný k léčbě hyperurikémie u pacientů se dnou.

Febuxostat není indikován k léčbě asymptomatické hyperurikémie.

Doporučené dávkování

K léčbě hyperurikémie u pacientů se dnou jsou doporučeny dávky 40 nebo 80 mg. Doporučená počáteční dávka febuxostatu je 40 mg 1x denně. Navýšení dávky na 80 mg je indikováno u pacientů, u nichž nedojde k poklesu urikémie pod 360 µmol/l po 14 dnech užívání iniciální 40 mg dávky (10).

Literatura

1. Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny. *Interní Med* 2008; 10(6): 268–272.
2. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–1324.
3. Lawrence Edwards N. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 15–19.
4. Uloric full prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021856s003lbl.pdf.
5. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 916–923.
6. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricaemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2450–2461.
7. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1540–1548.
8. Becker M, MacDonald P, Hunt B, et al. Urate-lowering (UL) efficacy and safety of daily treatment of gouty subjects with febuxostat (FEB) of allopurinol (ALLO): FACT and APEX randomized controlled trials (RCTS). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl. 3): 122.
9. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. Abstract presented at the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals (ACR/ARHP) Annual Scientific Meeting; 10–15 November 2006; Washington, DC, USA. [Abstract No. 1592].
10. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 188–194.
11. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate – lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia of gout: the CONFIRM study. *Arthritis Research Therapy* 2010; 12: R63.

Článek přijat redakcí 3. 8. 2011

Článek přijat k publikaci 3. 11. 2011

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
suchyd@fnplzen.cz