

Febuxostat: un nuovo farmaco per una vecchia malattia. Ne abbiamo davvero bisogno?

Febuxostat: a new drug for an old disease. Do we really need it?

Giovanni Gulli¹ *, Luigi de Filippis²

¹ SC Medicina Interna, Dipartimento Medico, AO "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

² Specialista reumatologo, Reggio Calabria-Lampedusa

KEY WORDS

Febuxostat
Non-purine selective
inhibitor of xanthine
oxidase
Chronic hyperuricaemia
Gout
Allopurinol

Summary **BACKGROUND** Febuxostat is a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase whose therapeutic effect is decreasing the serum uric acid concentration. Febuxostat has a marketing authorisation for the treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate/uric acid deposition has already occurred. The recommended dose of febuxostat is 80 mg once daily. If the person's serum uric acid concentration is above 6 mg/dL after 2-4 weeks, febuxostat 120 mg once daily may be considered. The most common side effects associated with febuxostat are diarrhoea, nausea, headache, liver function test abnormalities and rash. The evidence in support of the clinical effectiveness of febuxostat in comparison with allopurinol is not strong. **DISCUSSION** A meta-analysis showed that although the urate-lowering efficacy of febuxostat was statistically significantly higher than fixed-dose allopurinol (300 mg/day), a higher proportion of patients receiving febuxostat needed treatment for gout flares compared with those receiving fixed-dose allopurinol. For the febuxostat 80 mg/day group this difference was not statistically significant ($p > 0.18$), but for the 120 mg/day febuxostat group it was. Moreover, guidelines recommend dose titration for allopurinol according to therapeutic targets. It is possible that dose-titrated allopurinol may be more effective than fixed-dose allopurinol. **CONCLUSIONS** Febuxostat is a plausible improvement on current second-line options. These options are considered where allopurinol is not appropriate, e.g. because of chronic kidney disease, intolerance or lack of response.

Introduzione

Nota agli Egizi, ai Greci e ai Romani, la gotta fu associata per la prima volta ai cristalli di urato nel 1679 da Anton von Leeuwenhoek, inventore del microscopio. Sir Alfred Baring Garrod, nel 1854 [1], dimostrò la presenza di un'elevata concentrazione di acido urico nel sangue dei gottosi e i suoi studi consentirono al figlio, sir Archibald Edward Garrod, di includere, nel 1909, la gotta fra gli "errori congeniti del metabolismo" [2]. Nel 1961, McCarty e Hollander hanno introdotto l'uso del microscopio a luce polarizzata, particolarmente utile nello studio dei cristalli; da allora, sono mancate novità eclatanti nello studio di tale patologia [3].

Per molti versi, anche la storia del trattamento della gotta ha presentato un andamento simile. Il trattamento sintomatico, con colchicina prima e salicilati poi, è stato in pratica l'unico disponibile fino al secolo scorso, quando furono introdotti, in rapida successione, ormone adrenocorticotropico (1948), prednisone (1955), indometacina (1963) e, nello stesso anno, allopurinolo, primo farmaco il cui meccanismo d'azione mira a modificare il decorso della malattia, piuttosto che a trattare le fasi di acuzie. A tutt'oggi l'allopurinolo, inibitore della xantinossidasi, rimane l'agente più diffusamente prescritto [4], a un dosaggio medio di 300 mg/die.

Gli effetti avversi dell'allopurinolo, sebbene di non comune riscontro, possono essere severi, comprendendo vasculiti, sindrome di Stevens-Johnson (eritema essudativo multiforme) e sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica), e si verificano più frequentemente in pazienti con insufficienza renale [5,6].

* Corrispondenza:

Giovanni Gulli, SC Medicina Interna, Dipartimento Medico,
AO Bianchi-Melacrino-Morelli, via G. Melacrino 21,
89124 Reggio Calabria, e-mail: giovanni.gulli@virgilio.it

Il febuxostat rappresenta un elemento di innovazione degno di interesse e la prima vera novità in oltre 40 anni di terapia della gotta. Sebbene agisca anch'esso come inibitore della xantinossidasi, possiede minimi effetti sugli altri enzimi coinvolti nel metabolismo di purine e pirimidine [7] ed è metabolizzato prevalentemente per glucuronazione e ossidazione a livello epatico [8].

Il febuxostat (TEI-6720; TMX-67) è stato recentemente approvato nell'Unione Europea per il trattamento dell'iperuricemia cronica in condizioni in cui la deposizione di urato si sia già verificata [9].

Farmacodinamica

Studi in vitro hanno dimostrato come il febuxostat inibisca in maniera selettiva la xantinossidasi [7,10]. In linee cellulari, il febuxostat inibisce completamente l'attività della xantinossidasi umana, mentre l'attività di altri enzimi coinvolti nel metabolismo di purine e pirimidine viene alterata in meno del 4% dei casi [10]. Inoltre, il febuxostat ha mostrato un'inibizione della xantinossidasi sia nella forma ridotta sia in quella ossidata [11], mentre l'oxipurinolo, metabolita attivo dell'allopurinolo, lega fortemente solo la forma ridotta dell'enzima.

Altri modelli in vitro hanno dimostrato come la concentrazione di farmaco risultante nell'inibizione del 50% dell'attività (ED_{50}) della xantinossidasi/xantinodeidrogenasi derivata dal latte vaccino, dal fegato di topo o dal fegato di ratto fosse 1,4, 1,8 e 2,2 nmol/L per il febuxostat rispetto a 1.700, 380 e 100 nmol/L per l'allopurinolo [12]. In modelli animali, i livelli di urato sierico dopo 24, 48 e 72 ore dalla somministrazione di febuxostat risultavano ridotti del 55,9%, 69,6% e 73,6%, mentre con allopurinolo, alla dose di 5 mg/kg/die [13], del 28%, 42% e 45%. In ratti in cui veniva sperimentalmente indotta l'iperuricemia mediante oxonato di potassio, inibitore della fosforibosil-pirofosfato-transferasi, sia il febuxostat sia l'allopurinolo mostravano effetti ipouricemizzanti 2 ore dopo la somministrazione, con un' ED_{50} pari a 1,5 e 5,0 mg/kg, rispettivamente [12].

Nell'uomo, gli effetti del febuxostat sono stati studiati in volontari sani [14,15] e in pazienti con alterazioni renali [16] ed epatiche [17]. Da tutti questi studi emerge che il febuxostat, a dosaggi compresi tra 10 e 120 mg/die, riduce in maniera dose-dipendente i livelli di urato sierico dal 25% al 70%, che l'escrezione urinaria di acido urico diminuisce dal 46% al 66% rispetto al placebo e che, per entrambi gli effetti, il plateau si raggiunge a dosi > 120 mg/die. In volontari sani, né l'età né il sesso sembrano alterare significativamente gli effetti del febuxostat.

Per quanto riguarda i pazienti con alterazioni renali, dopo una settimana il febuxostat riduce i livelli di urato sierico rispetto al valore basale del 64%, 57% e 55% in volontari con funzione renale lievemente, moderatamente o severamente alterata [16].

Per contro, la riduzione dei livelli di urato sierico rispetto al basale in pazienti con disfunzione epatica media (clas-

se A di Child-Pugh) o moderata (classe B di Child-Pugh) era significativamente minore che in pazienti con normale funzione epatica [17].

Farmacocinetica

In seguito alla somministrazione di febuxostat in dose singola o multipla, si nota un incremento dose-dipendente nella concentrazione plasmatica massima (C_{max}). Il tempo di C_{max} è approssimativamente di un'ora [14]. Il febuxostat circola quasi esclusivamente legato all'albumina (~99%), con un volume apparente di distribuzione, allo steady state, di ~0,7 L/kg [16]. Il consumo di cibo, l'assunzione di antiacidi, l'età e il sesso non sembrano alterarne la farmacocinetica in maniera clinicamente significativa [18].

Il febuxostat viene metabolizzato principalmente mediante coniugazione dagli enzimi della uridin-difosfato-glucuronosil-transferasi (UGT), mentre solo in minima parte per metabolismo ossidativo da parte del citocromo P450.

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con alterato metabolismo renale [19], mentre nei pazienti con alterata funzione epatica la percentuale media di decremento dell'acido urico sembra minore rispetto ai soggetti sani, sebbene tale differenza sia clinicamente non significativa [17].

Il febuxostat non ha mostrato interazioni clinicamente significative con colchicina, indometacina, idroclorotiazide o warfarin [20]. Sebbene la cosomministrazione di naprossene (500 mg 2 volte/die) e febuxostat (80 mg 1 volta/die) aumenti la C_{max} e la biodisponibilità, espressa come l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC_{24}), di febuxostat del 28% e 41% rispettivamente, questo dato non appare clinicamente rilevante [21].

Studi clinici

Il primo studio in doppio cieco, controllato con placebo, volto a stabilire l'efficacia e la sicurezza del febuxostat in pazienti con gotta risale al 2005 [22]. In tale studio sono stati valutati 153 pazienti; di questi, 115 sono stati randomizzati a febuxostat alle dosi di 40 mg/die (N = 37), 80 mg/die (N = 40) o 120 mg/die (N = 38) e 38 hanno ricevuto il placebo. Tutti i pazienti hanno eseguito profilassi con colchicina per i 14 giorni precedenti la randomizzazione e per i 14 giorni successivi. L'end point primario consisteva nel raggiungimento di livelli di urato < 6,0 mg/dL al 28° giorno. La percentuale media di riduzione nei livelli di urato è stata significativamente maggiore in ogni gruppo trattato con febuxostat, con la maggiore riduzione nel gruppo che ne riceveva 120 mg/die. L'incidenza di flare di artrite gottosa è risultata simile nei gruppi trattati con placebo e con febuxostat 40 mg/die (37% e 35%, rispettivamente), mentre è stata addirittura maggiore nei gruppi trattati con febuxostat alle dosi di 80 e 120 mg (43% e 55% rispettivamente). Gli stessi autori [23] hanno con-

frontato il febuxostat con l'allopurinolo in pazienti con gotta e con concentrazioni plasmatiche di urato di almeno 8 mg/dL. Un totale di 762 pazienti è stato randomizzato a febuxostat (80 mg o 120 mg) oppure ad allopurinolo (300 mg), una volta al giorno per 52 settimane. L'end point primario era rappresentato da una concentrazione plasmatica di urato < 6 mg/dL nelle ultime tre misurazioni mensili. L'end point secondario, invece, consisteva nella riduzione dell'incidenza di attacchi gottosi e dell'estensione dei tofi. L'end point primario è stato raggiunto nel 53% dei pazienti che hanno assunto febuxostat 80 mg/die e nel 62% di coloro che sono stati trattati con il dosaggio di 120 mg, contro il 21% dei pazienti che hanno assunto allopurinolo ($p < 0,001$). L'incidenza di flare gottosi è risultata sovrapponibile nei gruppi trattati con febuxostat e in quello trattato con allopurinolo (64% per i pazienti in trattamento con febuxostat 80 mg, 70% per i pazienti trattati con 120 mg di febuxostat e 64% per i pazienti in terapia con allopurinolo). Similmente, anche la dimensione del tofo non risultava significativamente differente fra i tre gruppi.

Di recente pubblicazione, un articolo su *Arthritis and Rheumatism* [24] ha messo a confronto febuxostat (80 mg, 120 mg e 240 mg) con allopurinolo (300 mg) in pazienti con livelli di urato > 8,0 mg/dL. Di particolare interesse, in tale studio, l'inclusione di pazienti con alterata funzione renale (livelli di creatinina sierica > 1,5 e ≤ 2,0 mg/dL). Anche in questo studio, una percentuale statisticamente significativa di pazienti trattati con febuxostat 80 mg (48%), 120 mg (65%) e 240 mg (69%) raggiungeva l'obiettivo primario di livelli di urato < 6,0 mg/dL rispetto a quelli in trattamento con allopurinolo (22%) e placebo (0%). Nel gruppo con alterata funzionalità renale, una percentuale statisticamente significativa ($p < 0,05$) dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg (4/9, 44%), 120 mg (5/11, 45%) e 240 mg (3/5, 60%) raggiungeva l'obiettivo primario, rispetto allo 0% del gruppo trattato con 100 mg di allopurinolo. La percentuale di pazienti che andavano incontro a eventi avversi tra i vari gruppi è stata simile, sebbene la diarrea e le vertigini risultassero più frequenti nel gruppo in trattamento con febuxostat 240 mg. In questo stesso gruppo risultavano più frequenti i flare gottosi.

La prosecuzione open label dello studio di Becker et al. [25], che ha coinvolto 116 pazienti con l'obiettivo primario di valutare l'efficacia nel tempo del farmaco nel mantenere i livelli sierici di acido urico < 6 mg/dL, ha dimostrato, contestualmente al conseguimento dell'end point, la quasi totale assenza di flare gottosi e, nel 63% dei casi, la risoluzione dei tofi.

Discussione e conclusioni

La gotta e l'iperuricemia sono condizioni che procedono perlopiù associate. Molti soggetti hanno elevati valori di acido urico nel siero senza soffrire di attacchi di gotta, mentre altri, pur con valori moderatamente elevati di uricemia, presentano attacchi. Il vantaggio della maggiore effi-

cacia del febuxostat nel ridurre l'uricemia rispetto all'allopurinolo dimostra alcune limitazioni in ambito clinico.

Sebbene l'azienda produttrice sostenga che tre studi randomizzati controllati – sostanzialmente riconducibili allo stesso gruppo di ricerca – abbiano fornito questa evidenza, una metanalisi degli stessi studi [26] ha evidenziato che febuxostat, alla dose di 80 o 120 mg/die, è più efficace dell'allopurinolo al dosaggio di 300 mg/die nell'abbassare i livelli di acido urico ma che, rispetto alla stessa dose di allopurinolo, i flare sono altrettanto frequenti per i pazienti trattati con 80 mg di febuxostat e significativamente più frequenti nel gruppo trattato con 120 mg. Occorre inoltre sottolineare che, mentre le linee guida richiedono che l'allopurinolo sia titolato, rispetto alla risposta della concentrazione sierica di acido urico, fino a 900 mg, negli studi presentati per l'autorizzazione all'immissione in commercio la dose di allopurinolo è sempre stata di 300 mg/die.

Riteniamo che l'allopurinolo, sia per evidenze cliniche sia per valutazioni di farmacoeconomia (una compressa di allopurinolo costa 0,09 euro, una compressa di febuxostat 0,98 euro), possa ancora essere considerato il farmaco di riferimento per il trattamento dell'iperuricemia. Il febuxostat, alla dose di 80 mg/die, rappresenta verosimilmente un'utile alternativa in alcune categorie di soggetti in cui la terapia con allopurinolo è sconsigliabile (insufficienza renale) [24] e, alla dose di 120 mg/die, nei pazienti con intolleranza o non responder all'allopurinolo [27]. Finora, infatti, tali pazienti potevano effettuare un trattamento esclusivamente dietetico associato a uricosurici e alcalinizzanti urinari, con risultati non sempre soddisfacenti. In questi casi, la disponibilità di un farmaco altrettanto efficace riveste non trascurabile importanza. Dato il limitato numero di pazienti (1.834) fino a oggi studiato per una patologia che ha una prevalenza prossima all'1% ed è frequentemente associata ad altre patologie croniche che comportano l'assunzione di svariati farmaci, solo un'attenta valutazione di fase IV potrà dire quale sia il ruolo di un farmaco potenzialmente innovativo che, fino a oggi, ha fornito evidenza di una migliore capacità di ridurre i livelli sierici di acido urico ma non il numero degli attacchi gottosi.

Bibliografia

- [1] Baring Garrod A. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med Chir Trans London* 1854;37:49-59.
- [2] Garrod AE. *Inborn Errors of Metabolism*. London: Hodder & Stoughton, 1909.
- [3] Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):215-21.
- [4] Wortmann RL, Schumacher HR Jr. Monosodium urate deposition arthropathy part II: treatment and long-term management of patients with gout. *Adv Studies Med* 2005;5(4): 183-94.
- [5] Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs Aging* 1998;13(3):229-43.

- [6] Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999;59(4):925-34.
- [7] Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005;76(16):1835-47.
- [8] Hoshida S, Nishimura S, Ishii S, Matsuzawa K, Saito N, Tanaka T. Metabolites of TMX-67, a new pharmaceutical entity for the treatment of gout or hyperuricemia, and their pharmacokinetic profiles in humans. *Drug Metab Rev* 2000;32(Suppl 2):269.
- [9] Schumacher HR Jr. Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(7):893-903.
- [10] Yamamoto T, Moriwaki Y, Fujimura Y, et al. Effect of TEI-6720, a xanthine oxidase inhibitor, on the nucleoside transport in the lung cancer cell line A549. *Pharmacology* 2000;60(1):34-40.
- [11] Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 2003;278(3):1848-55.
- [12] Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H, et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol* 1993;241(2-3):183-8.
- [13] Komoriya K, Osada Y, Hasegawa M, et al. Hypouricemic effect of allopurinol and the novel xanthine oxidase inhibitor TEI-6720 in chimpanzees. *Eur J Pharmacol* 1993;250(3):455-60.
- [14] Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, et al. 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* 2004;23(8-9):1111-6.
- [15] Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2008;48(9):1014-24.
- [16] Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005;12(1):22-34.
- [17] Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2006;46(1):88-102.
- [18] Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica* 2008;38(5):496-510.
- [19] European Medicines Agency. Adenuric (febuxostat): summary of product characteristics [online]. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H777-PI-en.pdf>
- [20] Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat. *Drugs* 2008;68(13):1865-74.
- [21] Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol* 2006;46(8):855-66.
- [22] 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(3):916-23.
- [23] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61.
- [24] 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(11):1540-8.
- [25] 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(2):188-94.
- [26] NICE Technology Appraisal Guidance 164. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. www.nice.org.uk/TA164
- [27] Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 1):S4.