



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

STANDPUNTEN

**STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER
FEBUXOSTAT.**

MAART 2010

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2010

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van dit standpunt mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van dit standpunt kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 23 858
E-mail secrnvr@tiscali.nl

T.L. Jansen, M. Janssen, H. Baan, C.J. Haagsma, E.N. van Roon,
M.A.F.J. van de Laar, Sj. van der Linden

*Namens de werkgroep jicht, een commissie binnen de Nederlandse Vereniging voor
Reumatologie:*

Dr. T.L. Jansen, reumatoloog, Medisch Centrum Leeuwarden

Dr. M. Janssen, reumatoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Mevrouw dr. H. Baan, reumatoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

Dr. E.N. van Roon, klinisch farmacoloog/ziekenhuisapotheker, Medisch Centrum
Leeuwarden

Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Prof. dr. Sj. van der Linden, reumatoloog, Maastrichts Universitair Medisch Centrum

Doel

Hierbij willen we de plaats aangeven van febuxostat in de behandeling van jicht. Namens de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie zijn de auteurs binnen de werkgroep jicht actief om met de huidige *evidence* een plaats aan te geven: wanneer te starten met febuxostat, en welke controles hierbij nodig zijn.

Introductie

Jicht komt voor in 1% tot 2 % van de Nederlandse bevolking. Het betreft hier een stoornis in de stofwisseling van urinezuur waardoor er klinische symptomen zijn ontstaan [1]. Deze stofwisselingsstoornis is meestal goed en afdoende te corrigeren [2-4]. Gewoonlijk bestaat urinezuurverlagende therapie (ULT) uit xanthine oxidatie remmers/*inhibitors* (XOI) en/of uricosurica. In Nederland zijn slechts één XOI, te weten allopurinol, en één uricosuricum benzobromaron (Desuric[®]) beschikbaar [5]. Middels een artsenverklaring kan eventueel een alternatief uricosuricum (probenecide) worden geïmporteerd. Het gebrek aan alternatieve behandelopties is deels debet aan de matige jichtzorg. Recent is een nieuw non-purine selectieve XOI beschikbaar gekomen, en deze is een krachtig alternatief voor allopurinol: febuxostat. Febuxostat is door de EMEA in mei 2009 al toegelaten voor de behandeling van jicht geassocieerd met hyperuricemie. [6]

Voor marketing door Europa heeft Ipsen zich gesteund met de 'Menarini group', eventueel kan febuxostat (Adenuric[®]) nu besteld worden bij de internationale apotheek via welke Uloric[®] zal worden geleverd.

Xanthine-oxidaseremming

Allopurinol is een pyrazolopyrimidine, en wordt over de gehele wereld voorgeschreven als eerste keus ULT bij symptomatische jicht. Allopurinol heeft bewezen effectiviteit bij alle gevallen van jicht met hyperuricemia. Vanwege een lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet oxipurinol, 14-28 uur, kan allopurinol eenmaal daags worden toegediend. Een adequate dosering is soms maar 100 mg allopurinol daags, maar meestal een enkele dosis van 300 mg. Regelmatig zijn echter hogere doseringen nodig tot wel 900 mg daags. In 56-65% van de patiënten (ongestoorde nierfunctie) bereikt men met dagelijks 300 mg allopurinol de (EULAR-)uraatstreefwaarde < 0.36 mmol/l [7,8], maar mits getolereerd, is in 93% een dosering van 600 mg allopurinol nodig om de voornoemde streefwaarde te halen. [8]

Wanneer men de lagere (Britse) uraatstreefwaarde < 0.30 mmol/l hanteert, dan blijkt men in slechts 20-26% van de patiënten deze te halen met dagelijks 300 mg allopurinol [7,8], doch in 78% bij een dagelijkse dosering van 600 mg allopurinol. [8]

Ongeveer 20% van de allopurinolgebruikers rapporteren bijwerkingen, zo ernstig zelfs dat deze in 5% leiden tot staken van therapie. [1] Zeldzaam maar potentieel levensbedreigend is het allopurinolhypersensitiviteitssyndroom. Een ernstige bijwerking – toegeschreven aan allopurinol bij een verlaagde creatinineklaring – is tevens een verlengde halfwaardetijd van metaboliet oxipurinol, derhalve stelden Handle et al. in 1984 voor de allopurinoldosering aan te passen aan de individuele creatinineklaring. Men titreert de dosering allopurinol bij individuele patiënten dan op basis van serumuraat en creatinineklaring.

Een alternatieve behandeloptie, in geval van allopurinolintolerantie, kan zijn het starten van een uricosuricum. In een recente RCT (*randomized controlled trial*) was dagelijks 100-200 mg benzobromaron vergelijkbaar qua effectiviteit met 300-600 mg allopurinol. [7,8]

Langetermijnveiligheid van benzobromaron was recentelijk geen onderwerp van studie. Toch is benzobromaron vanwege twijfel omtrent veiligheid met betrekking tot de lever, in 2003 enige tijd van de markt gehaald, om na krap een jaar weer terug te komen op de markt, nu via de firma Prostrakan onder de naam Desuric[®] met de restrictie: na allopurinolintolerantie. [5]

Febuxostat

Het actieve bestanddeel is een nieuwe chemische structuur: 2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazol-5-carboxylzuur, verpakt in een dosering van 80 of 120 mg febuxostat (Adenuric®). ADME-studies ten aanzien van veiligheid zijn gedaan in muizen, ratten en honden. Toxicokinetische studies, inclusief in vivo genotoxische studies zijn verricht in muizen, ratten, konijnen en honden. Humane studies zijn verricht, voornamelijk in mannen. Voor preklinische en farmacologische studies zie appendix 1, voor klinische registratiestudies zie appendix 2.

Febuxostat is een nieuwe non-purine, selectieve XO1. Farmacokinetiek van febuxostat toont lineaire kinetiek van 10 tot 120 mg dagelijks. Dosisaanpassing vanwege lichte nier-/leverfunctiestoornissen lijken niet nodig. Dagelijks 10-120 mg febuxostat verlaagt het serumuraat met 25%-70%. Profylaxe met colchicine of een nonsteroïdaal anti-inflammatoire *drug* is geïndiceerd voor en tot een halfjaar na het starten met febuxostat. Febuxostat 80 mg en 120 mg dagelijks lijkt krachtiger dan dagelijks 300 mg allopurinol, maar minder krachtig dan dagelijks 600 mg allopurinol, echter een directe vergelijking *head-to-head* is er niet: de uraatstreefwaarde < 0.36 mmol/l wordt bereikt in 48%-53% bij dagelijks 80 mg febuxostatgebruik, 62%-65% bij dagelijks 120 mg febuxostat en in 69% bij gebruik van 240 mg febuxostat bij Noord-Amerikaanse patiënten versus 56-65% bij gebruik van dagelijks 300 mg allopurinol en in 85-93% bij dagelijks 600 mg allopurinol bij West-Europese c.q. Nederlandse jichtpatiënten.[7-10]

Indicaties en contra-indicaties

Gebaseerd op beschikbare gegevens (effectiviteit, bijwerkingen en prijs) en *expert opinion* is de huidige status van febuxostat als volgt: febuxostat is een krachtig urinezuurverlagend medicament maar dient momenteel niet als eerste keus ULT te worden gegeven. Voor febuxostat is plaats ná allopurinol en hiervoor zien de auteurs de volgende (contra)indicaties.

Indicaties

1. Allopurinol-intolerantie. Dan extra fysieke en laboratoriumcontroles inbouwen bij starten febuxostat.
2. Allopurinolallergie; momenteel zijn er geen data voorhanden betreffende eventuele kruisallergie. (Echter, deze valt op voorhand niet te verwachten gezien de sterke verschillen in moleculaire structuren)
3. Ineffectiviteit van allopurinol bij de hoogstgetolereerde dosis: geen significante daling van serumuraat ondanks adequate inname/therapietrouw.
4. Milde nierfunctiestoornissen: endogene creatinineklaring < 30 ml/min maar > 20 ml/min. Een lagere startdosering van 40 mg febuxostat kan worden overwogen.
5. Milde non-alcoholische hepatitis (ALAT < 2x bovengrens van normaal).

Contra-indicaties

1. Intolerantie voor febuxostat, zoals bij ontwikkeling van één van de ernstige bijwerkingen.
2. Febuxostat-geïnduceerde transaminasestijging > 3x bovengrens van normaal.
3. Xanthine-geassocieerde bijwerkingen.
4. Niertransplantatiepatiënten die azathioprine gebruiken: febuxostat kan het metabolisme van azathioprine en 6-mercaptopurine beïnvloeden, vergelijkbaar met allopurinol. Derhalve is voorzichtigheid geboden.
5. Zwangerschap of vrouwen in fertiele levensjaren met inadequate contraceptie.
6. Voorzichtigheid is geboden bij ischemische hartziekte en congestief hartfalen.

Researchagenda

De auteurs zijn van mening dat er nog in enkele domeinen onzekerheden zijn. In fase-IV-studies zouden deze lacunes in kennis dienen te worden opgevuld. Het meest urgent zijn de volgende onderwerpen:

1. Dosistitratie bij nierfunctiestoornissen.
2. Veiligheid en tolerantie van febuxostat bij jichtpatiënten met intolerantie of bijwerkingen op allopurinol en benzbromaron.
3. Specifieke farmacovigilantie is gewenst bij hematologische en leverfunctie-effecten, evenals ten aanzien van schildklierfunctie.
4. Cardiovasculaire veiligheid.

Monitoring

Voordat febuxostat wordt voorgeschreven:

Documentatie van intolerantie/ineffectiviteit/contra-indicatie voor allopurinol.

1. Volledig bloedbeeld; aspartaat-/alanine-aminotransaminasen:ASAT en ALAT; albumine; TSH, creatinine; uraat; eventueel 24-uursuraat-/creatinineklaring (als additionele maat voor compliantie).
2. Profylaxe met colchicine in adequate dosering of een alternatief NSAID gedurende minimaal 3 dagen voor start met febuxostat; cave: langdurig NSAID-gebruik.
3. Wanneer nierfunctie verminderd is (creatinineklaring < 30 ml/min) febuxostat in een lagere dosering starten: 40 mg per dag. Normaliter wordt febuxostat gestart in een dosering van 80 mg per dag mits creatinineklaring > 30ml/min.

Gedurende therapie:

1. Na 2-4 weken: volledig bloedbeeld (VBB); creatinine; serumuraat; ALAT en/of ASAT; 24-uurs uraat-/creatinineklaring.
2. Na 12 weken en elke 8 weken erna (gedurende minimaal eerste 2 jaar): VBB; creatinine; uraat; ALAT en/of ASAT; 24-uurs uraat-/creatinineklaring.
3. Na 6 maanden en elke 6 maanden erna TSH.
4. Uraatstreefwaarde vaststellen bijvoorkeur volgens EULAR: < 0.36 mmol/l.
5. Als de individuele streefwaarde niet kan worden bereikt middels febuxostatmonotherapie, dan valt combinatietherapie met een van de uricosurica te overwegen (echter gegevens hierover zijn nog niet voorhanden).
6. In geval van ineffectiviteit van therapie met 80-120 mg febuxostat zou deze gestopt moeten worden binnen 3 maanden.

Samenvattend

Febuxostat vormt een aanvulling op het medicamenteuze arsenaal bij kristalbewezen jicht, en dient overwogen te worden als enerzijds voorafgestelde streefwaarden niet gehaald worden met allopurinolmonotherapie en/of combinatietherapie allopurinol plus uricosuricum, of anderzijds als er een intolerantie/allergie voor allopurinol bestaat.

Appendix 1 *Farmacologische studies inzake febuxostat*

Farmacologie van febuxostat

Na een eenmalige orale dosis van 80 mg [¹⁴C] febuxostat aan 6 mannelijke vrijwilligers is er een snelle absorptie: $T_{max}=0.58$ uur. De farmacokinetiek van totaal febuxostat was tijd noch dosisafhankelijk bij orale doseringen van 10 tot 120 mg daags. Bij hogere doseringen dan 120 mg daags werd een grotere dan verwachte toename in de AUC gezien, terwijl de maximale concentratie (C_{max}) lineair toeneemt met de dosering tussen 10 mg en 240 mg daags. Febuxostat heeft een hoge bindinggraad aan humane plasma-eiwitten: > 98% voornamelijk aan de diazepam-bindingsplaats. Febuxostat heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 tot 6 uur.

Farmacokinetische interactiestudies in vitro toonden dat febuxostat een remming bewerkstelligt van het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6, echter niet van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, noch CYP3A4. Gezien de lage vrije concentratie van febuxostat bij aanbevolen maximale dagdosering van 120 mg, is van significante interactie (met metoprolol/nortriptyline/codeïne/haloperidol) zeer waarschijnlijk geen sprake. Er zijn een achttal in vivo interactiestudies verricht, gericht op een mogelijke interactie met colchicine, naproxen, hydrochlorothiazide en warfarine: gelijktijdige toediening vereist geen dosisaanpassing. Wel werd significante interactie gevonden met de combinatie van 80 mg febuxostat gedurende 7 dagen en 500 mg naproxen tweemaal daags: gelijktijdige toediening van naproxen doet de febuxostat C_{max} , AUC_{24} en $T_{1/2}$ stijgen met +28%, +41% en +26%, respectievelijk. Ter vergelijking: febuxostat monotherapie induceert een +28% verandering in klaring door glucuronidering. Deze toename in blootstelling aan febuxostat wordt niet verwacht veiligheidsproblemen te geven, en dosisaanpassing wordt derhalve niet nodig geacht.

Klinische studies bij de mens

De dosering proportionaliteit is onderwerp van studie geweest in één fase-I-studie met gezonde vrijwilligers bij doses van 10 tot 240 mg febuxostat daags en in één fase-II-studie bij patiënten met de doses 40, 80 en 120 mg daags.

Nierfunctiestoornissen: een multicenter, fase-I-studie (n=32) onderzocht de farmacokinetiek, en veiligheid van febuxostat bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met een normale versus een verminderde nierfunctie. Febuxostat 20 mg viermaal daags werd oraal toegediend gedurende 7 dagen aan personen met een normale creatinineklaring (n=11; eGFR > 80 ml/min/1.73 m²) versus personen met een lichte nierdysfunctie (n=6), versus middelmatige (n=7) versus ernstige nierfunctiestoornis (n=7; eGFR: 10-29 ml/min/1.73 m²).

Farmacokinetiek: gemiddelde T_{max} voor febuxostat was ongeveer 1 uur voor alle behandelgroepen, gemiddelde C_{max} en AUC_{24hrs} : $2,9 \pm 1,3$ microgr/ml en $7,5 \pm 2,7$ microgr.hr/ml, en voor ongebonden febuxostat gemiddelde C_{max} en AUC_{24hrs} : $25,0 \pm 12,8$ nanogr/ml en $65,5 \pm 28,1$ nanogr.hr/ml. De totale AUC_{24hrs} is ongeveer 48%, 48% en 76% hoger voor patiënten met een lichte, middelmatige en ernstige nierfunctiestoornis, respectievelijk. De AUC van actieve metabolieten nemen proportioneel meer toe dan de oorspronkelijke febuxostatdosering; de urine-excretie van de metabolieten is in het algemeen lager in patiënten met nierfunctiestoornis dan in patiënten met een normale nierfunctie. Actieve metabolieten hebben een hogere vrije concentratie dan febuxostat, en dit kan een groter activiteitsverschil geven dan de verandering in de totale concentraties. De AUC van de eerste 24 uur voor febuxostat en alle drie de metabolieten tonen een lineaire relatie met Cl_{cr} .

De klaring van onveranderde metabolieten bij ernstige nierfunctiestoornissen is meer dan 10-keer lager dan bij personen met een normale nierfunctie.

Farmacodynamiek: de gemiddelde serum xanthineconcentratie bij personen met 80 mg febuxostat neemt toe van 0,15 mg/dl bij personen met een normale nierfunctie tot 0,21, 0,38 en 0,63 mg/dl bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. Vanwege grote variabiliteit bij ernstige nierfunctiestoornissen, de shift in febuxostat-/metabolietratio en farmacodynamische resultaten, is het onmogelijk veiligheidsdata te extrapoleren van een groep van gezonde vrijwilligers die hoge doses febuxostat gedurende slechts een korte periode (tot maximaal 2 weken) naar patiënten met ernstiger nierfunctiestoornissen met langdurige blootstelling.

Leverfunctiestoornissen: in een *open label* fase-I-studie (n=27) heeft men de farmacokinetiek en farmacodynamiek evenals de veiligheid van febuxostat bij mannen en vrouwen met normale leverfuncties (n=11) en bij patiënten met lichte (n=8) en matige (n=8) leverfunctiestoornissen. Echter patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, volgens Child-pughclassificatie, werden geëxcludeerd, en dagelijks 80 mg febuxostat werd gegeven gedurende slechts 7 dagen. Lichte tot matige leverfunctiestoornis heeft geen invloed op blootstelling aan febuxostat noch aan actieve metabolieten gedurende deze korte periode van slechts 1 week.

Leeftijd en geslacht: farmacokinetiek en farmacodynamiek bleken niet door leeftijd of geslacht beïnvloed te worden, zodat er geen noodzaak is tot enige dosisaanpassing. Ten aanzien van het niet-Kaukasische ras kan men geen definitieve conclusies trekken vanwege het kleine aantal patiënten van dergelijke afkomst.

Appendix 2 *Klinische effectiviteitsstudies met febuxostat en nevenwerkingen*

Becker et al. hebben willekeurig 762 patiënten met jicht en met serumuraatconcentraties boven 0,48 mmol/l ingedeeld om of febuxostat (80 mg of 120 mg) of allopurinol (300 mg) dagelijks te gebruiken gedurende 52 weken; 760 patiënten ontvingen de studiemedicatie. [9] Profylaxe tegen jichtaanvallen werd geregeld door naproxen of colchicine gedurende week 1 tot en met 8. Het primaire eindpunt was een serumuraatstreefwaarde < 0.36 mmol/l bij de laatste driemaandelijke metingen. Als secundaire eindpunten werd gekeken naar de incidentie jichtaanvallen en topheuze oppervlak. Het primaire eindpunt werd bereikt in 47%-53% van de patiënten die 80 mg febuxostat gebruikten, 62%-66% van hen die 120 mg febuxostat, en 21% van hen die 300 mg allopurinol gebruikten (P < 0.001 voor vergelijking van elke febuxostatgroep met de allopurinolgroep. Dagelijks 80 of 120 mg febuxostat, zo concludeerde men, is effectiever dan 300 mg allopurinol in het verlagen van de SUA, zie tabel 1. Echter de vermindering in jichtaanvallen en topheuze bulk vonden echter vergelijkbaar plaats in alle drie de behandelgroepen.

SUA < 0,30 mmol/l	Allopurinol 300: 20-26% [7,8] 13% [9]	Febuxostat 80: 47% [9]	Febuxostat 120: 66% [9]
SUA < 0,36 mmol/l	Allopurinol 300: 56-65% [7,8] 36% [9]	Febuxostat 80: 74% [9]	Febuxostat 120: 80% [9]

Tabel 1. Percentage patiënten die streefwaarde voor serumuraat (SUA) behalen tijdens laatste studievisite zoals in linkerkolom vermeldt staat. [7-9]

Schumacher et al. hebben at random 1072 jichtpatiënten, inclusief met nierfunctiestoornissen, en met serumuraatconcentraties van minimaal 0,48 mmol/l ingedeeld om behandeld te worden met of febuxostat (80 mg of 120 mg of 240 mg) versus allopurinol (300 mg of 100 mg) eenmaal daags gedurende 28 weken versus placebo [10]; er werden significant hogere percentages behandeld met febuxostat 80 mg (48%), 120 mg (65%) en 240 mg (69%) die het primaire eindpunt van minimaal driemaandelijke SUA-spiegels < 0,36 mmol/l in vergelijking met allopurinol (22%) en placebo (0%). Een significant hoger percentage patiënten met nierfunctiestoornis behandeld met febuxostat 80 mg (4 van de 9=44%), 120 mg (5 van de 11=45%) en 240 mg (3 van de 5=60%) bereikte het primaire eindpunt vergeleken met degenen die behandeld waren met dagelijks 100 mg allopurinol (0 van de 10=0%).

SUA < 0,36 mmol/l	Allopurinol 100: 0%	Allopurinol 300: 22%	
	Febuxostat 80: 48%	Febuxostat 120: 65%	Febuxostat 240: 69%

Tabel 2. Percentage patiënten met een normale nierfunctie die streefwaarde voor serumuraat (SUA) behalen zoals in linkerkolom vermeldt staat. [10]

Serious adverse events (SAE) treden in alle groepen vergelijkbaar op, behalve diarree en duizeligheid beide frequenter in de groep met 240 mg febuxostat. Redenen voor staken met therapie waren vergelijkbaar in de groepen, behalve ten aanzien van jichtaanvallen, welke frequenter bij febuxostat dan bij allopurinol optreden. Schumacher et al. concludeerden dat elke dosering febuxostat krachtiger het SUA verlaagt beneden de 0,36 mmol/l dan bij allopurinol of placebo, ook bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis. [10]

Becker et al. hebben *at random* 153 patiënten ingedeeld in een fase-II-RCT, inclusief patiënten van 23 tot wel 80 jaar, om of febuxostat 40 mg versus 80 mg versus 120 mg of placebo eenmaal daags gedurende 28 dagen met colchicineprofylaxe. [11] SUA-concentraties bereikte een spiegel < 0,36 mmol/l in 56% versus 76% versus 94% versus 0% in respectievelijke febuxostatdoseringen en placebo. De streefwaarde voor SUA < 0,30 mmol/l werd bereikt in 21%, 49%, 88% en 0% respectievelijk. De auteurs concludeerden dat febuxostat effectief is en goed verdragen en veilig voor in ieder geval de kortetermijn. [11] Momenteel hebben we een vijfjaar open label extensiestudie, inclusief 116 patiënten na 28-dagen dubbelblindestudie (met slechts 58 *completers*) febuxostat resulteerde in een langdurige situatie met SUA < 6,0 mg/dl (0,36 mmol/l) bij de meeste patiënten. Dit was geassocieerd met nagenoeg complete remissie van jichtaanvallen, en het oplossen van tophi in de meerderheid van patiënten ten koste van enkele bijwerkingen [12]. In deze vijfjaarsstudie meldden 13 van de 116 (11%) bijwerkingen als primaire reden om te stoppen. Dit is een reden om vroegtijdig te stoppen met genoemde medicatie. De meest gebruikelijke bijwerkingen die leidden tot staken van febuxostat waren abnormale leverfunctietests (n=3), kanker (n=3) en stijging in serumcreatinine (n=2). Deze abnormaliteiten losten op binnen 10-106 dagen, en de 3 abnormale leverfunctietests en 1 van renale disfuncties werden beschouwd gerelateerd te zijn aan studie-*drug-treatment*, alhoewel alcoholmisbruik slechts werd uitgesloten in 2 van de 3 leverfunctiestoornissen.

Allopurinol 100 mg/dy: ± 10%	Allopurinol 300mg/dy: 21%-36% in USA vs 56-65% in Nederlands cohort	Allopurinol 600 mg/dy: 85-93% in Nederlands cohort
Febuxostat 80 mg/dy: 53-76%	Febuxostat 120 mg/dy: 62-94%	Febuxostat 240 mg/dy: 69-80%

Tabel 3. Percentage patiënten (cave: patiënten uit USA vs. Dutch cohort) die de EULAR-streefwaarde bereiken zijnde SUA < 0,36 mmol/l. [7-11]

Appendix 3 *Frequent gerapporteerde bijwerkingen*

NB Het is aanbevolen ernstige nevenwerkingen te melden aan de lokale autoriteiten (NL: www.lareb.nl).

Frequent gerapporteerde bijwerkingen	in 116 subjects	percentage	
Bovenste LWI	51	53	
Locomotore klachten	42	36	
Gewrichtgebonden tekens/symptomen		33	28
Diarree		24	21
Influenza		20	17
Hoofdpijn		18	16
Par/dysesthesie		16	14
Lagere LWI		15	13
Leverfunctiestoornis		15	13
Vasculaire hypertensieve stoornis		15	13
Gastro-intestinale/abdominale klachten		14	12
Rash/eruptie/exantheem		14	12
Oedeem		12	10
Pijn en klachten		12	10
Peesklachten		12	10
Ernstige bijwerkingen (SAE)			
Personen met minimaal 1 SAE		21	18
AV-block of atriumfibrillatie		6	5
Dunnedarmobstructie/diverticulaire of appendiculaire perforatie		3	3
Non-cardiale thoracale pijn		1	< 1
Cholecystitis		2	2
Infecties/infestaties		4	3
Traumatisch: fractuur/excoriatie		3	3
Intervertebral discusdegeneratie/rotator cuff syndroom/osteopor. fractuur		5	4

Neoplasma	4	3
Alzheimer/CVA	2	2
Depressie	1	< 1
Urineretentie	1	< 1

Tabel 3. Bijwerkingen in 5 jaar follow-upstudie. [12]

Literatuur

1. Wortmann RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Current Opin Rheumatol* 2005; 17: 319-24.
2. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout – Part I Diagnosis: report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-11.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-24.
4. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G. British society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2008; 46: 1372-4. E-pub 2007 may 23.
5. Jansen TL, Reinders MK, Van Roon EN, Brouwers JRBJ. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of “absence of evidence is evidence of absence?” *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 651.
6. CHMP assessment report for Adenuric / febuxostat. Doc ref EMEA/258531/2008
7. Reinders MK, Van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, Van de Laar MAFJ, Brouwers JRBJ. Efficacy and tolerability of urate lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of Allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:51-6. (Doi 10.1136/ard.2007.083071)
8. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, Van Roon EN, Delsing J, Van de Laar MAFJ, Brouwers JRBJ. A randomized controlled trial with dose escalation on the efficacy and tolerability of Allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in gout patients. *Ann Rheum Dis* 2008. Doi 10.1136/ard.2008.091462
9. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-61.
10. Schumacher HR, 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 Care & Res* 2008; 59: 1540-8.
11. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, 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: 916-23.
12. Schumacher HR, 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* 2009; 48: 188-94.