



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)

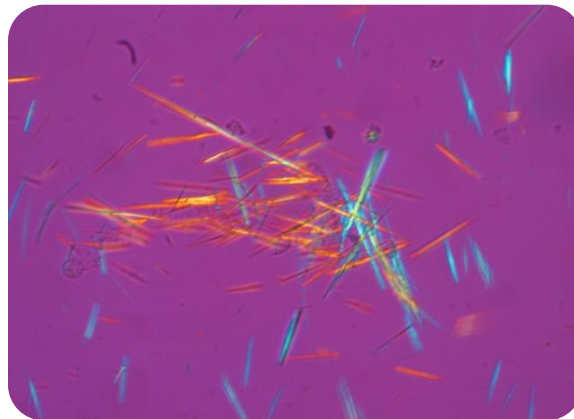
Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων 2012

**8-11 Μαρτίου 2012
ΛΙΜΝΗ ΠΛΑΣΤΗΡΑ
Παραδοσιακοί ξενώνες**



**«Η αντιμετώπιση και το κόστος των αυτοάνοσων
και των μεταβολικών μυοσκελετικών παθήσεων»**

Ουρική νόσος

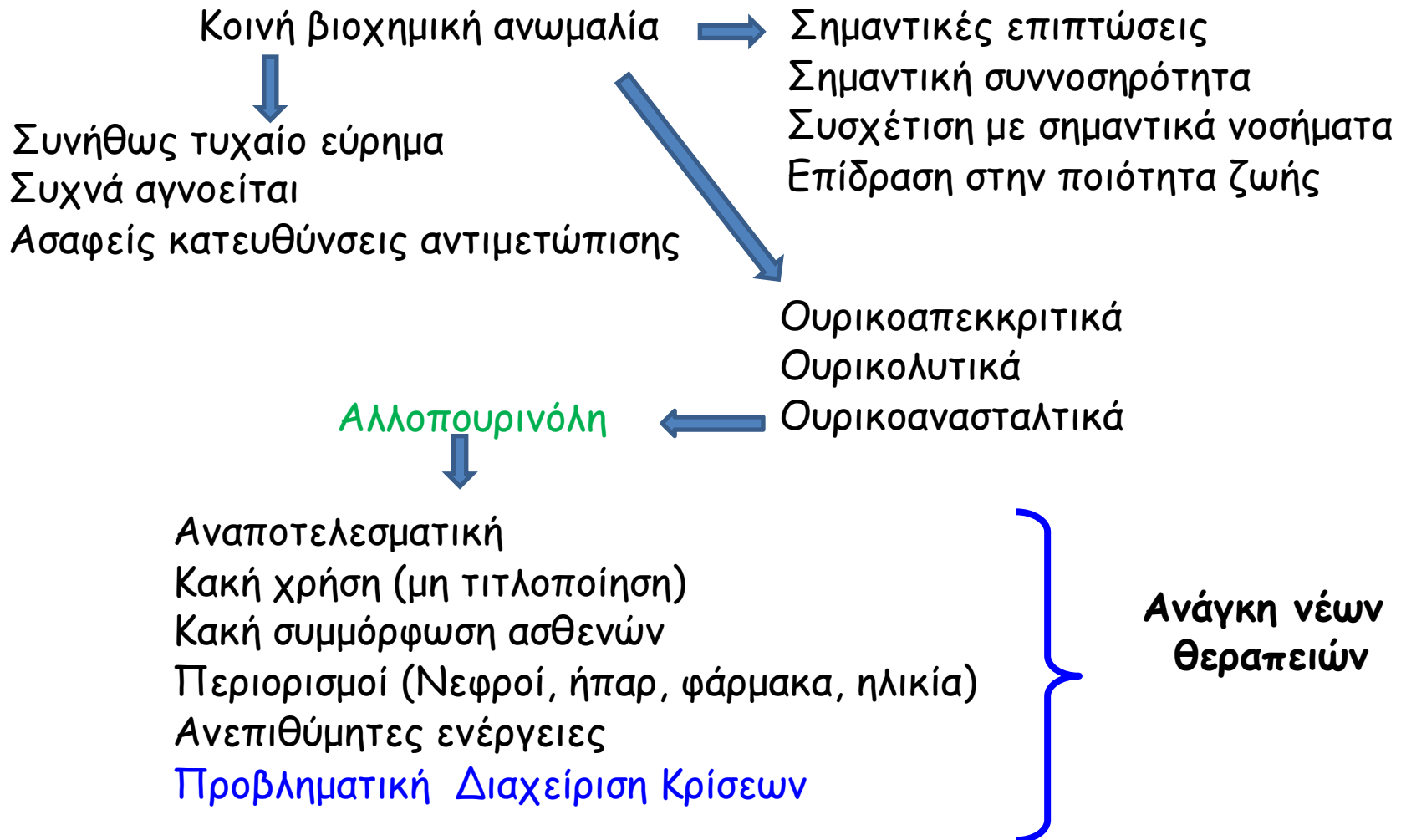


Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ουρικής νόσου



Δήμος Κ. Πατρίκος
Ρευματολόγος 401 ΓΣΝΑ
Λίμνη Πλαστήρα 10/3/12

Υπερουριχαιμία - Ουρική Νόσος



Θεραπεία υπερουριχαιμίας και πρόληψη εξέλιξης της ουρικής νόσου

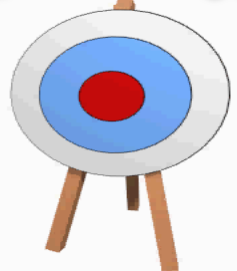
■ Σκοποί - Στόχοι

- Μείωση του ουρικού < **6mg/dL** για αποσυμφόρηση της δεξαμενής ουρικού και μείωση των εναποθέσεων κρυστάλλων
- Επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων ουρικού **χωρίς τοξικότητα**

■ Θεραπεία εφόρου ζωής

- Διαλείπουσα ή διακοπή συνδυάζεται με υποτροπή, τόφους κλπ

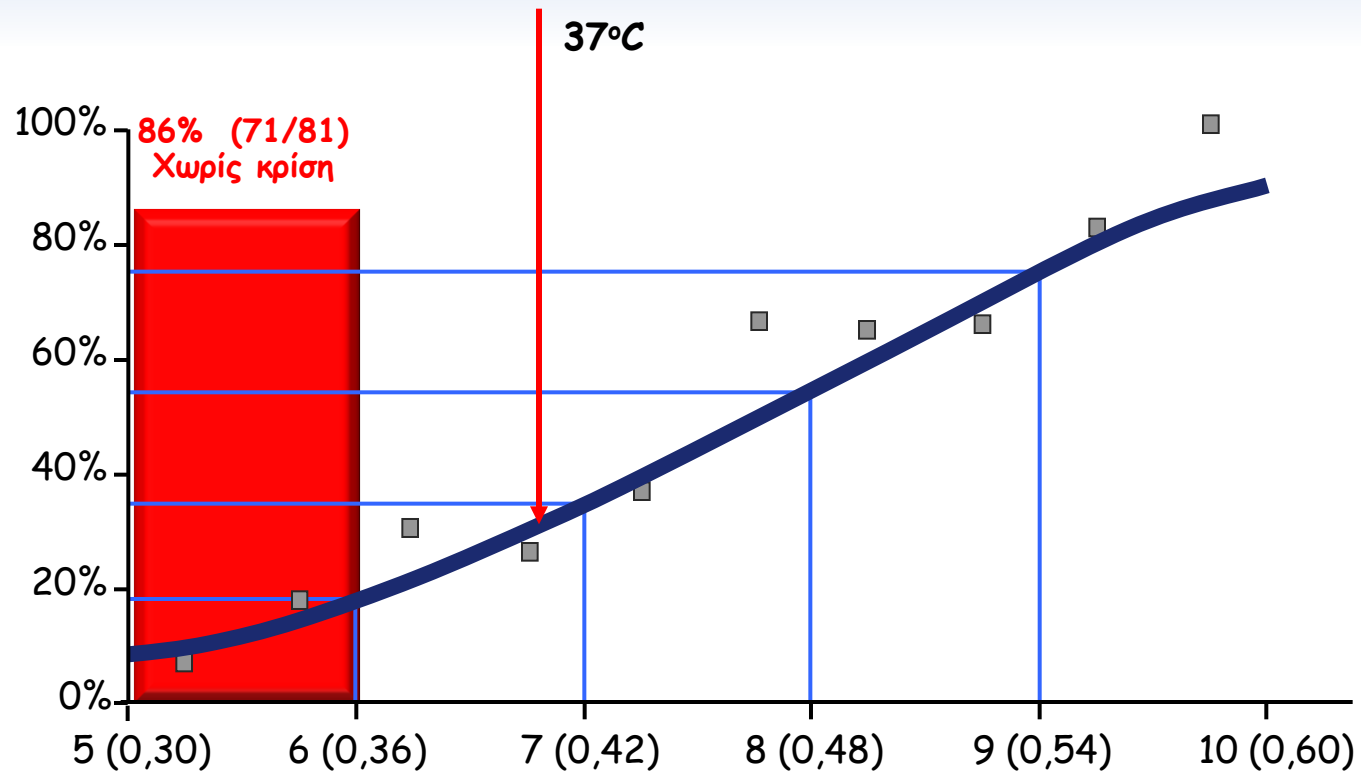
Treat to Target



Στόχος: Ουρικό οξύ ορού $\leq 6\text{mg/dL}$ Λιγότερες κρίσεις

Διαλυτότητα ουρικού στους:

% επίπτωση των
υποτροπιάζόντων επεισοδίων
ουρικής αρθρίτιδας σε διάστημα
άνω του 1 έτους μετά από την
πρώτη επίσκεψη του κάθε
ασθενούς



Μέσο επίπεδο ουρικού στον ορό κατά τη διάρκεια ολόκληρης
της περιόδου εξέτασης σε mg/dl (mmol/l)

n=267

Θεραπεία συμπτωματικής υπερουριχαιμίας

Μη Φαρμακευτική

- ✓ Ενημέρωση ασθενούς
- ✓ Αντιμετώπιση προδιαθεσικών παραγόντων
- ✓ Δίαιτα
- ✓ Εντόπιση και αντιμετώπιση συνοδών νόσων
- ✓ Εργαστηριακή παρακολούθηση
- ✓ Συμμόρφωση στη θεραπεία

Φαρμακευτική

- ✓ Ουρικοανασταλτικά
- ✓ Ουρικοαπεκκριτικά
- ✓ Ουρικολυτικά

Περιορισμοί των υπαρχόντων αντιυπερουριχαιμικών παραγόντων

	Αλλοπουρινόλη	Ουρικοσπεκκρϊτικά
Νεφρική λειτουργία	✓	✓
Αλληλεπίδραση με φάρμακα	✓	✓
Αποτυχία στόχου (επίπεδα ουρικού ορού)	✓	✓
Θανατηφόρο σύνδρομο υπερευαισθησίας	✓	
Μη επιλεκτική αναστολή ενζύμου	✓	
Κίνδυνος νεφρολιθίασης		✓
Πολλές λήψεις ανά ημέρα		✓

Συμμόρφωση στη θεραπεία με αντιυπερουριχαιμικά φάρμακα

Research article

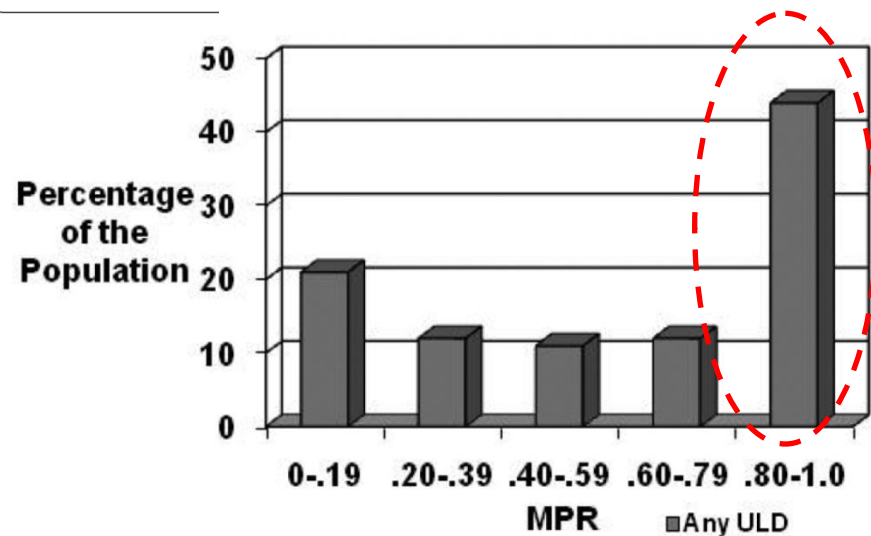
Open Access

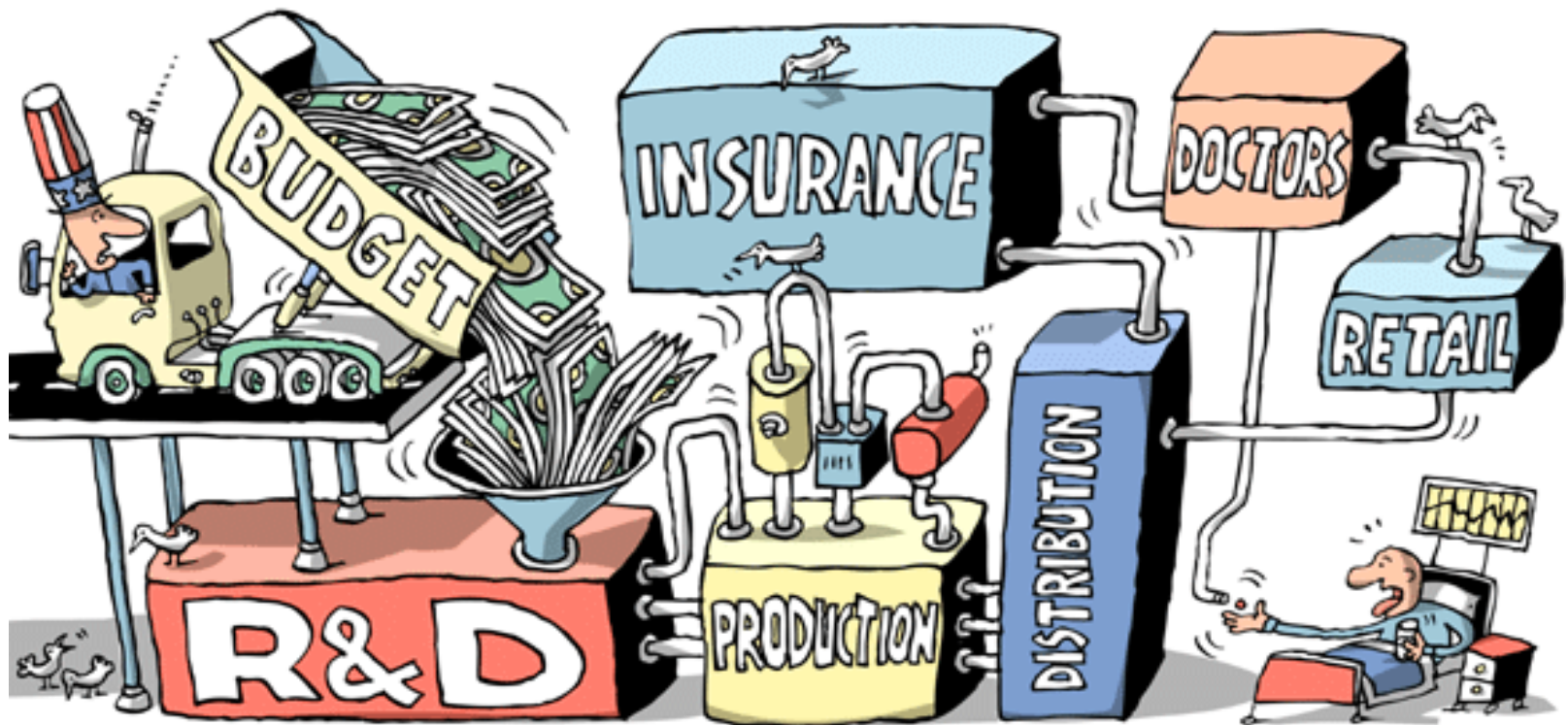
Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout

Leslie R Harrold^{1,2,3}, Susan E Andrade^{1,2,3}, Becky A Briesacher^{1,2}, Marsha A Raebel^{3,4}, Hassan Fouayzi¹, Robert A Yood^{1,5} and Ira S Ockene²

Use of acute and chronic gout medication treatments in initiators of urate-lowering drugs (ULDs)

ULD	Population, N (%)
Allopurinol	4,042 (97)
Probenecid	123 (3)
Sulfipyrazone	1 (0)
Acute gout treatments prior to ULD initiation*:	
NSAIDs	2,003 (48)
Colchicine	862 (21)
Glucocorticoids	742 (18)
Possible gout flare prophylaxis prior to ULD initiation†:	
NSAIDs	1,554 (37)
Colchicine	1,189 (29)
Glucocorticoids	675 (16)





Νεότερα στη θεραπεία των κρίσεων και της νόσου των μεσοδιαστημάτων

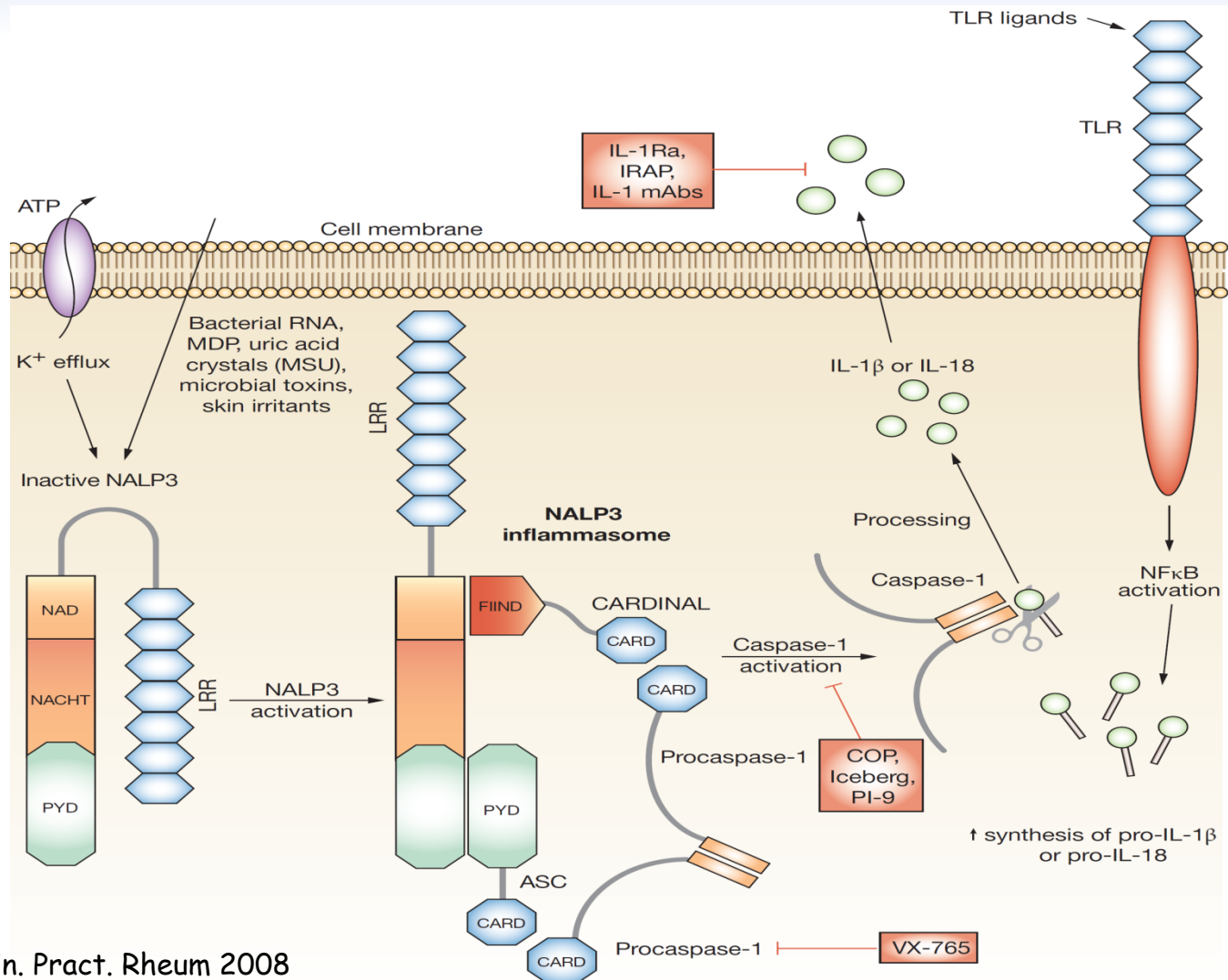


Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Abnormal PSTPIP1 binding to pyrin causing increased IL-1 β activation
Granulomatous Diseases		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	NF- κ B activation disorder
Crohn's disease	Complex (<i>NOD2</i> , <i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i>)	NF- κ B activation disorder
Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1 α and IL-1 β
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex (<i>SLC2A9/GLUT9</i> , <i>ABCG2</i>)	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation
Complement Disorders		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CFH</i> (complement factor H), <i>MCP</i> (CD46), <i>CFI</i> (complement factor I), <i>CFB</i> (complement factor B)	Abnormal regulation of C3b
Age-related macular degeneration	Complex, <i>CFH</i>	Impaired inactivation of C3b
Vasculitis		
Behçet's disease	Complex	Unknown

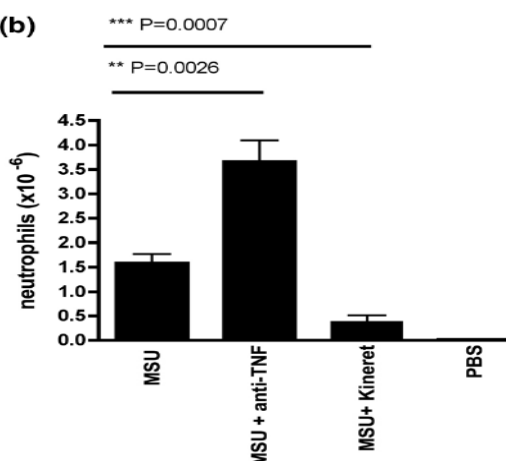
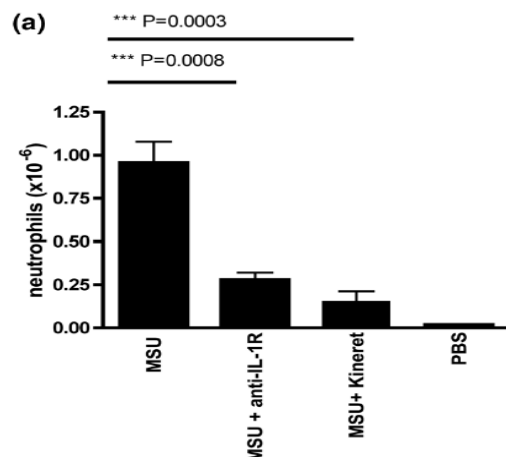
Ουρική
Αρθρίτιδα

Η φλεγμονώδης αντίδραση στην ουρική αρθρίτιδα και το NALP3 φλεγμονόσωμα



A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout

Alexander So¹, Thibaut De Smedt², Sylvie Revaz¹ and Jürg Tschopp³



Clinical summary of the 10 patients studied and their response to treatment

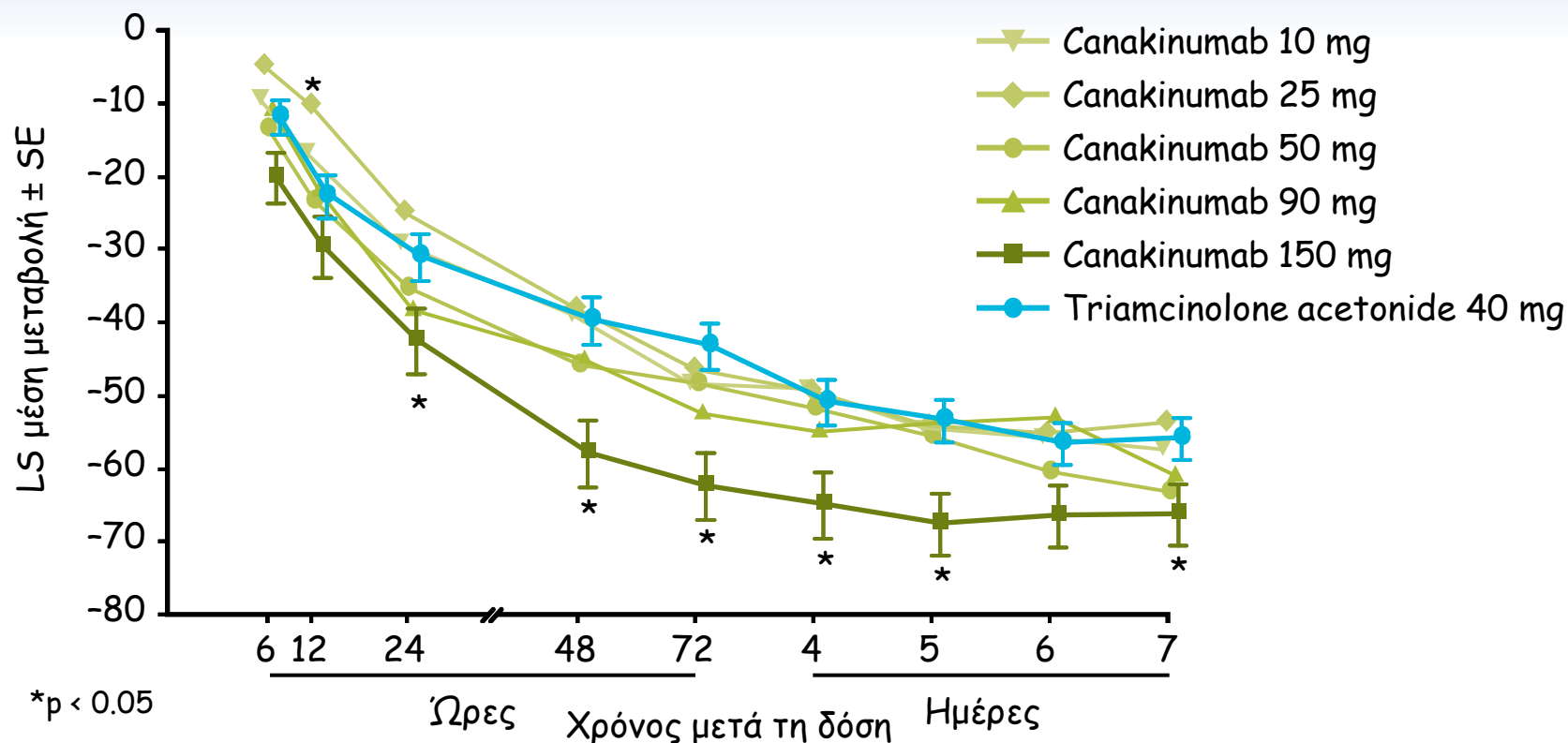
Patient	Clinical presentation	Affected joints	Serum uric acid (normal range, 160–390 $\mu\text{mol/l}$)	Serum creatinine (normal range, 44–80 $\mu\text{mol/l}$)	Hypouricemic treatment	Effect of anakinra (hours)	Patient assessment of improvement in pain (%)
Case 1 (female, 72 years old)	Chronic tophaceous gout, renal stones	Fingers, toes	637	79	Uricase	36	70
Case 2 (male, 70 years old)	Chronic tophaceous gout	Ankle, toes	564	202	Allopurinol	24	90
Case 3 (male, 72 years old)	Acute gout	Knee, ankle, foot	482	121	Allopurinol	24	90
Case 4 (male, 51 years old)	Acute gout	Ankle, toe	396	84	Allopurinol	24	100
Case 5 (male, 40 years old)	Acute gout	Ankle, toe	322	113	Allopurinol	36	100
Case 6 (female, 72 years old)	Acute gout	Feet, toe	572	72	None	36	80
Case 7 (male, 76 years old)	Acute gout	Ankle, foot	338	79	None	36	100
Case 8 (male, 70 years old)	Acute gout	Wrist, elbow, hand	779	406	None	48	50
Case 9 (male, 53 years old)	Chronic tophaceous gout	Elbow, finger, foot, ankle	660	84	Allopurinol	48	50
Case 10 (male, 38 years old)	Acute gout	Wrist, finger	540	84	None	24	60

1 υποδόρια ένεση των 100 mg την ημέρα για 3 ημέρες

Canakinumab Sc vs Triamcinolone IA

Έλεγχος πόνου στην οξεία κρίση

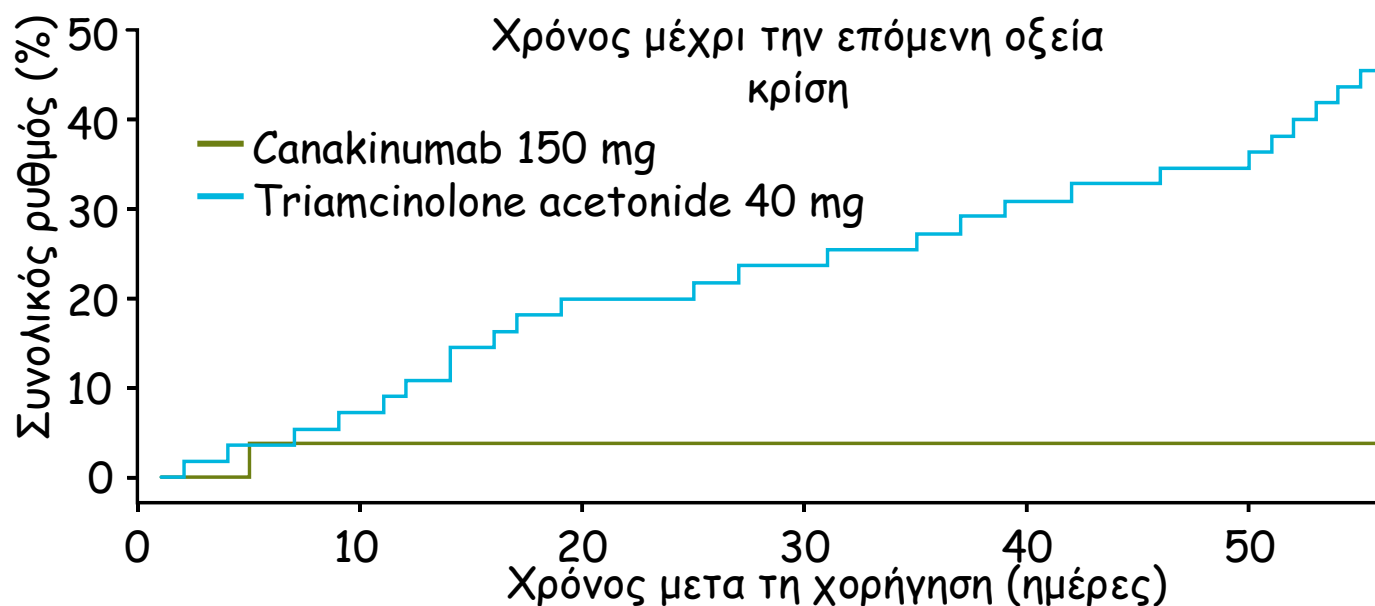
- Στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη απάντηση σε 72 hours ($p < 0.05$)



Χρόνος	24	48	72	4 ^η	5 ^η	6 ^η	7 ^η
Canakinumab 150 mg vs TA: Μέση διαφορά, mm	-11.5	-18.2	-19.2	-14.1	-14.2	-9.9	-10.5
p	0.039	0.002	<0.001	0.012	0.007	0.055	0.042

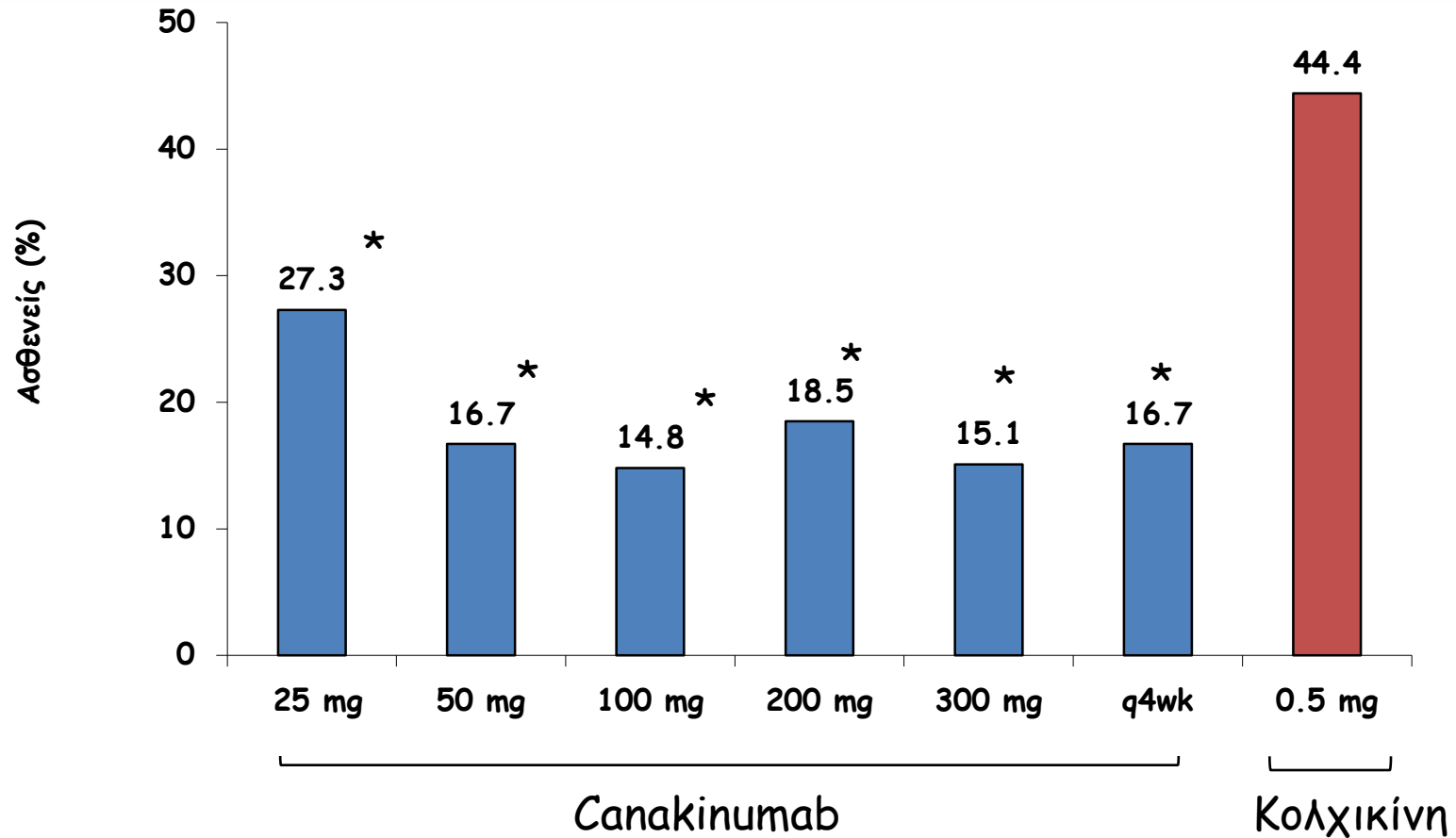
Canakinumab 150 mg : Πρόληψη υποτροπών κρίσεων

- Μείωση κινδύνου υποτροπής κρίσης κατά 94% vs triamcinolone acetonide στις 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση



	Canakinumab					TA 40 mg (n = 56)
	10 mg (n = 28)	25 mg (n = 29)	50 mg (n = 28)	90 mg (n = 29)	150 mg n = 27)	
Ασθενείς με υποτροπή μέχρι την 8 ^η εβδομάδα n (%)	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.6)	4 (13.8)	1 (3.7)	25 (45.4)
Hazard ratio (vs TA)	0.07	0.18	0.07	0.25	0.06	-
p	0.008	0.005	0.008	0.010	0.006	-

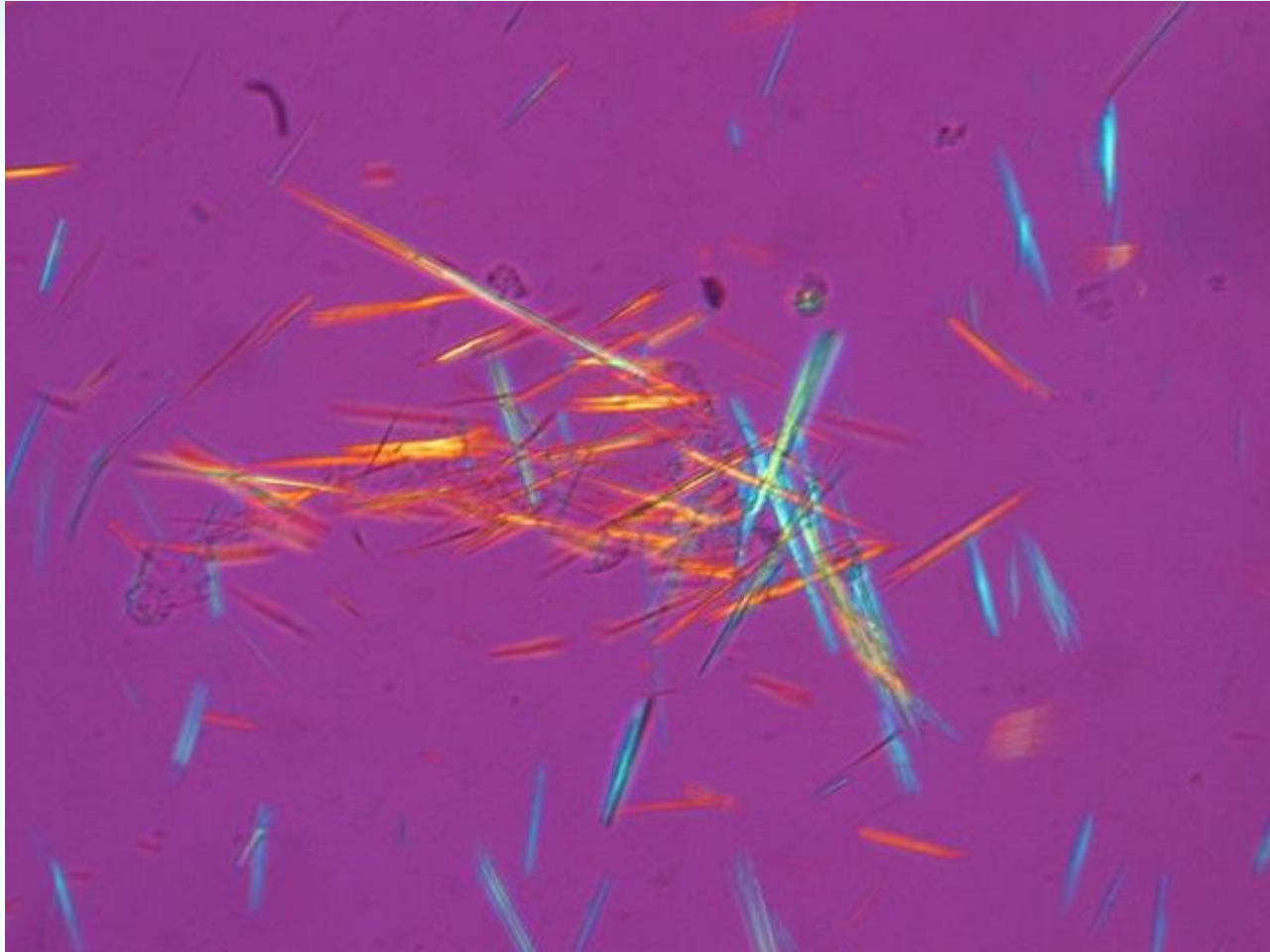
Canakinumab vs Κολχικίνη: Πρόληψη υποτροπών κρίσεων στις 16 εβδομάδες

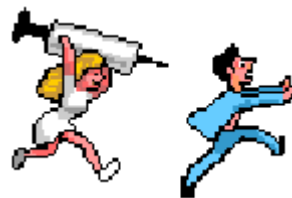
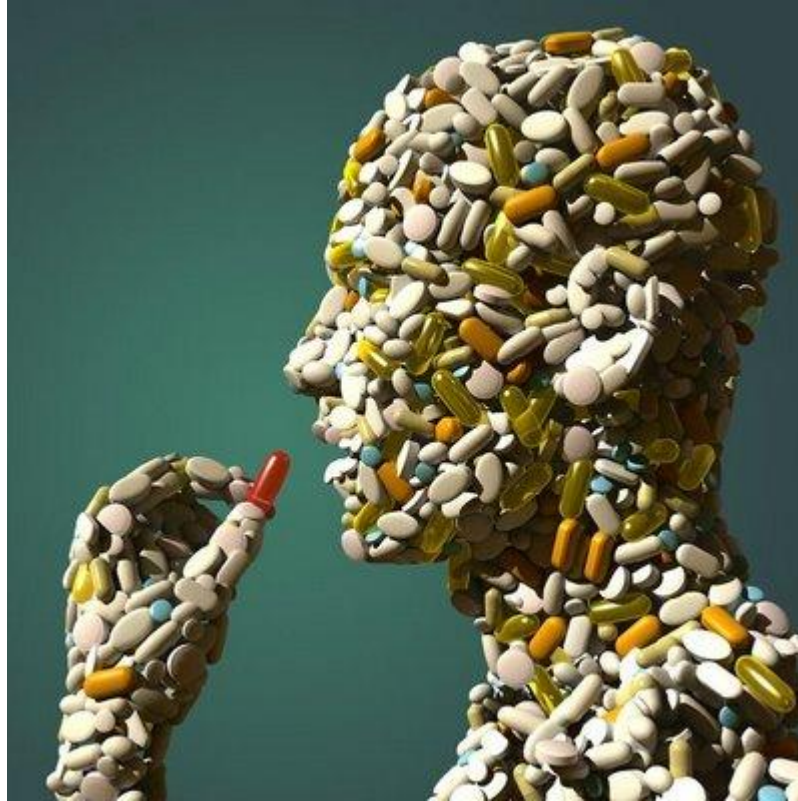


*P $\leq$ 0.05 για όλες τις δόσεις Canakinumab vs Κολχικίνη 0.5 mg once daily.

Schlesinger N. ARD. 2010;69(Suppl 3):121.

Νεότερα στη Θεραπεία της Υπερουριχαιμίας



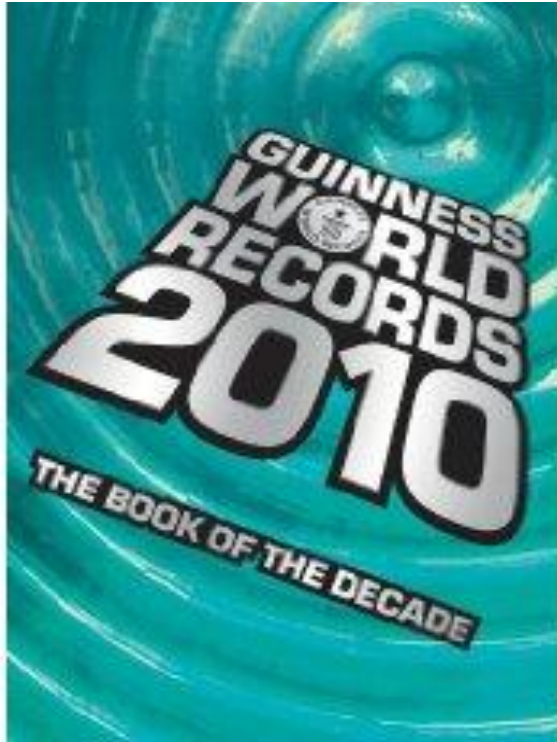


Ένζυμα ουρικής

- Διασπούν το ουρικό οξύ σε πιο διαλυτή και απεκκρινόμενη μορφή
- Η ρασμπουρικάση
 - Δεν έχει ένδειξη για υπερουριχαιμία ουρικής νόσου αλλά για σύνδρομο λύσης όγκων
 - Οι μελέτες δείχνουν δραματική μείωση του ουρικού

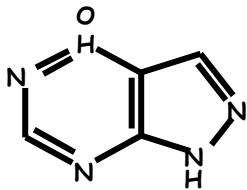
Σημαντική επισήμανση αναφυλακτικές αντιδράσεις,
αιμόλυση και μεθαιμοσφαιριναιμία, αντιγονικότητα

- Νεότερες εξελίξεις
 - Πεγκυλιωμένες ανασυνδυασμένες ουρικάσες
 - Ίσως μειώσουν την αντιγονικότητα και αυξήσουν το χρόνο ημίσειας ζωής
 - Η Πεγκλοτική έχει γίνει αποδεκτή από το FDA σαν η πρώτη και μόνη θεραπεία χρόνιας ουρικής νόσου σε ενήλικες ανθεκτικούς στη συνήθη θεραπεία

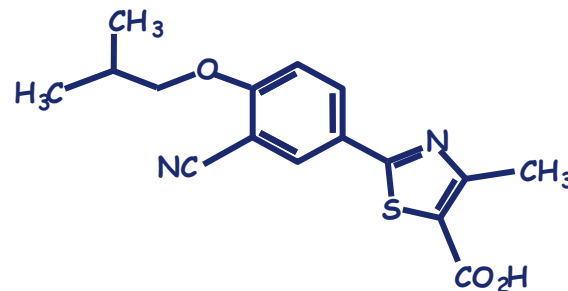


Φεβουξοστάτη

- Δομικά διαφορετική της αλλοπουρινόλης
- Δεν ανήκει στην κατηγορία των πουρινικών αναλόγων
- Αναστέλλει ισχυρότερα και εκλεκτικότερα την οξειδάση της ξανθίνης
- Οι μεταβολίτες της δεν μοιάζουν με την οξυπουρινόλη
- Χορηγείται μια φορά την ημέρα σε δόση 80 ή 120 mg



Αλλοπουρινόλη



Φεβουξοστάτη

Φαρμακοκινητικά δεδομένα

- Ταχεία και επαρκής απορρόφηση (βιοδιαθεσιμότητα 84%) μετά από μια ή πολλαπλές από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg/ημέρα¹
 - T_{max} : 1,0-1,5 ώρες
 - C_{max} : ~ 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ (80mg) 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$ (120mg)
 - Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$): ~ 5-8 ώρες
- Ταχεία μείωση των επιπέδων του ουρικού στον ορό
 - επιτρέπει την εξέταση του sUA 2 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας
- Μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως φαγητού
- Μπορεί να ληφθεί με αντιόξινα

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ειδικούς πληθυσμούς και επιδράσεις με άλλα φάρμακα

- **Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε:**
 - ηλικιωμένους
 - άτομα με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (συνιστώμενη δόση τα 80 mg)
 - άτομα με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.
- **Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν:**
 - κολχικίνη
 - ινδομεθακίνη
 - Ναπροξένη
 - υδροχλωροθειαζίδη
 - υποστρώματα του CYP2D6
 - βαρφαρίνη

Ανασκόπηση κλινικών μελετών

Μελέτες φάσης II

Μελέτη 004
153 ασθενείς, 1 μήνας
(Becker 2005a)



FOCUS

Ανοιχτή μελέτη επέκτασης
116 ασθενείς, 5 έτη
(Schumacher 2009)

Μελέτες φάσης III

APEX
1.072 ασθενείς, 6 μήνες
(Schumacher 2008)

FACT
760 ασθενείς, 1 έτος
(Becker 2005b)

CONFIRMS
2.269 ασθενείς, 6 μήνες
(Becker 2010)



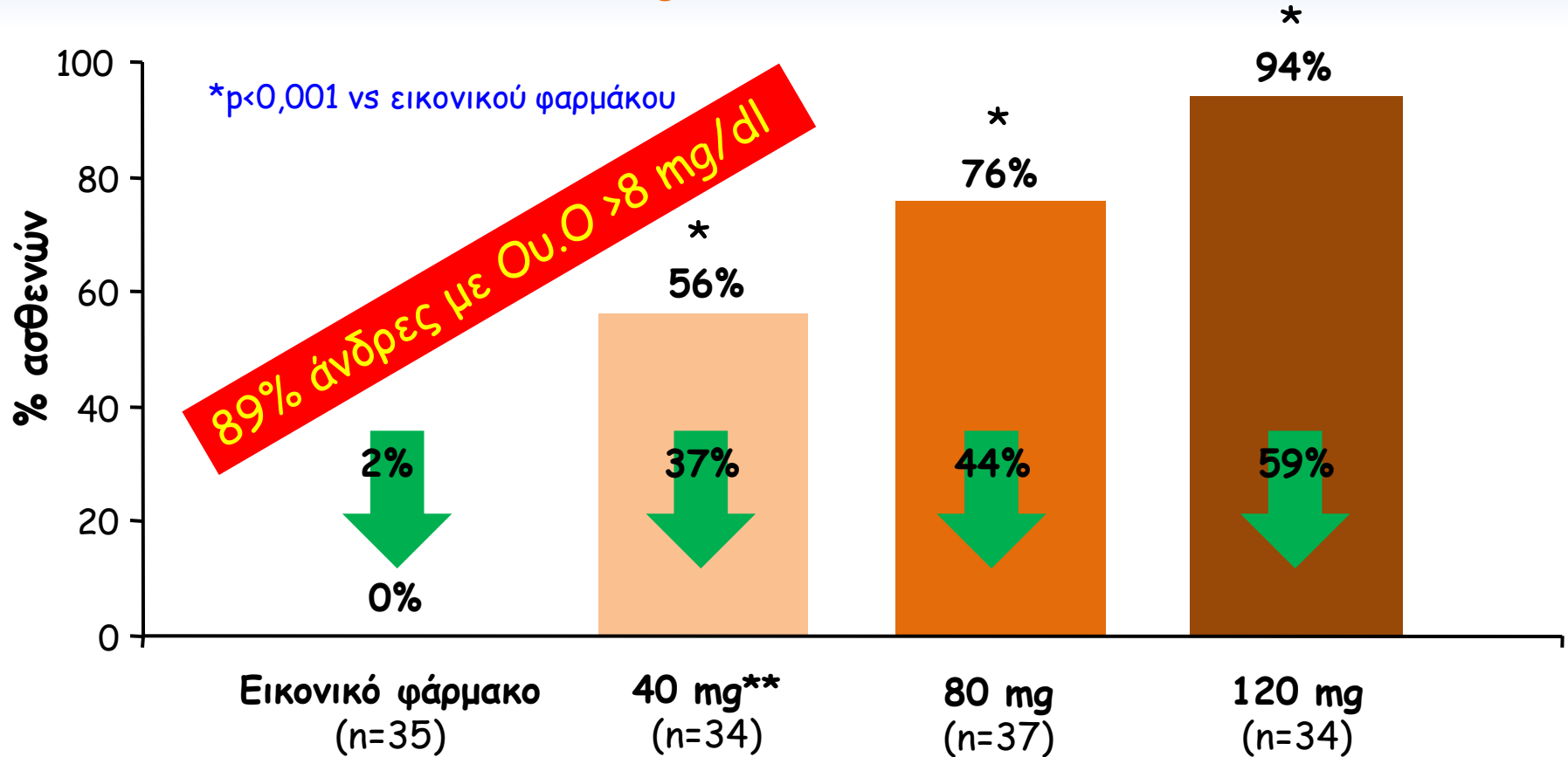
EXCEL

Ανοιχτή μελέτη επέκτασης
1.086 ασθενείς, 3 έτη
(Becker 2009)

- 31 κλινικές μελέτες: 25 φάσης I, 1 φάσης II, 3 φάσης III, 2 επέκτασης ανοιχτού τύπου
- > 4.000 έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση (10-300 mg/ημέρα)

Φάσης ΙΙ Μελέτη ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

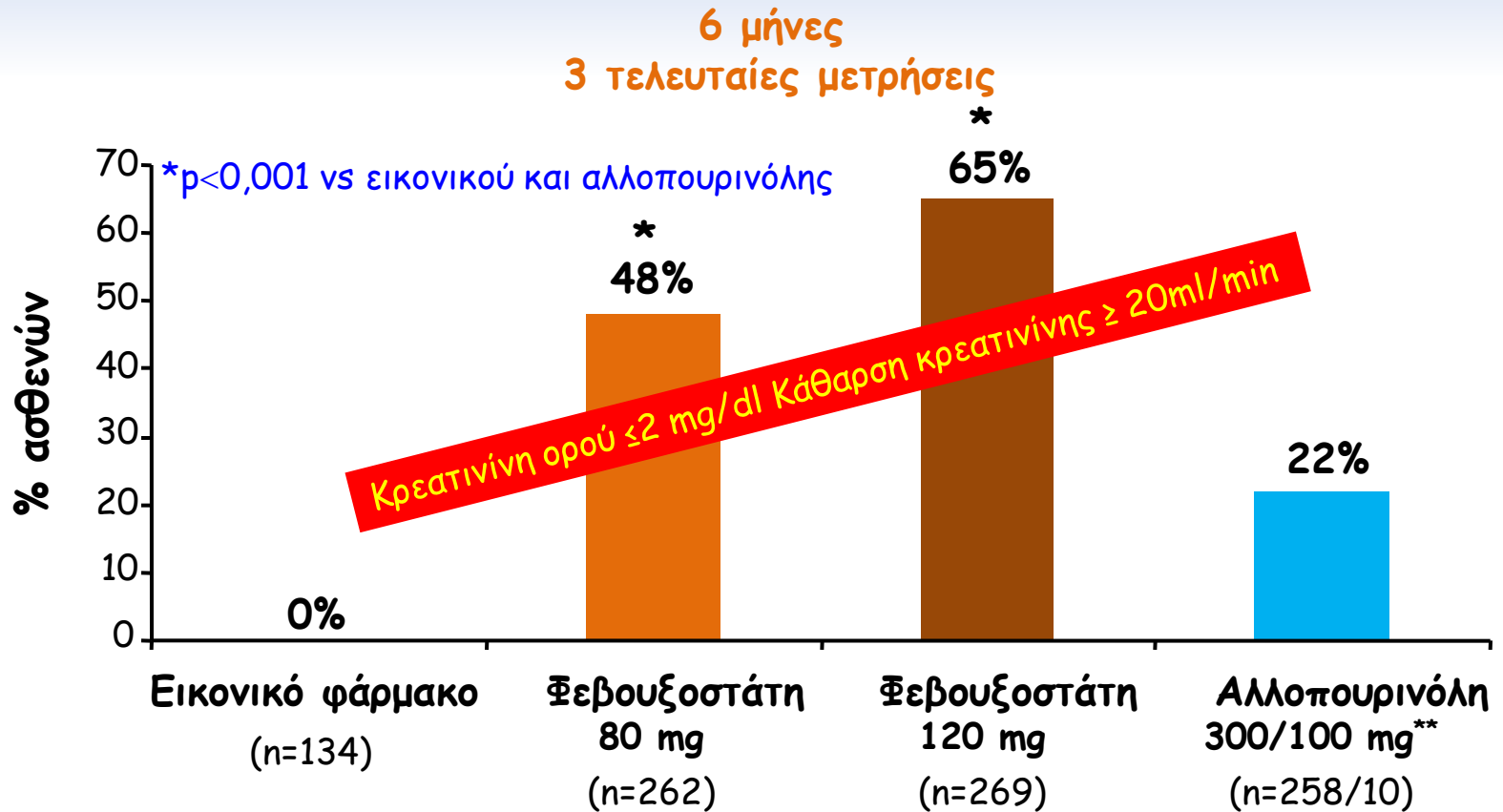
Ουρικό οξύ ορού <6,0 mg/dl στην τελική επίσκεψη (28^η ημέρα).



ITT

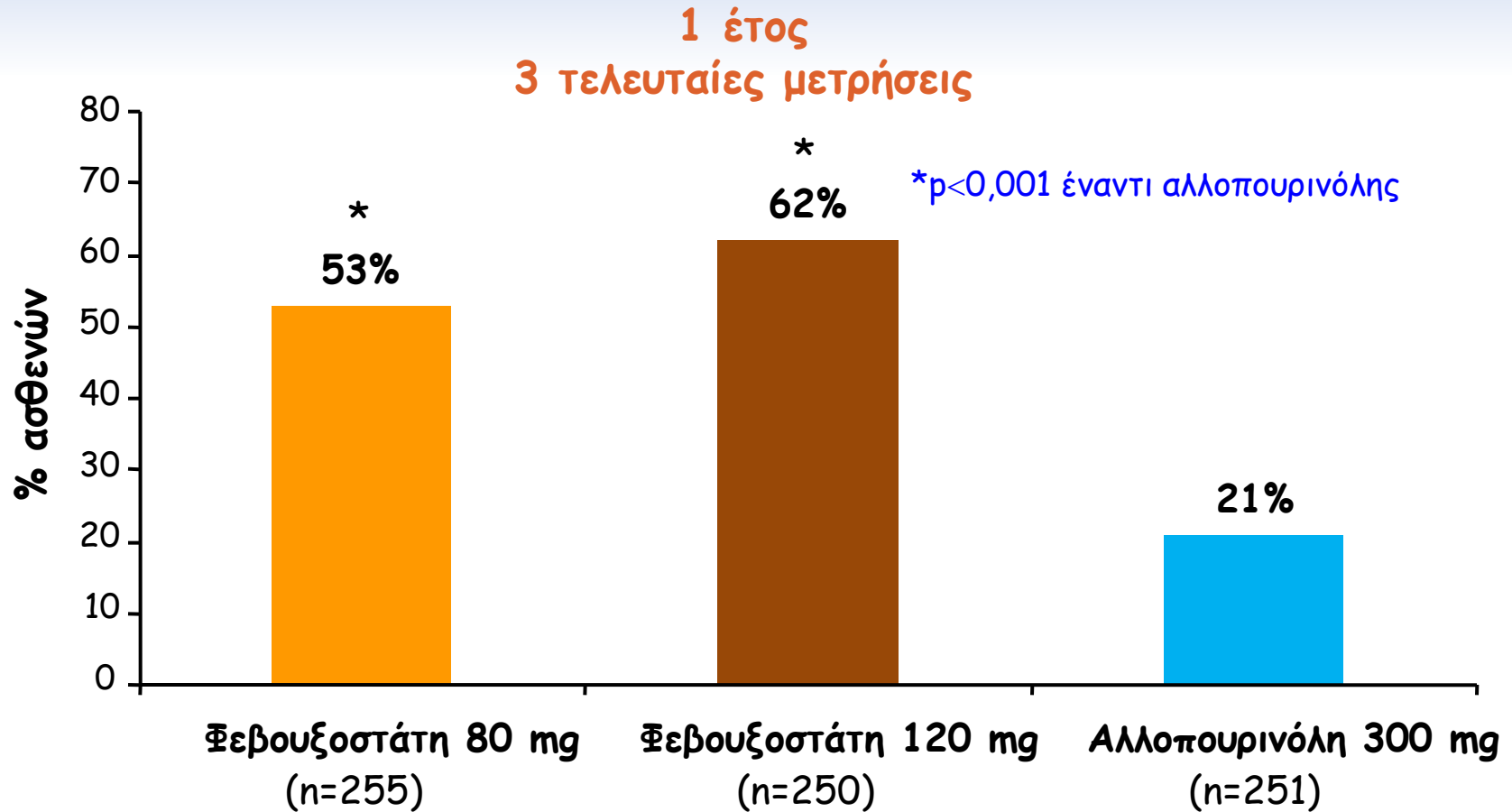
* *Τα 40 mg φεβουξοστάτης δεν κυκλοφορούν στην Ευρώπη

APEX: Επίπεδα ουρικού ορού <6mg/dl



****Στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300/100, αποτελεσματικότητα 100 mg: 0%, 300 mg: 23%.
ITT: συμμετέχοντες με επίπεδο ουρικού οξέος στον ορό $\geq 8,0$ mg/dl την ημέρα -2.**

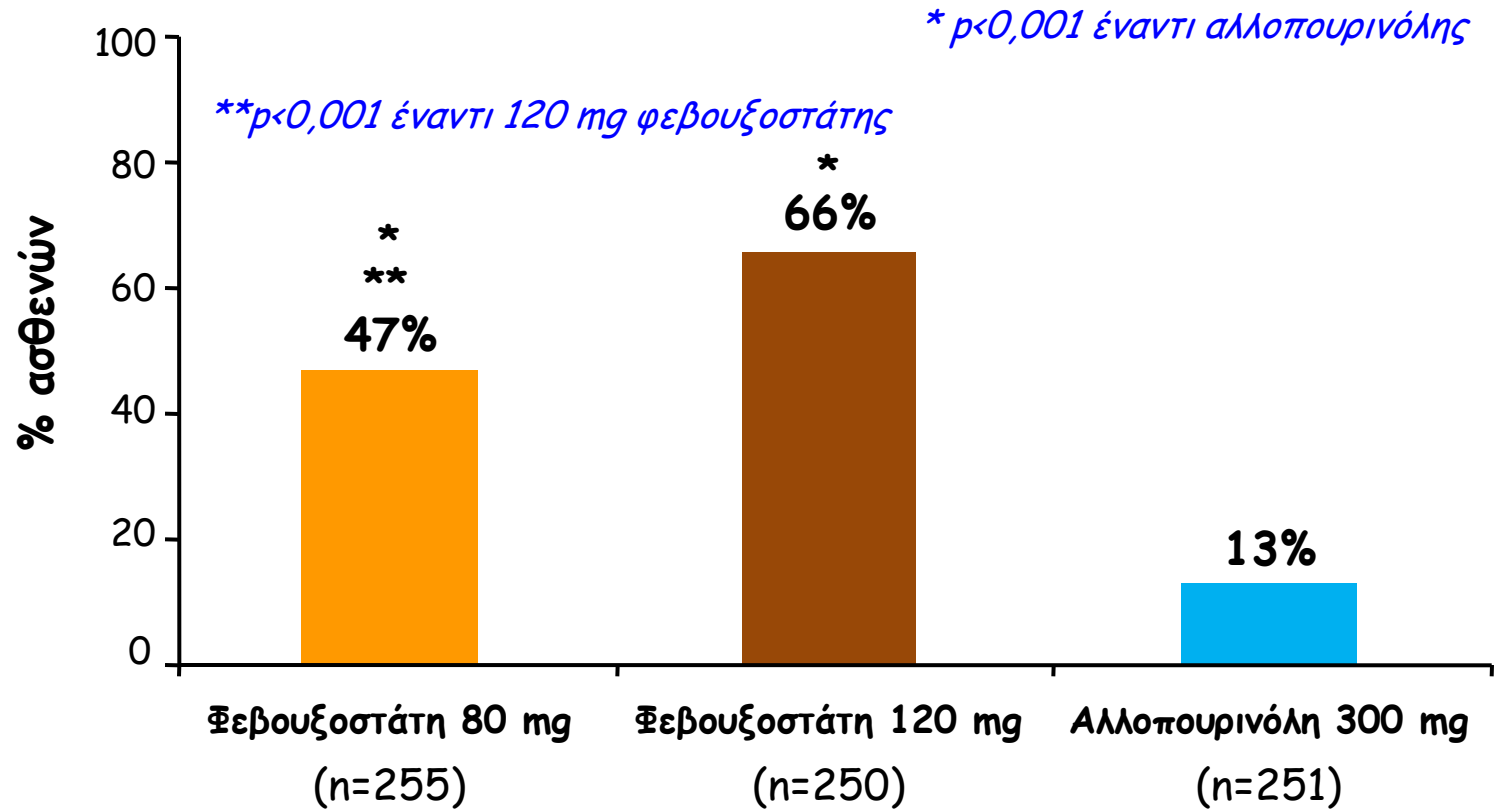
FACT: Επίπεδα ουρικού ορού <6mg/dl



ITT: συμμετέχοντες με επίπεδο ουρικού οξέος στον ορό $\geq 8,0$ mg/dl την ημέρα -2.

FACT: Επίπεδα ουρικού ορού <5mg/dl

Μελέτη FACT (1 έτος)

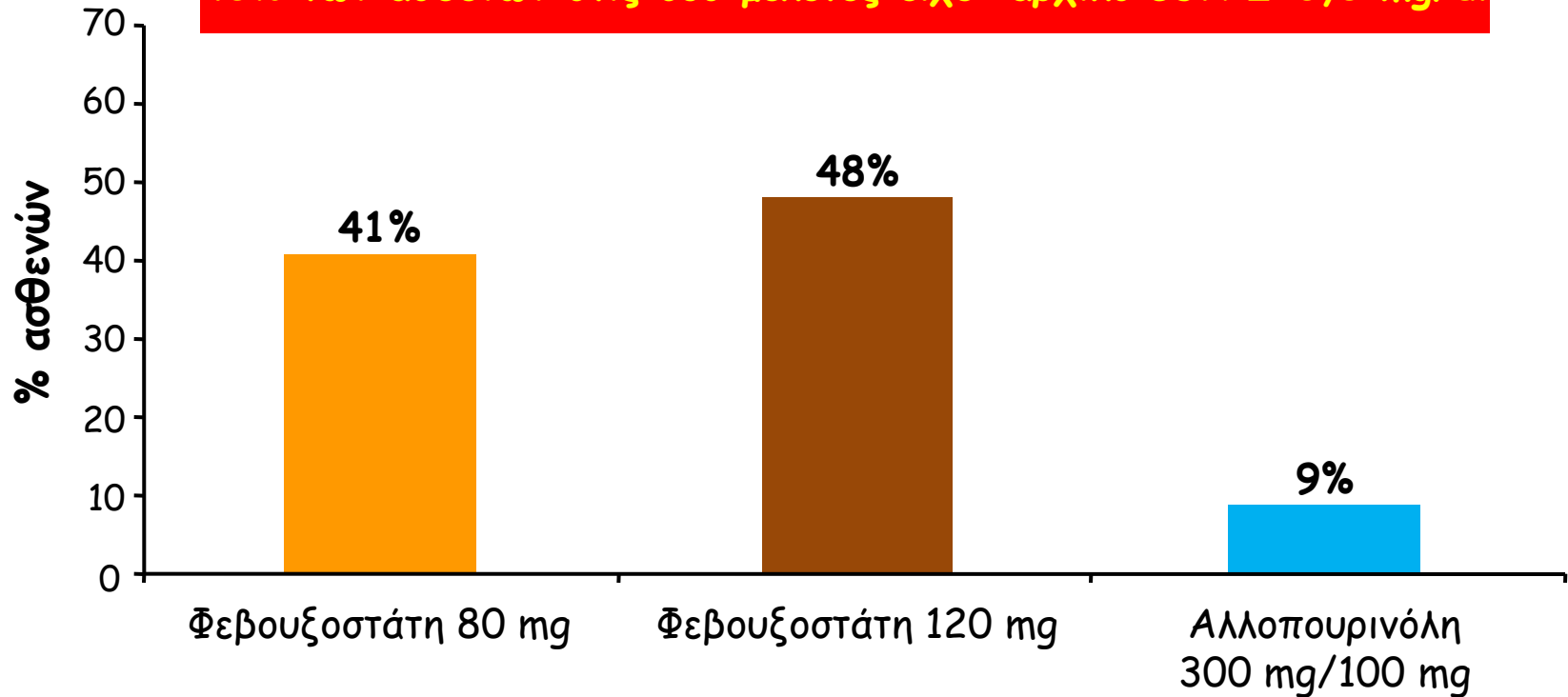


ITT: ουρικό οξύ $\geq 8,0$ mg/dl την ημέρα -2

APEX + FACT: Ασθενείς με ΟυΟ ≥ 10 mg/dl

Ασθενείς με ΟυΟ $< 6,0$ mg/dl ($< 0,36$ mmol/l) στις τελευταίες 3 επισκέψεις

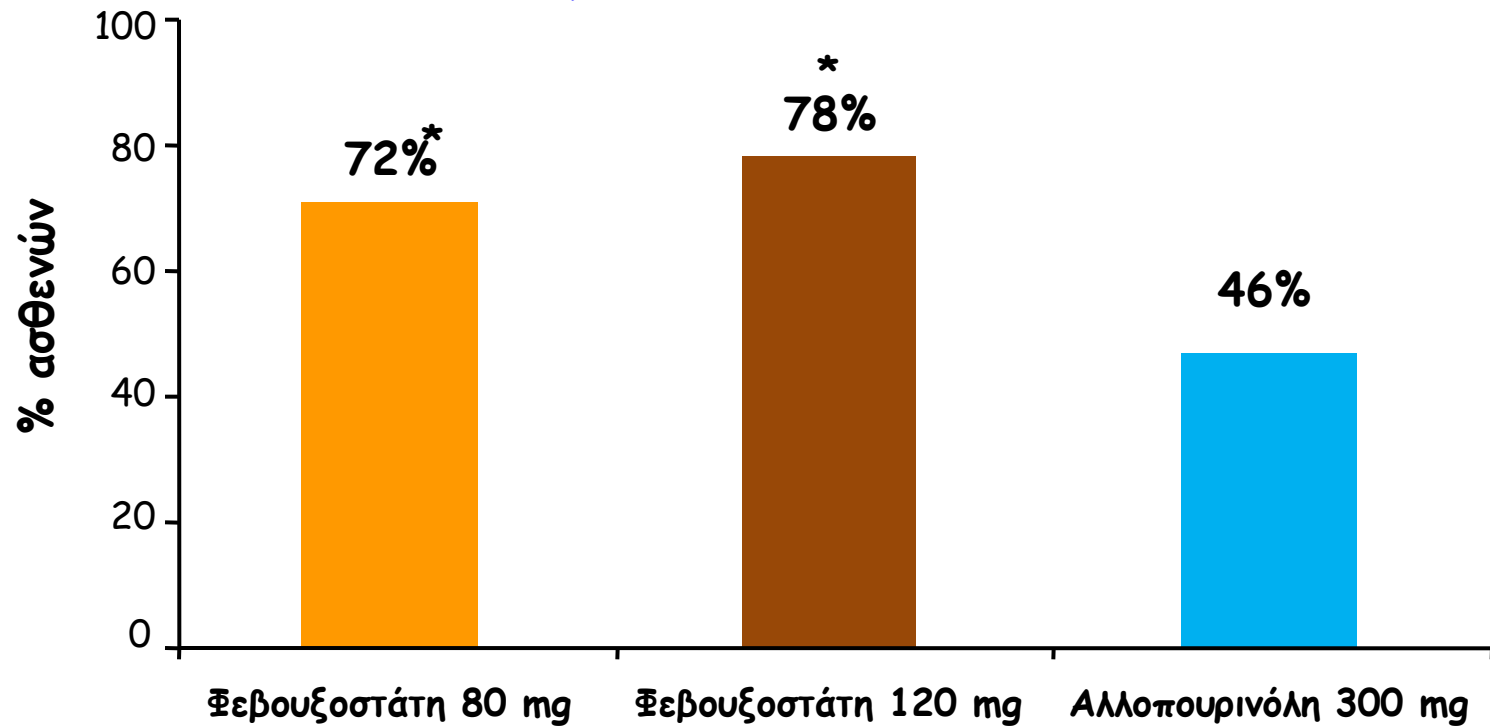
40% των ασθενών στις δύο μελέτες είχε αρχικό sUA $\geq 10,0$ mg/dl



APEX+FACT: Ασθενείς >65 ετών

3 τελευταίες επισκέψεις ΟυΟ <6mg/dl

** $p < 0,01$ έναντι αλλοπουρινόλης*



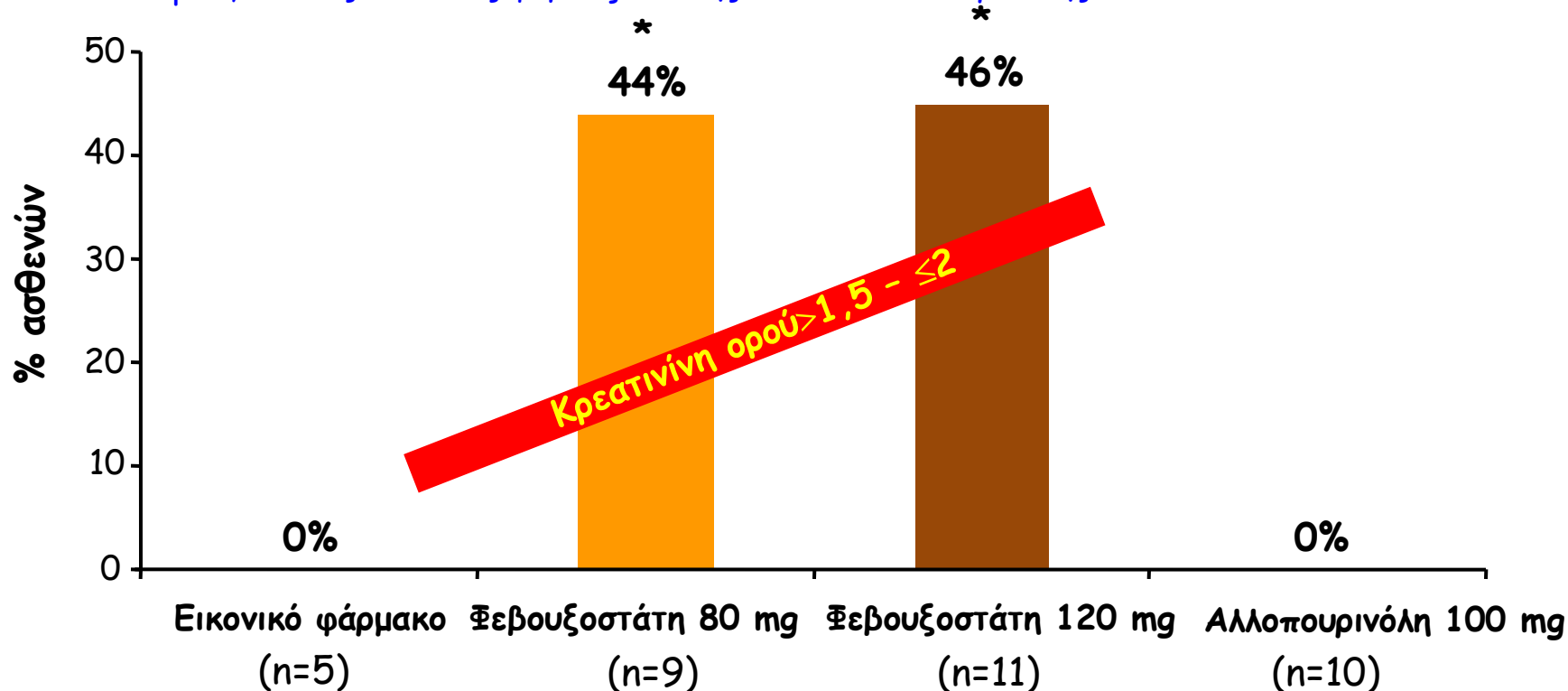
ITT: ουρικό οξύ $\geq 8,0$ mg/dl την ημέρα -2

APEX: Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

6 μήνες:

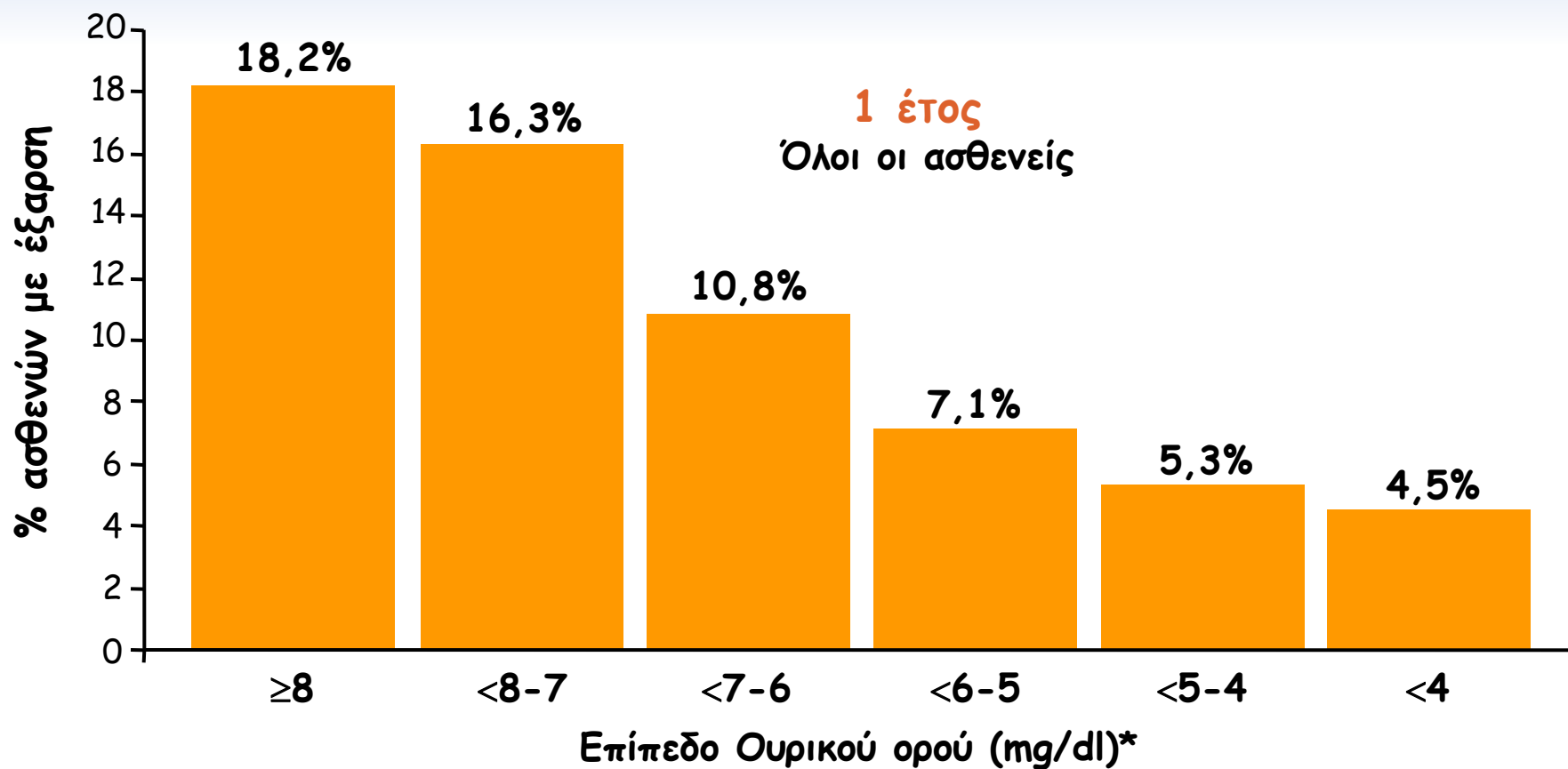
3 τελευταίες μετρήσεις ουρικού σε επίπεδα $<6,0$ mg/dl

* $p \leq 0,05$ όλες οι δόσεις φεβουξοστάτης έναντι αλλοπουρινόλης και εικονικού



ITT: ασθενείς με επίπεδο ουρικού στον ορό ≥ 8 mg/dl την ημέρα -2

FACT: Χαμηλότερο ουρικό = Λιγότερες εξάρσεις

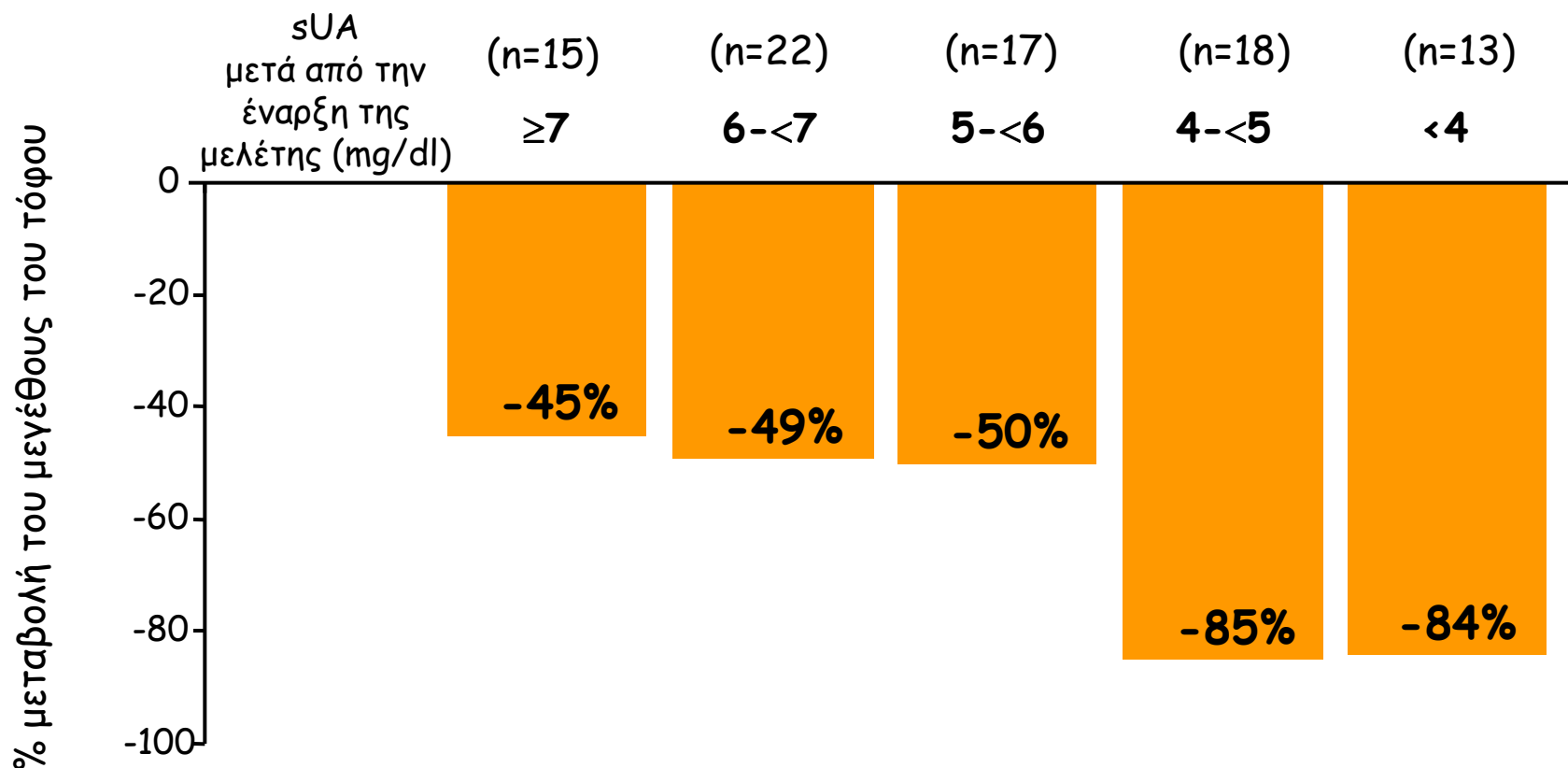


*Μέσο επίπεδο ουρικού στον ορό μετά την έναρξη της μελέτης (αρχική εκτίμηση) στις εβδομάδες 48-52

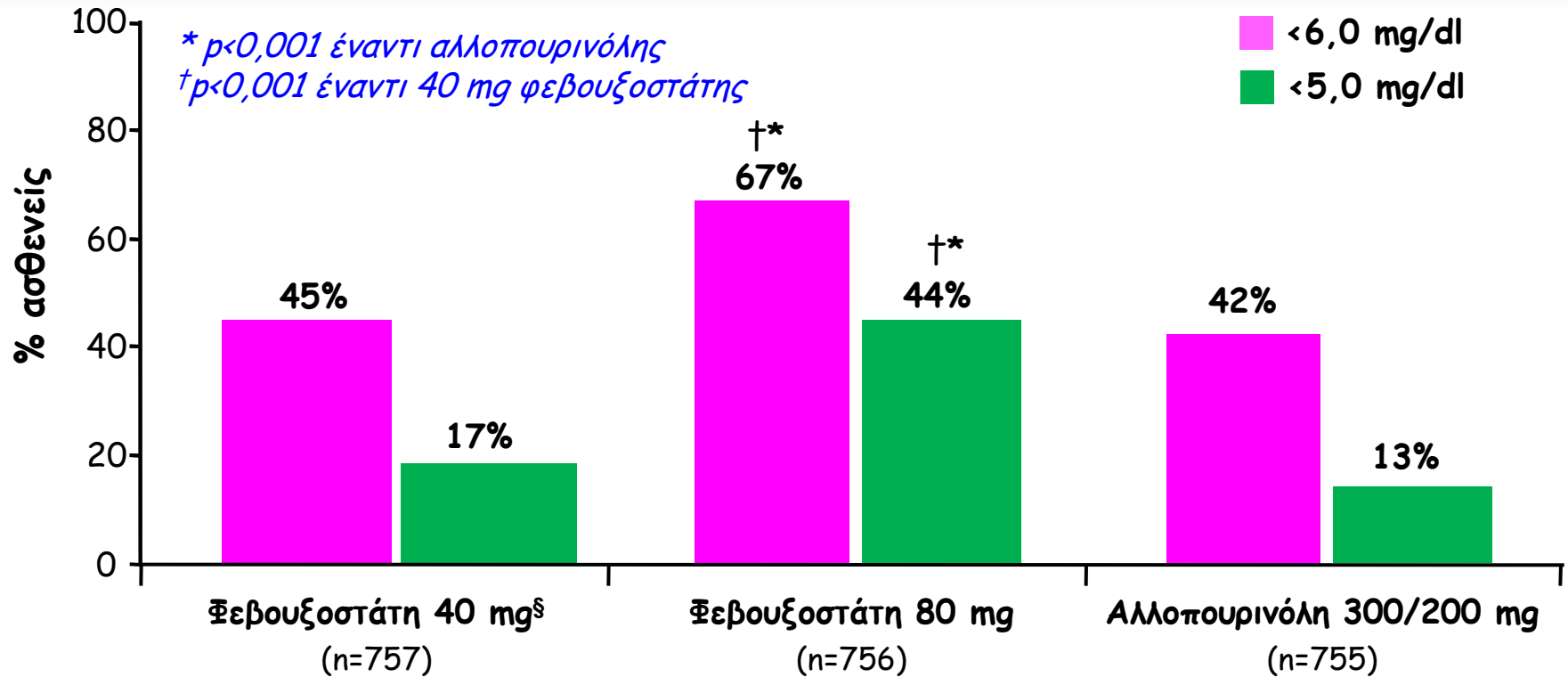
FACT: Χαμηλότερο ουρικό μεγαλύτερη μείωση του τόφου

1 έτος:

% μεταβολή από την αρχική τιμή στο μέγεθος πρωτοπαθούς τόφου την εβδομάδα 52



CONFIRM: Επίπεδα ουρικού <6 και 5 mg/dl στην τελική επίσκεψη

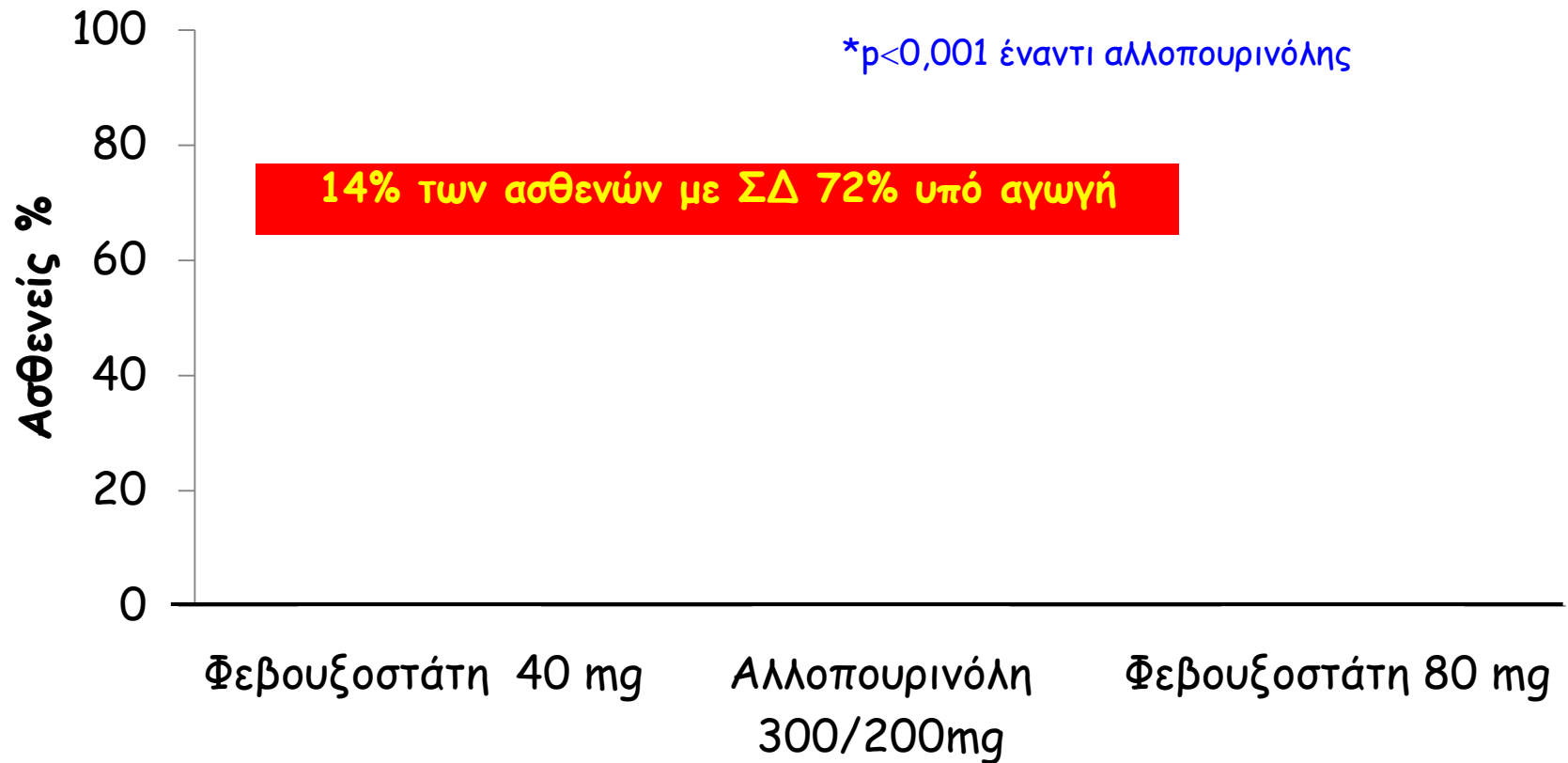


ITT: ουρικό οξύ $\geq 8,0$ mg/dl την ημέρα -4.

[§]Τα 40 mg φεβουξοστάτης δεν κυκλοφορούν στην Ευρώπη.

CONFIRM: Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη

Ουρικό < 6 mg/dl



Μελέτες φάσης III: Δημογραφικά ασθενών

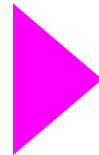
- Κυρίως άνδρες (94%)
- Μέσος όρος ≥ 10 ετών με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- 63%: παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- 50%: ιστορικό υπέρτασης
- 38%: ιστορικό υπερχοληστερόλαιας
- 23%: τόπος μέσης εκτίμηση
- 60%: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Συνολικό sUA κατά την έναρξη της μελέτης: 9,97 mg/dl
 - 36% αρχικό sUA $> 10 \text{ mg/dl}$ (0,6 mmol/l)

Καθημερινοί ασθενείς

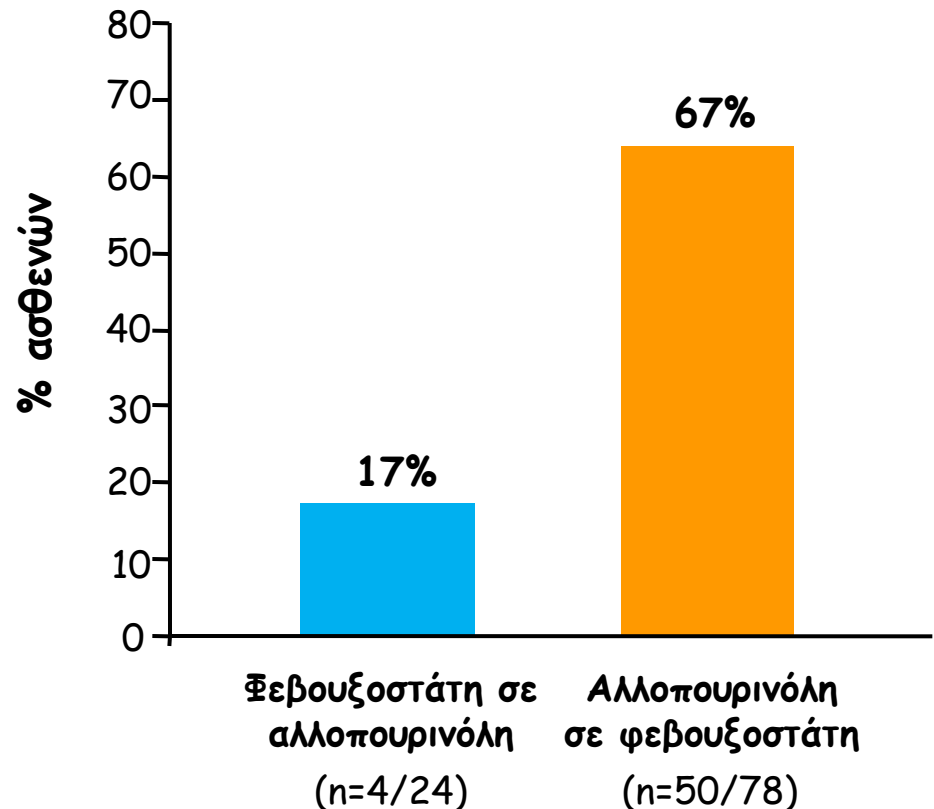
EXCEL:

Ασθενείς με ουρικό $>6,0\text{mg/dl}$ που άλλαξαν θεραπεία

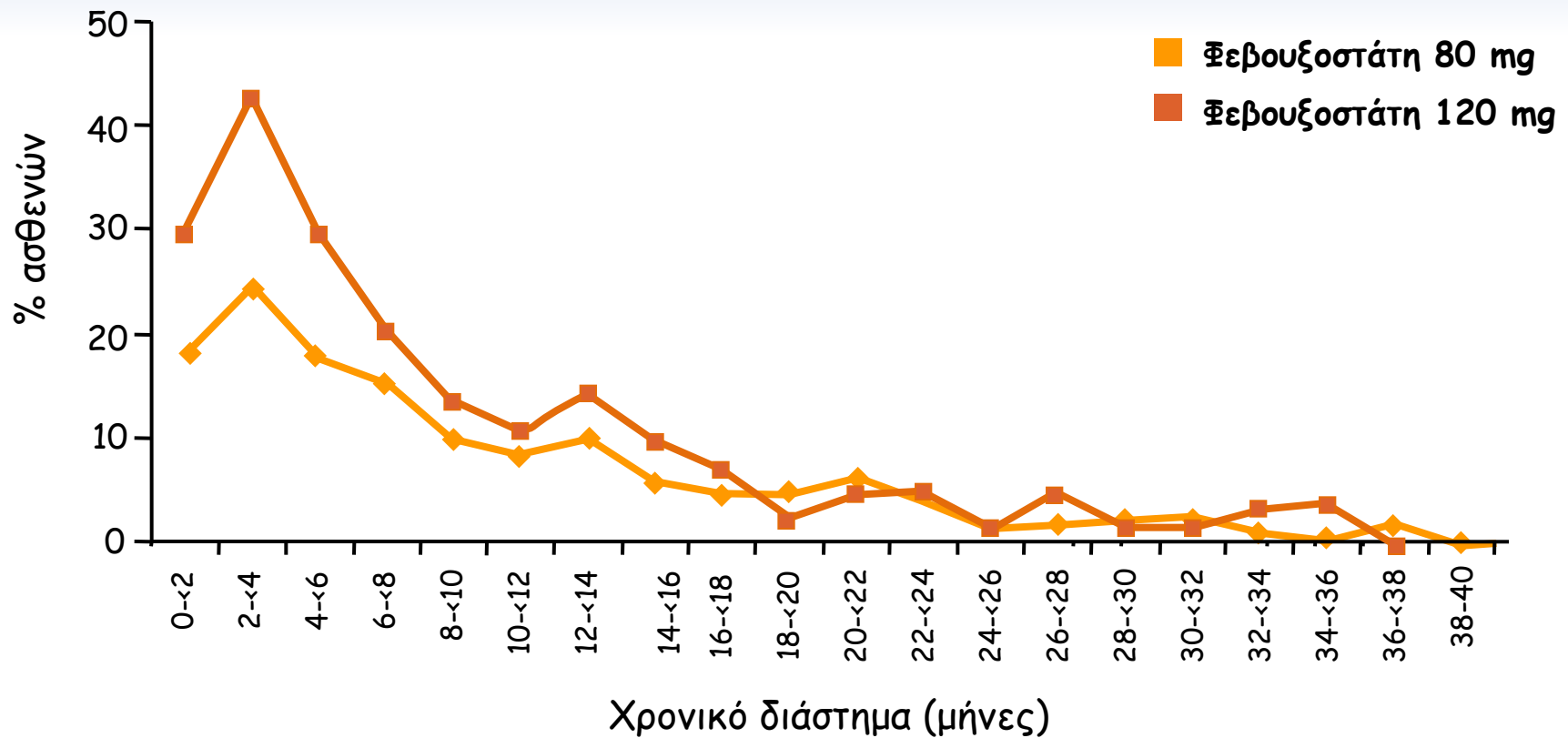
- ✓ 80 mg φεβουξοστάτης σε 120 mg φεμπουξοστάτης: 22% (141/649)
- ✓ 120 mg φεβουξοστάτης σε 300 mg αλλοπουρινόλης: 8% (22/292)
- ✓ Αλλοπουρινόλη σε 80 mg φεβουξοστάτης: 57% (82/145)



Ασθενείς που πέτυχαν τα $<6,0\text{mg/dl}$ μετά από την αλλαγή



EXCEL: Αρθρικές εξάρσεις που χρήζουν θεραπείας



APEX, FACT, CONFIRMS: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνηθέστερες ΑΕ*	Εικονικό N=134 n (%)	Φεβουξοστάτη 40 mg N=757 n (%)	Φεβουξοστάτη 80 mg N=1279 n (%)	Φεβουξοστάτη 120 mg N=520 n (%)	Φεβουξοστάτη 240 mg N=134 n (%)	Αλλοπουρινόλη N=1277 n (%)
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού	21 (16)		169 (13)	103 (20)		182 (14)
Σημεία & συμπτώματα του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού	14 (10)		99 (8)	72 (14)		99 (8)
Διάρροια	12 (9)		94 (7)	45 (9)		91 (7)
Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	3 (2)		82 (6)	26 (5)		77 (6)
Σημεία & συμπτώματα σχετικά με αρθρώσεις	6 (4)		81 (6)	43 (6)		77 (6)
Κεφαλαλγία	7 (5)		53 (4)	38 (7)		62 (5)

Το εικονικό φάρμακο είχε συμπεριληφθεί μόνο στη μελέτη APEX.

* ≥5% ατόμων

Μεταβολές στη θεραπεία της ουρικής νόσου

- Νέες γνώσεις για το μηχανισμό των κρίσεων
- Νέα φάρμακα:
 - για την αντιμετώπιση των κρίσεων
 - για την πρόληψη των κρίσεων
 - για την μείωση του ουρικού
- Η φεβουξοστάτη σε σχέση με την αλλοπουρινόλη:
 - Αναστέλλει εκλεκτικά την ΞΟ και δεν επηρεάζει άλλα ένζυμα της οδού των πουρινών
 - Μειώνει ταχύτερα και σε περισσότερους ασθενείς τα επίπεδα του ουρικού
 - Μειώνει ασφαλέστερα
 - Έχει ευχρηστότερο δοσολογικό σχήμα (καλύτερη συμμόρφωση)
 - Χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική και ήπια ηπατική ανεπάρκεια (CP II)
 - Δεν έχει συνέργεια με άλλα φάρμακα

Stop gout patients' suffering.



EULAR | **Keep their uric acid**
recommendation **below 6.0 mg/dL** (360 $\mu\text{mol/L}$)¹

