

**ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ:ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ
ΦΕΒΟΥΞΟΣΤΑΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ –ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

Χαράλαμπος Μπερμπερίδης
Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος
424 Γεν.Στρ.Νοσοκομείου
Θεσσαλονίκη.



ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ :ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κάθε τιμή ουρικού οξέος $> 6.8 \text{ mg/dl}$ είναι υπερουριχαιμία.
- Το 98 % αυτού κυκλοφορεί στο αίμα ως ουρικό μονονάτριο.

Η υπερουριχαιμία συνυπάρχει με:

- Στεφανιαία νόσο (25%)
- Υπέρταση(>50%)
- Παχυσαρκία (71%)
- Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή μεταβολικό σύνδρομο (63%)
- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (15%)
- Νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη > 1.5 (5%)
- Νεφρολιθίαση (15%)

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Μπορεί ν' αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου
- Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε μηχανισμός πρόκλησης καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου από το ουρικό οξύ.
- Μελέτες έδειξαν ευνοϊκή επίδραση της μείωσης του ουρικού οξέος στην καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- Υπερουριχαιμία προηγείται σταθερά της ανάπτυξης υπέρτασης.
- 25-60% ασθενών με αθεράπευτη ιδιοπαθή υπέρταση και 90% των εφήβων με πρόσφατη έναρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης παρουσιάζουν υπερουριχαιμία.
- Μείωση του ουρικού οξέος ελαττώνει την αρτηριακή πίεση εφήβων με πρόσφατη έναρξη.
- Πρόκληση υπερουριχαιμίας σε ποντίκια ,δημιουργεί υπέρταση, άμεση σχέση με τα επίπεδα του ουρικού οξέος.
- Το υψηλό ουρ.οξύ προκαλεί νεφραγγειακή σύσπαση και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης(το ίδιο και στον άνθρωπο).

Υπερουριχαιμία και μεταβολικό σύνδρομο

- Η υπερουριχαιμία που παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο αποδόθηκε στην υπερινσουλιναιμία που αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος.
- Βέβαια αυτή συχνά προηγείται της ανάπτυξης υπερινσουλιναιμίας, παχυσαρκίας και διαβήτη.
- Το ουρικό οξύ προκαλεί φλεγμονή και οξειδωτικές αλλοιώσεις στα λιποκύτταρα, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας για την πρόκληση μεταβολικού συνδρόμου.
- Τονίζεται επίσης το γεγονός ότι το οξειδωτικό stress στον λιπώδη ιστό αποτελεί την κύρια αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη και της καρδιαγγειακής νόσου.

Ουρική αρθρίτιδα

Ορισμός

"μια φλεγμονώδης πάθηση των αρθρώσεων που εμφανίζεται όταν συγκεντρώνονται κρύσταλλοι ουρικού στις αρθρώσεις ή σε άλλους ιστούς"

Ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας

Χαρακτηρίστηκε ως «Η ασθένεια των βασιλέων και ο βασιλιάς των ασθενειών»



Μέγας Αλέξανδρος

Καρλομάγνος

Κάρολος V

Ερρίκος VIII

Γεώργιος IV

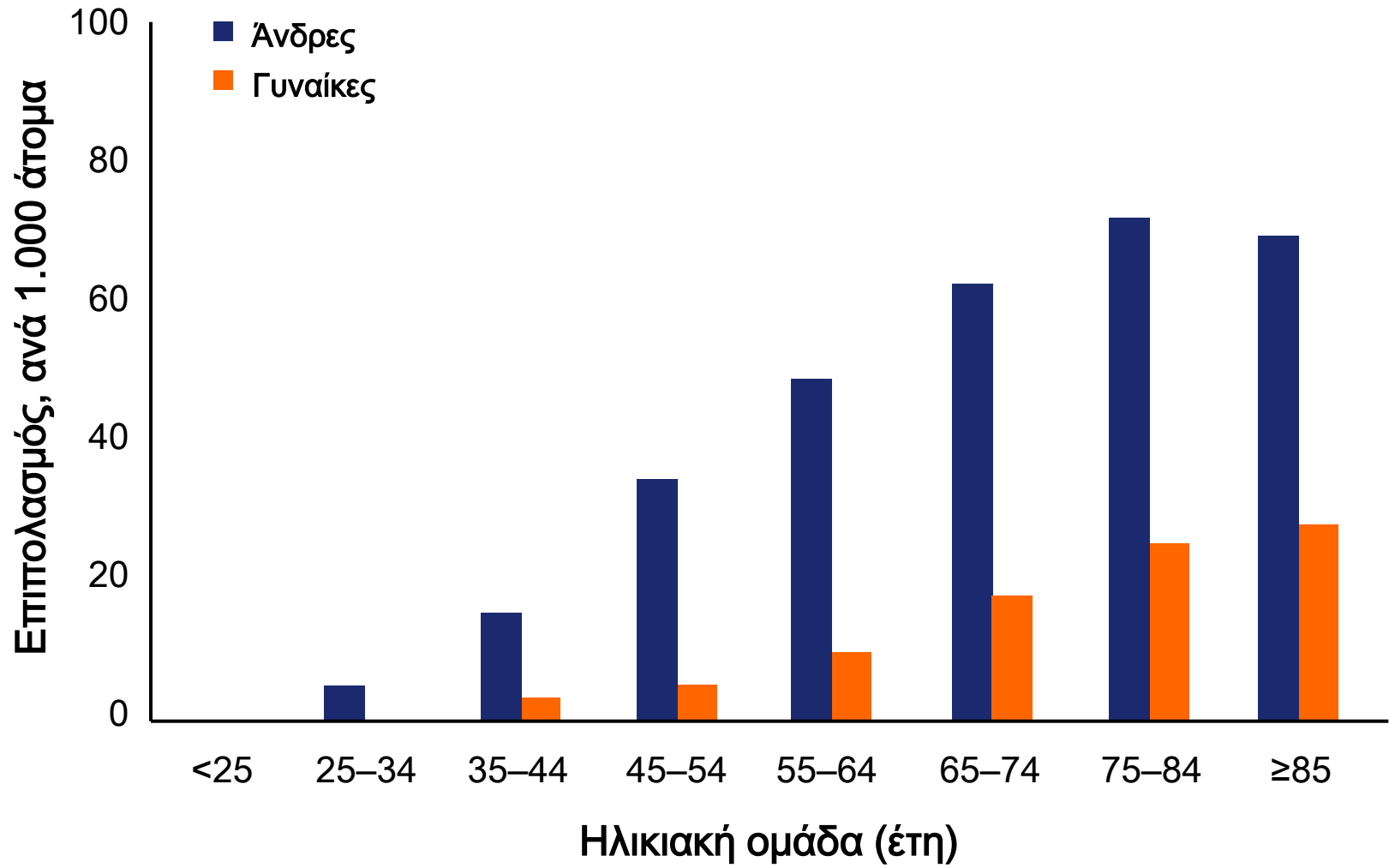
Α. Αύγουστος

Επιδημιολογία

- Συχνό ιατρικό πρόβλημα που προσβάλλει το 1-2% των ενηλίκων στον βιομηχανοποιημένο κόσμο
- Η συνηθέστερη φλεγμονώδης αρθρίτιδα στους άνδρες
- Συνηθέστερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (4:1 έως 9:1)
- Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία
(>7% στους άνδρες και περίπου 3% στις γυναίκες >75 ετών)

1. Zhang E et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1301-1311.
2. Mikuls TR et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:267-272.
3. Annemans L et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):960-966.
4. Alamanos Y and Drosos AA. *Autoimmun Rev* 2005; 4:130-136.

Ο επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας αυξάνεται με την ηλικία



Παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα

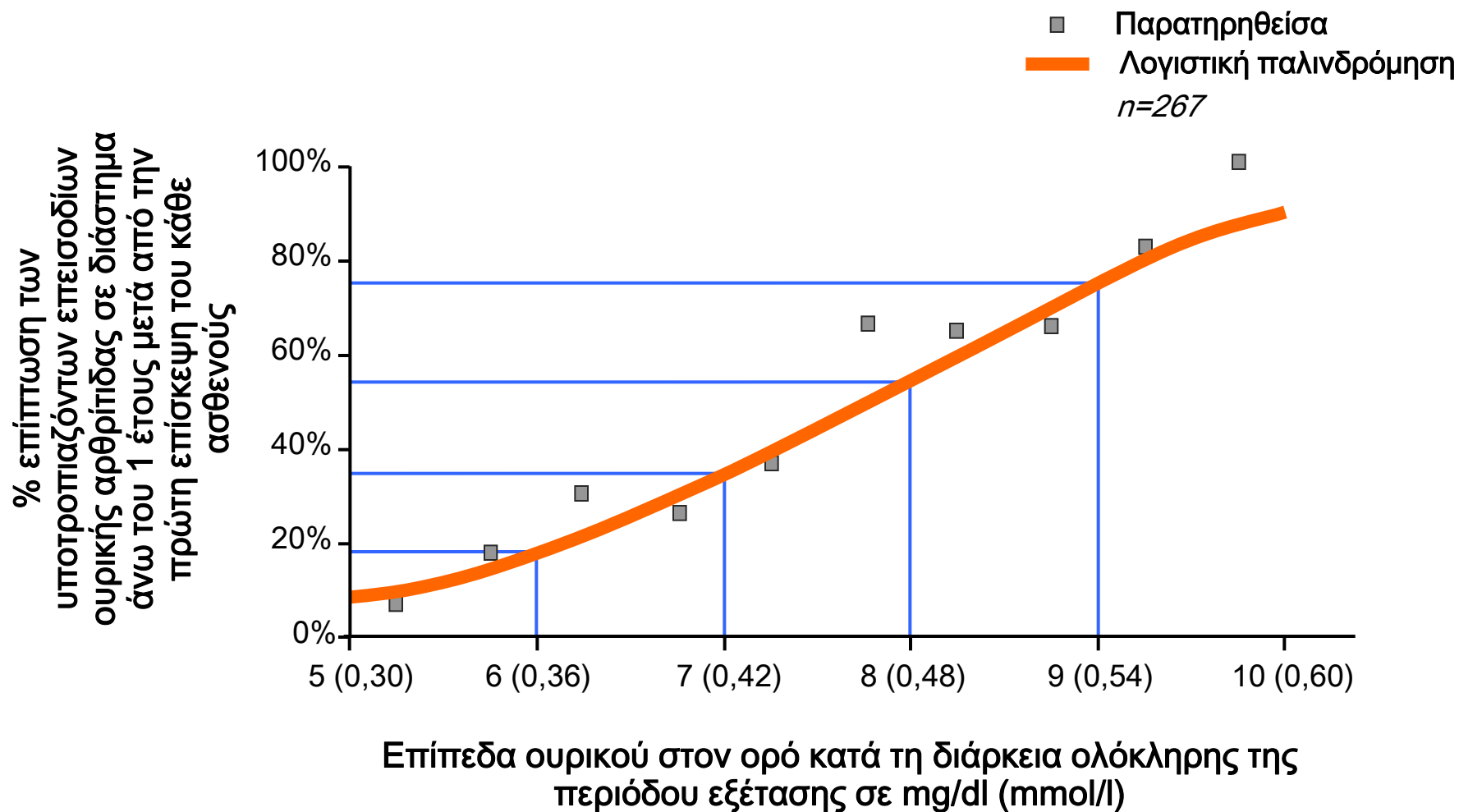
Μη μεταβλητοί

- Ηλικία
- Φύλο
- Φυλή
- Γενετικοί παράγοντες
- Χρόνια νεφρική νόσος

Μεταβλητοί

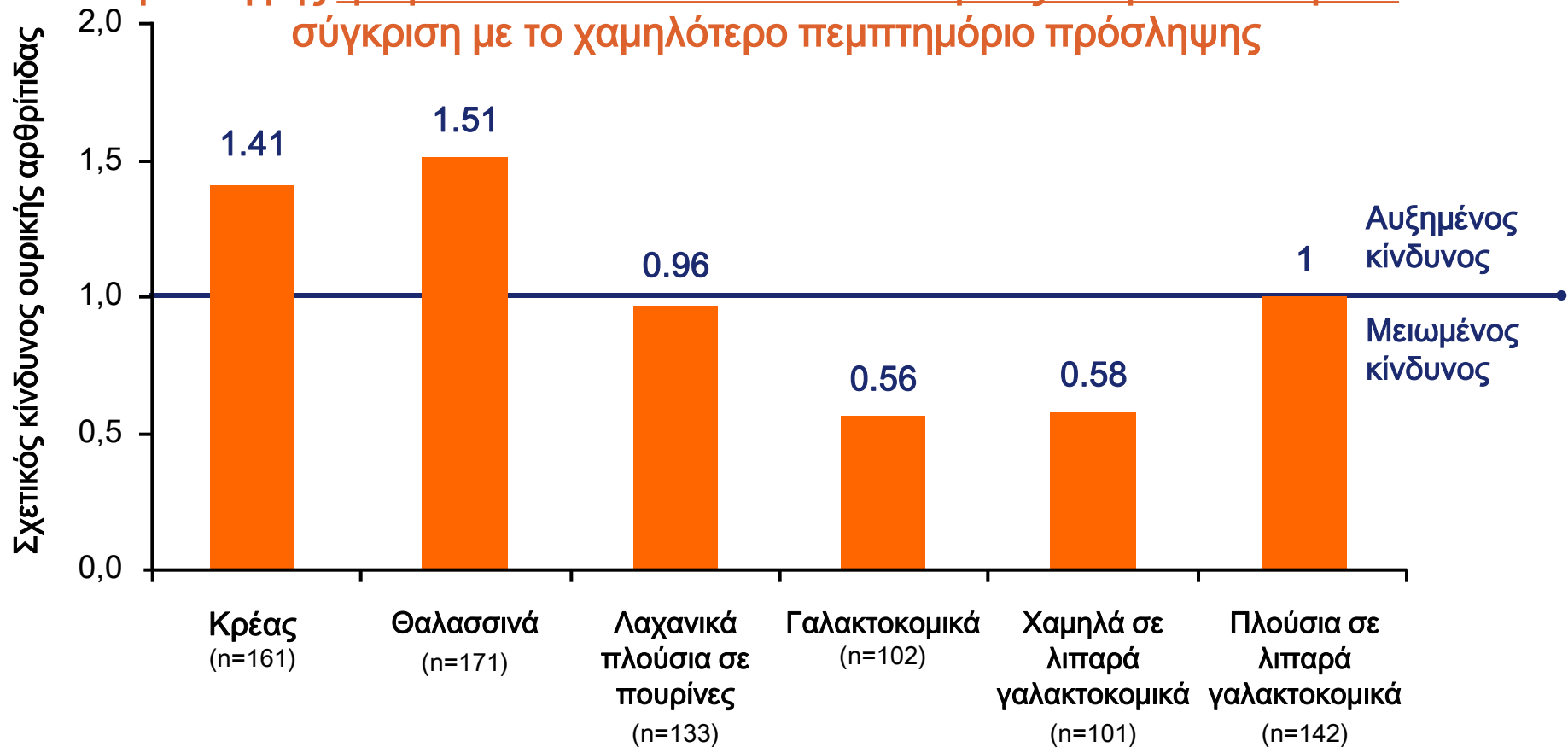
- Υπερουριχαιμία
- Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες
- Κατανάλωση οиноπνεύματος
- Παχυσαρκία
- Συγκεκριμένες φαρμακευτικές αγωγές
 - διουρητικά

Μεταβλητοί παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα: υπερουριχαιμία

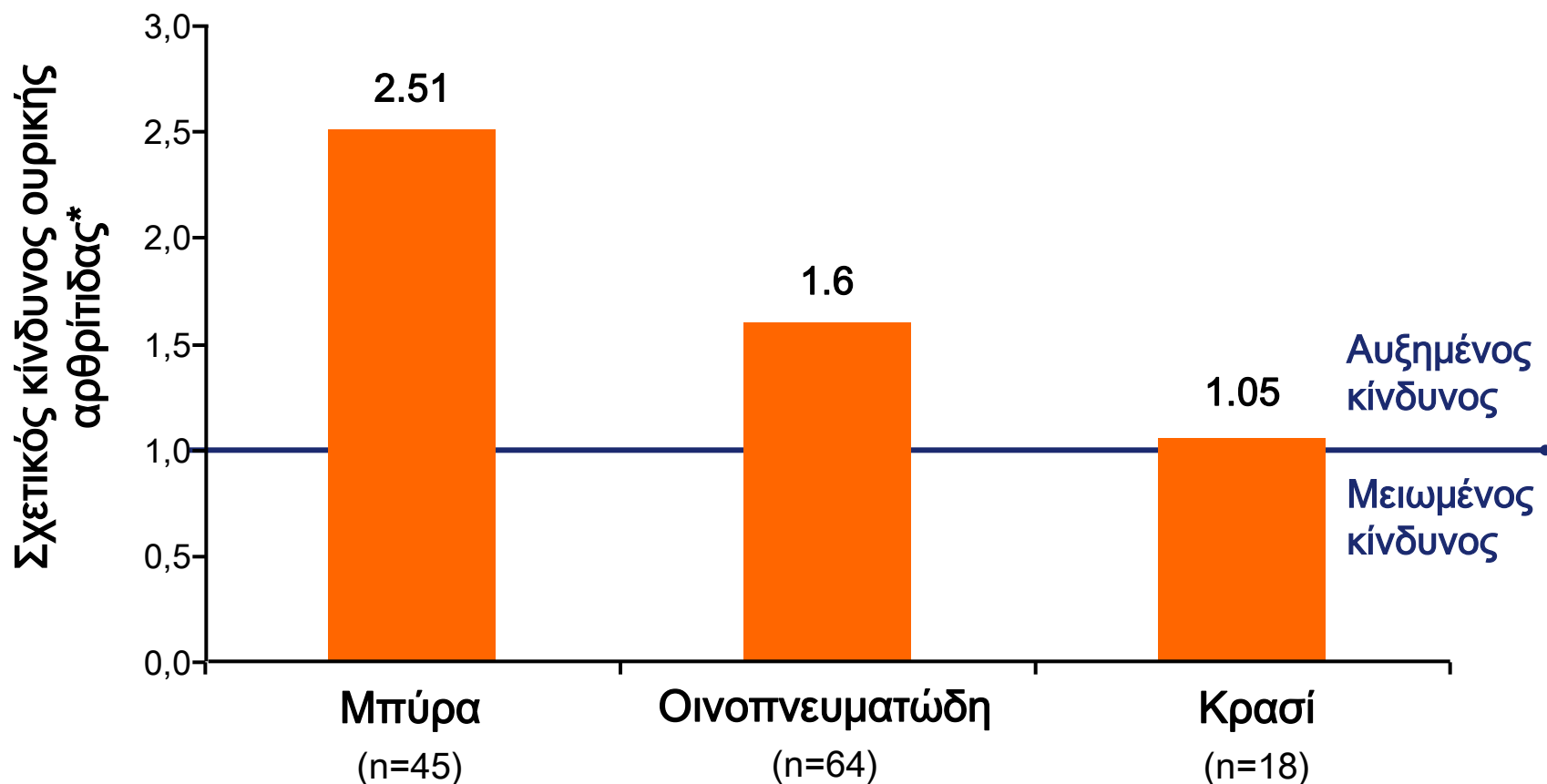


Μεταβλητοί παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα: τροφές πλούσιες σε πουρίνες

Σχετικός κίνδυνος ουρικής αρθρίτιδας στο υψηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης τροφών που είναι πλούσια σε πουρίνες και γαλακτοκομικά σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης



Μεταβλητοί παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα: κατανάλωση οινοπνεύματος



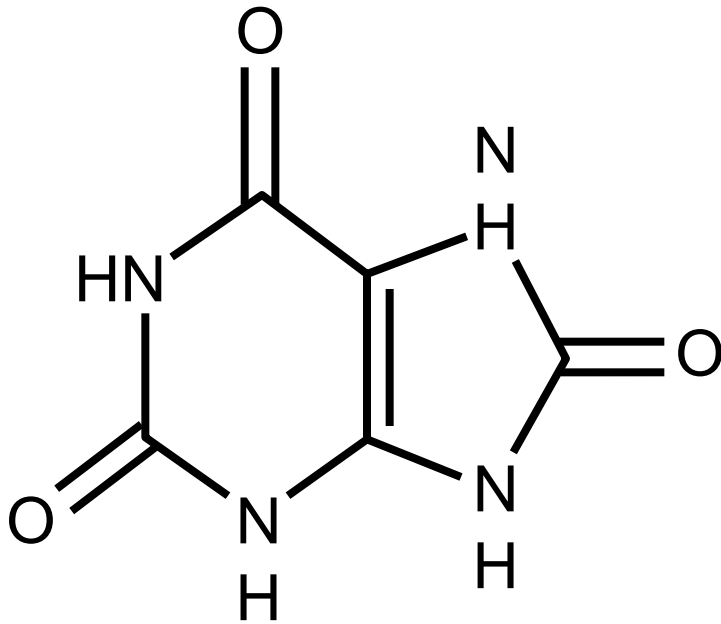
*Αυξανόμενος κίνδυνος ουρικής αρθρίτιδας μεταξύ ανδρών που καταναλώνουν 2 ή περισσότερα αλκοολούχα αφεψήματα ανά ημέρα σε σύγκριση με αυτούς που καταναλώνουν λιγότερα από 1 τον μήνα (δηλ. κίνδυνος = 1.00)

Φαρμακευτικές αγωγές που σχετίζονται με την ουρική αρθρίτιδα

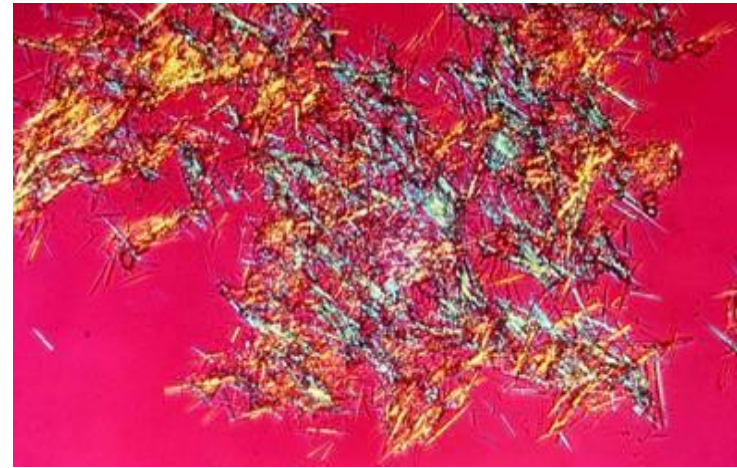
- Ασπιρίνη σε χαμηλή δόση
- Θειαζιδικά διουρητικά
- Φουροσεμίδα
- Κυκλοσπορίνη και λοιπά
κυτταροτοξικά/κυτταροστατικά φάρμακα
- Εθαμβουτόλη/πυραζιναμίδη
- Λεβοντόπα
- Νικοτινικό οξύ

Παθοφυσιολογία της ουρικής αρθρίτιδας

Ουρικό οξύ

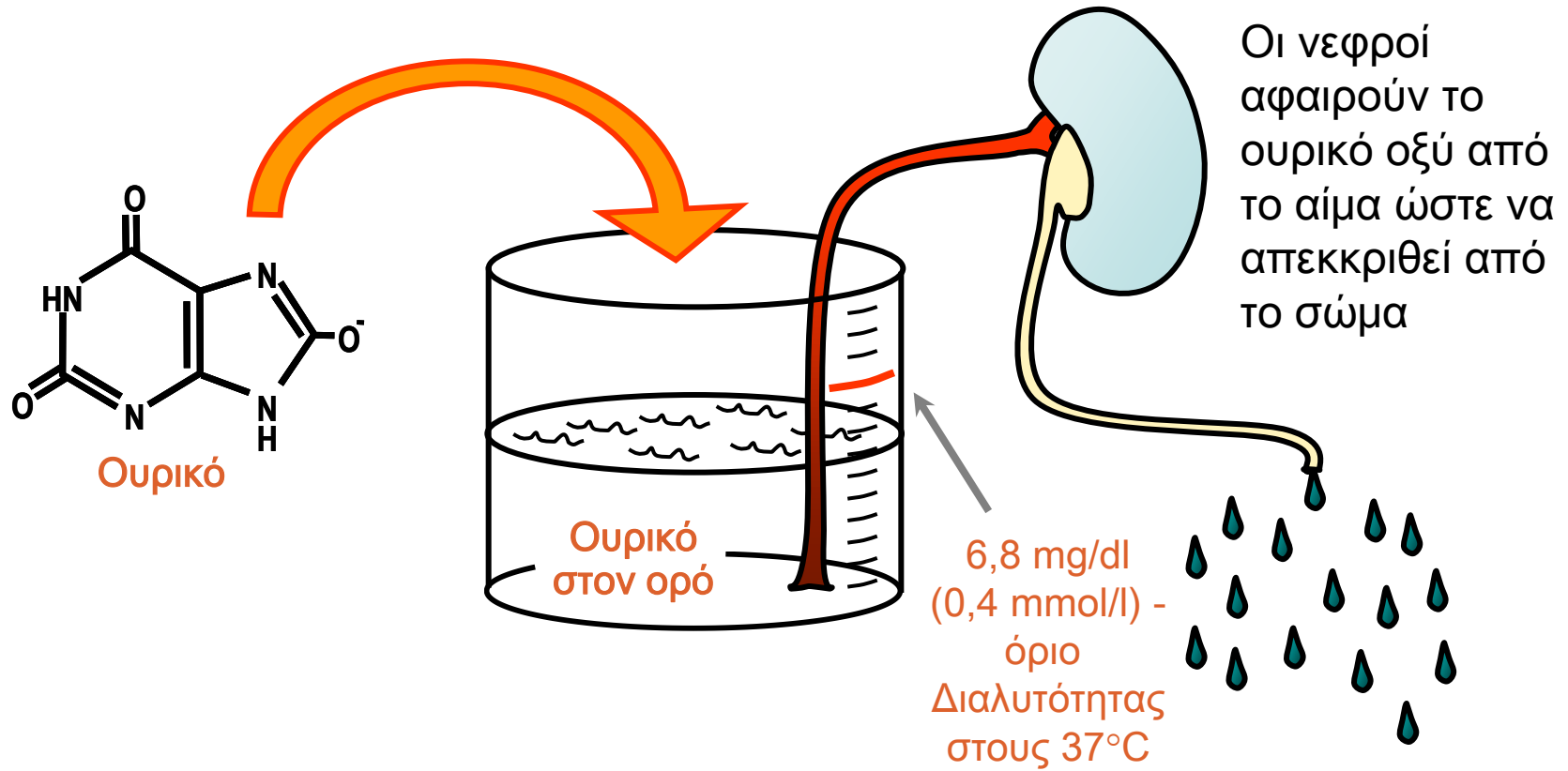


Κρύσταλλοι ουρικού
μονονατρίου

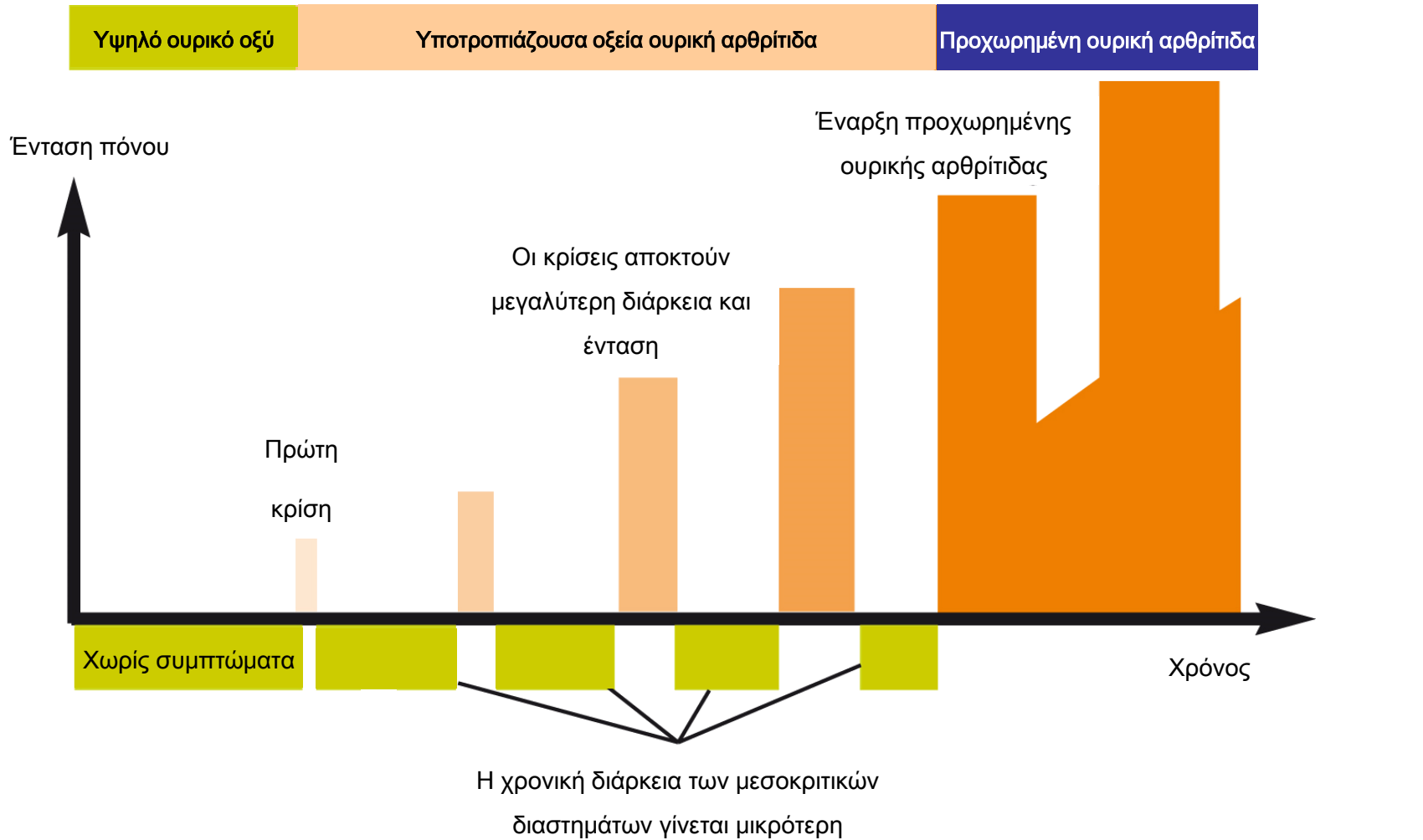


Ευγενική παραχώρηση της εικόνας από την Dr Anne-Kathrin Tausche

Ουρική αρθρίτιδα: υπερπαραγωγή ή/και ελαττωμένη έκκριση ουρικού



Χαρακτηριστική εξέλιξη της νόσου



Προσαρμογή από "Gout. Risk Factors, Diagnosis and Treatment."
Διαθέσιμο στο διαδίκτυο: <http://knol.google.com/k/gout>

Γνωστοί παράγοντες που πυροδοτούν επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας

Παρουσία κρυστάλλων



Κινητοποίηση του ουρικού λόγω αλλαγών στα επίπεδα του ουρικού στον ορό

- Απευθείας τραυματισμός
- Χειρουργική επέμβαση που πυροδοτεί αντίδραση οξείας φάσης
- Αφυδάτωση/οξέωση (συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος)
- Φαρμακευτικές αγωγές (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης θεραπείας μείωσης του ουρικού)
- Ταχεία απώλεια βάρους

Tausche AK, et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106:549-555.

Κλινική εικόνα ουρικής αρθρίτιδας

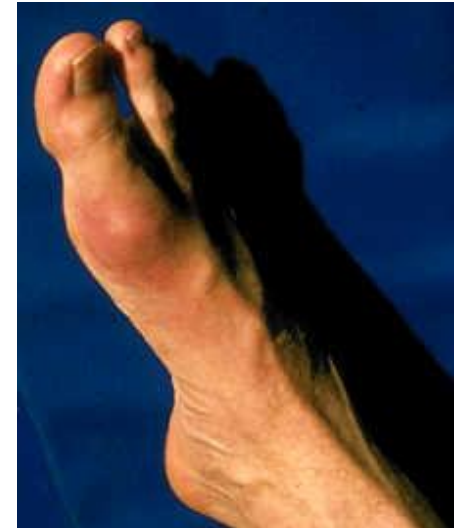
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας, ιδιαίτερα επώδυνης, μονοαρθρικής φλεγμονής

Η ποδάγρα είναι ένα κλασικό σύμπτωμα (ουρική αρθρίτιδα που προσβάλλει το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού)

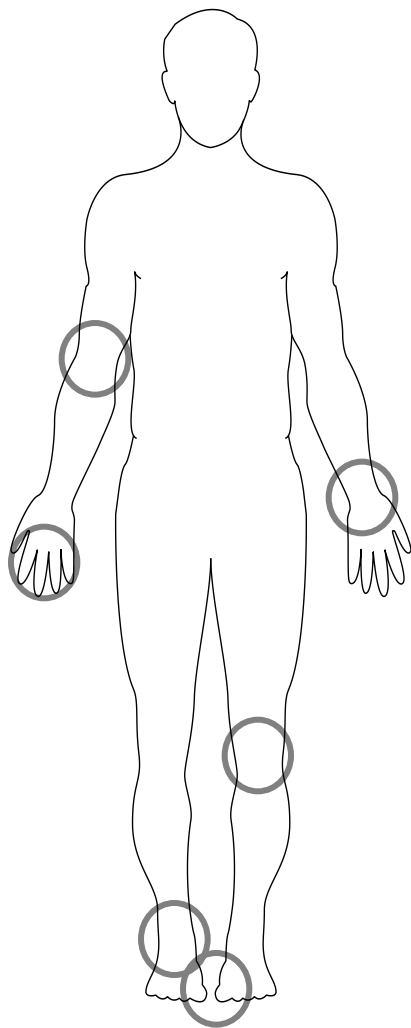
Άλλες συνήθεις θέσεις είναι το πέλμα, ο αστράγαλος, το γόνατο, το δάκτυλο, ο καρπός και ο αγκώνας

- Τυπική ταχεία εμφάνιση έντονου πόνου, οιδήματος και ευαισθησίας

- Τα επεισόδια συχνά αρχίζουν το βράδυ ή νωρίς το πρωί
- Τα επεισόδια συνήθως αποδράμουν εντός 7- 10 ημερών χωρίς ειδική θεραπεία



Συνήθη σημεία οξέων επεισοδίων



- Συνήθης σειρά εξέλιξης στη μη θεραπευμένη πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα:
 - Μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση του μεγάλου δακτύλου του ποδιού (~50% των αρχικών επεισοδίων· γνωστή ως ποδάγρα)
 - Μέσο πέλματος, αστράγαλος, γόνατο
 - Καρπός
 - Αρθρώσεις των δακτύλων (σε ηλικιωμένους και άτομα που είχαν πρωτοπαθή ουρική αρθρίτιδα για μεγάλο χρονικό διάστημα)
 - Θύλακος ωλέκranου (αγκώνας)
- Συνήθως μονοαρθρική (~90% των πρώτων επεισοδίων), αλλά μπορεί να είναι πολυαρθρική σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου (π.χ. αλκοολικοί, γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση) και καθώς εξελίσσεται η νόσος

Συννοσηρότητα στους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

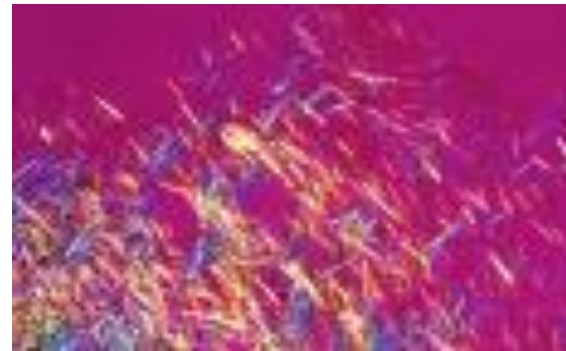
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσος
- Μεταβολικό σύνδρομο
 - Παχυσαρκία
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Υπέρταση
 - Διαβήτης τύπου 2

1. Rott KT, Agudelo CA. JAMA 2003; 289(21):2857-2860.

2. Riedel AA, et al. J Clin Rheumatol 2004; 10:308-314.

Διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας

- Η εμφάνιση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου σε εξέταση στο μικροσκόπιο για αρνητικά διπλοθλαστικούς κρυστάλλους στο αρθρικό υγρό ή στο αναρροφηθέν δείγμα τόφου επιτρέπει την οριστική διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας
- Οι κρύσταλλοι ουρικού εμφανίζονται σαν μεγάλες βελόνες, συνήθως 10-20 μm
- Οι κρύσταλλοι που εξετάζονται υπό πολωμένο φίλτρο θα είναι:
 - ✓ Κίτρινοι όταν ευθυγραμμίζονται παράλληλα προς τον άξονα του αντισταθμιστή για το ερυθρό χρώμα
 - ✓ Μπλε όταν ευθυγραμμίζονται κάθετα στη διεύθυνση της πόλωσης



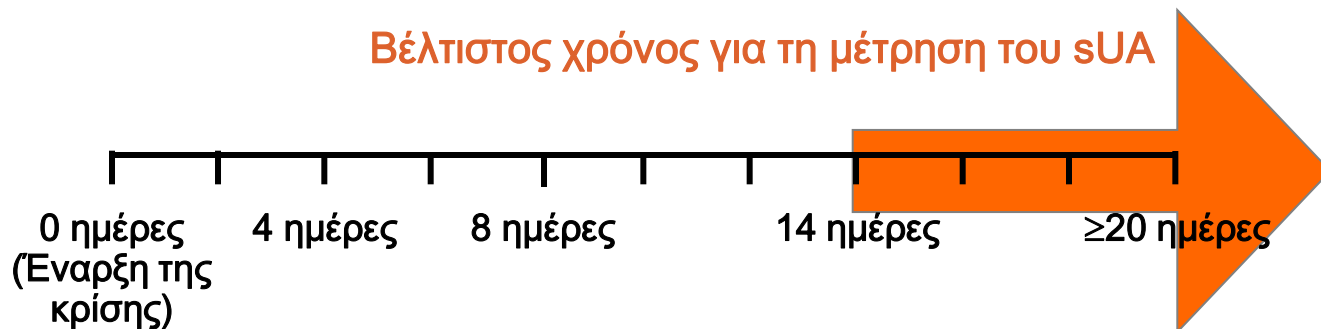
Ευγενική παραχώρηση της εικόνας από τον Dr Tim Jansen

Ο ρόλος του sUA στη διάγνωση της ουρικής νόσου

- ✓ Η μέτρηση του sUA από μόνη της δεν είναι διαγνωστική
- ✓ Οι συγκεντρώσεις του sUA κατά τη διάρκεια επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι σχεδόν φυσιολογικές στο ~50% των περιπτώσεων

Βέλτιστος χρόνος για τη μέτρηση του sUA: 2 εβδομάδες μετά από την κρίση

- ✓ Οι υψηλές τιμές sUA κατά τη διάρκεια μεσοκριτικών περιόδων μπορεί να είναι προγνωστικές μελλοντικών επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας



Βασικά σημεία ουρικής νόσου

- ❖ Η υπερουριχαιμία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της ουρικής αρθρίτιδας
- ❖ Σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής πλούσια σε πουρίνες και την κατανάλωση μπύρας και αλκοολούχων ποτών
- ❖ Τα επεισόδια προκαλούνται από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού στις αρθρώσεις, οδηγώντας σε φλεγμονή
- ❖ Ο εντοπισμός ουρικών κρυστάλλων σε μια άρθρωση ή αναρροφηθέν δείγμα από τόφο επιτρέπει την οριστική διάγνωση
- ❖ Είναι μια υποτροπιάζουσα και προοδευτική πάθηση, η οποία δύναται να οδηγήσει σε τοφώδη ουρική αρθρίτιδα
- ❖ Στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, η κλινική διάγνωση είναι εύλογα ακριβής για τις τυπικές εμφανίσεις

Κλινική εικόνα



Οξεία ουρική αρθρίτιδα



Χρόνια τοφώδης ουρική
αρθρίτιδα



Αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας

- Οξέα επεισόδια:
 - Ταχεία ανακούφιση του πόνου και μείωση της φλεγμονής
- Μακροχρόνια θεραπεία (η ουρική αρθρίτιδα θεραπεύεται διαλύοντας όλους τους κρυστάλλους και προλαμβάνοντας την περαιτέρω εμφάνισή τους):
 - Πρόληψη περαιτέρω οξέων επεισοδίων
 - Πρόληψη αλλοίωσης στην άρθρωση
 - Εξάλειψη των τόφων

Αντιμετώπιση των κρίσεων

	Ζητήματα	Επιπλοκές από τη χρόνια χρήση
Μη φαρμακευτική	Ανάπαυση και ανάταση Παγοκύστες	
ΜΣΑΦ ή κοξίμπες	Έλκος, ΓΕ αιμορραγίες, επαγόμενο από ΜΣΑΦ άσθμα ή νεφρική δυσλειτουργία Αλληλεπίδραση με βαρφαρίνη	ΓΕ τοξικότητα Επιδράσεις στους νεφρούς
Κολχικίνη	Προσοχή σε νεφρική ή ηπατοχολική δυσλειτουργία, ενεργό λοίμωξη, φάσμα ηλικίας > 70 ετών Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Μπορεί να προκαλέσει διάρροια, ΓΕ διαταραχή και τοπική νέκρωση ιστών Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ενδοφλέβια κολχικίνη	Πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών
Κορτικοστεροειδή	Επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς Πολλοί χρειάζονται προσθήκη άλλων αντιφλεγμονωδών ή αναλγητικών ή χρήση μέτριων έως υψηλών δόσεων	Υπέρταση Υπεργλυκαιμία Οστεοπόρωση

**Καμία επίδραση στο υποκείμενο αίτιο της ουρικής αρθρίτιδας
Κανένα δεν είναι κατάλληλο για συνεχή χρήση**

Παράγοντες μακροχρόνιας θεραπείας

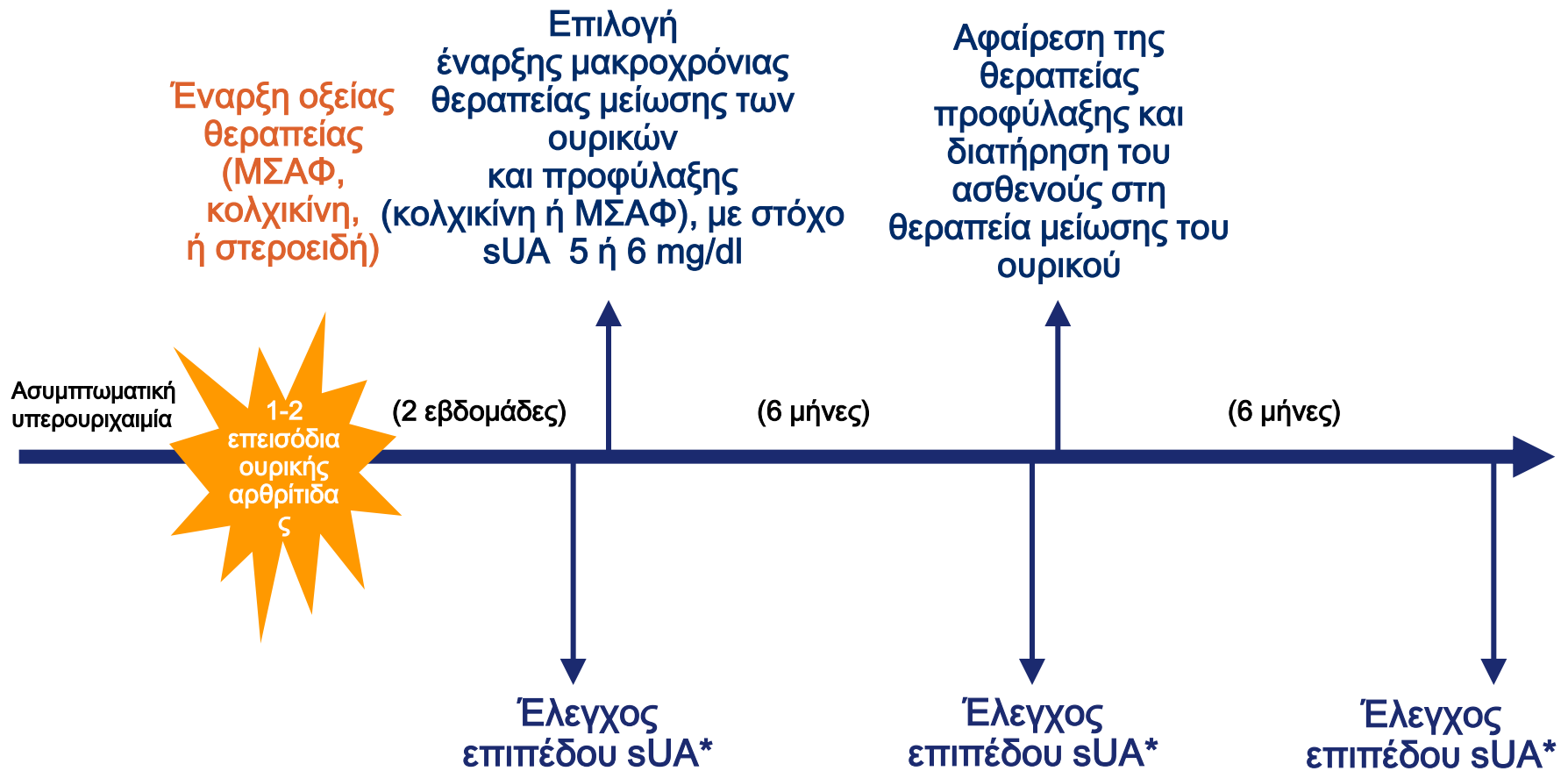
Ο στόχος είναι η μείωση του sUA κάτω από το σημείο κορεσμού για την πρόληψη του σχηματισμού και τη διευκόλυνση της διάλυσης κρυστάλλων

- Αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης
 - ✓ Μείωση της παραγωγής ουρικού οξέος
 - ✓ Η αλλοπουρινόλη είναι η κύρια θεραπεία
- Ουρικοζουρικοί παράγοντες
 - ✓ Αύξηση της απέκκρισης ουρικού οξέος
 - ✓ Η σουλφινοπυραζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (100 mg-800 mg ημερησίως)
 - ✓ Η προβενεσίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά είναι πιθανώς λιγότερο αποτελεσματική από την αλλοπουρινόλη
 - ✓ Η βενζοβρωμαρόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αλλά υπάρχει κίνδυνος ηπατικής τοξικότητας και δεν διατίθεται σε όλες τις χώρες

Τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές μείωσης ουρικού

Παράγοντας	Ζητήματα
Αλλοπουρινόλη	Απαιτείται επιπλέον προσοχή σε περίπτωση φτωχής νεφρικής λειτουργίας Πολλαπλές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Ο στόχος του sUA δεν επιτυγχάνεται πάντα Συχνά δερματικά εξανθήματα. Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (πολύ σπάνια θανατηφόρες: μπορεί να είναι λανθάνουσα περίοδος) Μη εκλεκτική αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης
Σουλφινοπυραζόνη	Αποφυγή σε υπερευαισθησία στα ΜΣΑΦ. Μειωμένη νεφρική λειτουργία
Βενζοβρωμαρόνη	Ηπατική τοξικότητα Κίνδυνος νεφρολιθίασης
Προβενεσίδη	Νεφρική λειτουργία Πολλαπλές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Ο στόχος του sUA δεν επιτυγχάνεται πάντα Απαιτείται πολλαπλή ημερήσια δοσολόγηση

Θεραπευτική προσέγγιση ουρικής αρθρίτιδας



Οι συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας

Η αντιμετώπιση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας

Η από του στόματος κολχικίνη και/ή τα ΜΣΑΦ είναι παράγοντες πρώτης γραμμής

Οι υψηλές δόσεις κολχικίνης οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες και οι χαμηλές δόσεις (0,5 mg τρεις φορές ημερησίως) μπορεί να επαρκούν σε ορισμένους ασθενείς

Η ενδοαρθρική ένεση κορτικοστεροειδών είναι ασφαλής και αποτελεσματική

Αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας και της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας

Θεραπεία μείωσης ουρικού σε ασθενείς με

- Υποτροπιάζοντα επεισόδια
- Αρθροπάθεια
- Τόφους
- Ακτινογραφικές μεταβολές

Στόχος sUA κάτω από τα 6 mg/dl (0,36 mmol/l)

Έναρξη αλλοπουρινόλης στα 100 mg/ημέρα και αύξηση κατά 100 mg κάθε 2-4 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθούν τα επίπεδα-στόχοι του sUA.

Άλλοι αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης συνιστούν εναλλακτικές επιλογές σε περίπτωση τοξικότητας λόγω αλλοπουρινόλης

Οι ουρικοζουρικοί παράγοντες αποτελούν εναλλακτική επιλογή

Προβενεσίδη ή σουλφινοπυραζόλη ή βενζβρωμαρόνη (χρόνια νεφροπάθεια)

Κολχικίνη (0,5-1 mg/ημέρα) και/ ή ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών



EMA Approval

Πανευρωπαϊκή έγκριση 21 February 2008

ADENURIC 80mg and 120mg – 28 Tabs

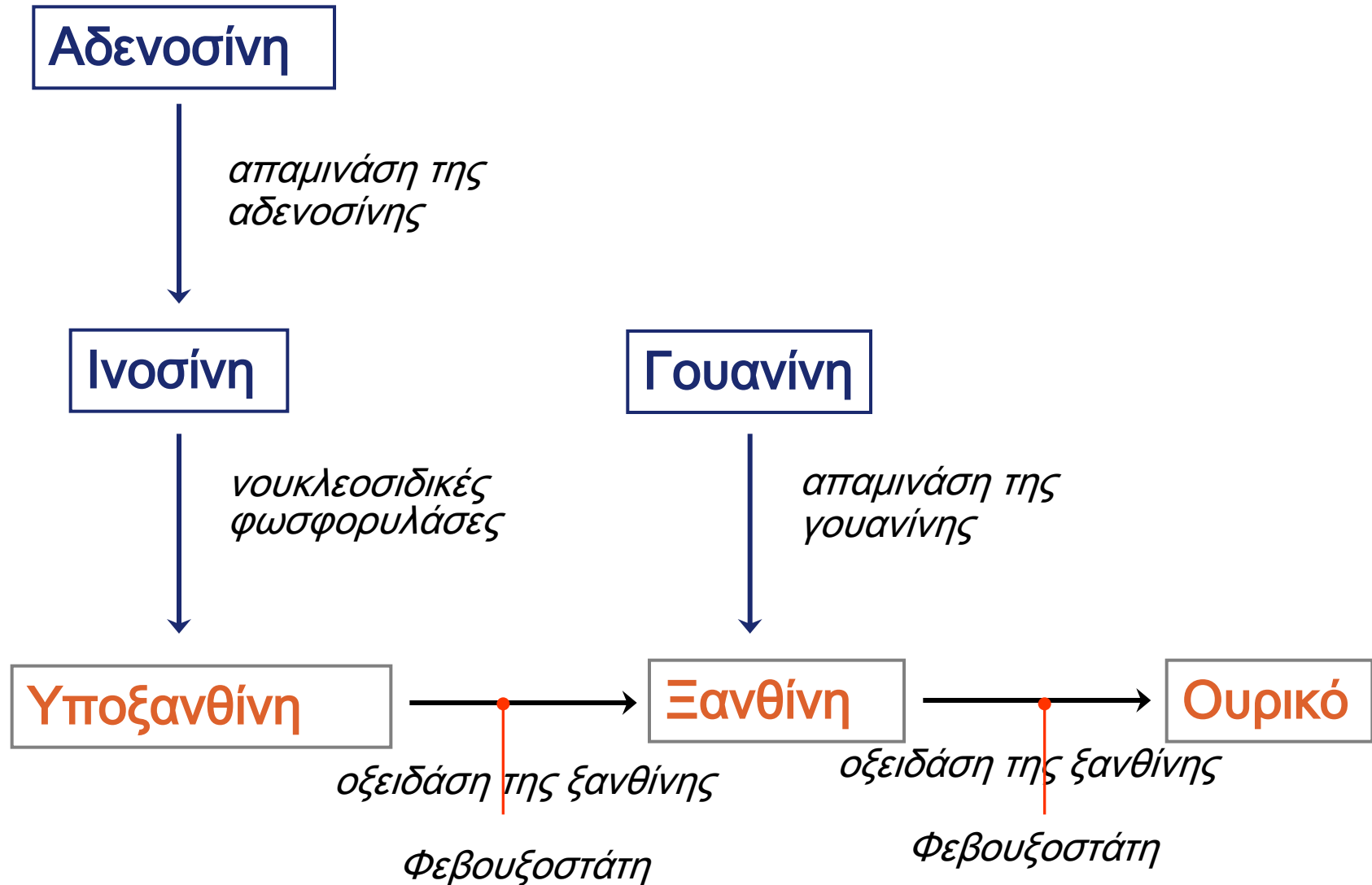
Ενδείξεις

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Κυκλοφορεί σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες: Γερμανία, Γαλλία, Αγγλία, Ιρλανδία και Ελλάδα.

Στην Αμερική κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Uloric. (40mg, 80mg)

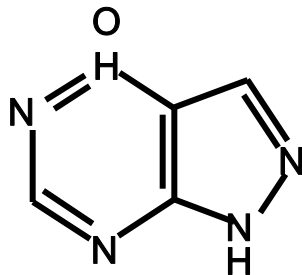
Σχηματισμός ουρικού οξέος και μηχανισμός δράσης της φεβουξοστάτης



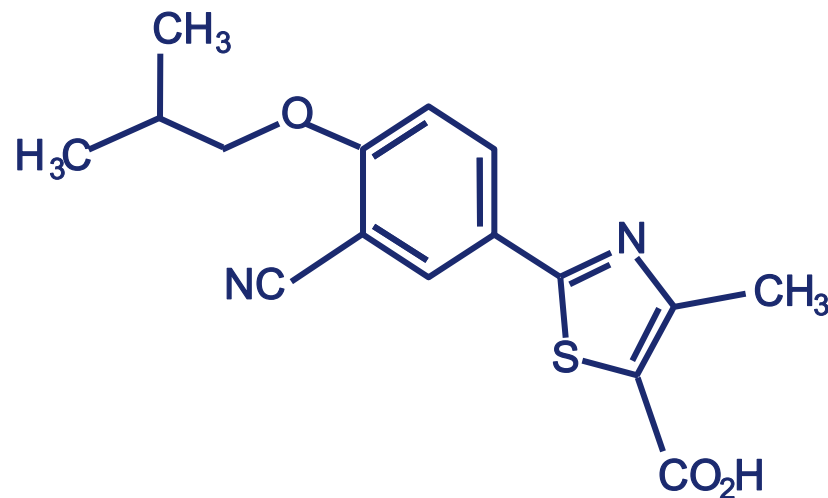
Μοριακή δομή

Η **Φεβουξοστάτη** μειώνει τα επίπεδα ουρικού οξέος στο ορό (sUA) αναστέλλοντας εκλεκτικά την οξειδάση της ξανθίνης

Μη πουρινικό ανάλογο



Allopurinol



Febuxostat

Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κλινικά οφέλη Φεβουξοστάτης vs Αλλοπουρινόλης

Χαρακτηριστικό	Φεβουξοστάτη	Αλλοπουρινόλη
Χημική δομή και μηχανισμός	Μη πουρινικός , εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης.	Πουρινικός, μη εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης
Ασφάλεια	Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά με εξάνθημα ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Κίνδυνος αντίδρασης υπερευαισθησίας πιθανόν μοιραίας
Αποτελεσματικότητα	2-3 φορές πιο αποτελεσματική στην επίτευξη του στόχου (sUA <6 mg/dl)	Ελάχιστα αποτελεσματική ως προς το στόχο <6 mg/dl
Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλότερη αρχική τιμή sUA (≥10 mg/dl)	3 φορές πιο αποτελεσματικό στην επίτευξη του στόχου (sUA <6 mg/dl)	Ελάχιστα αποτελεσματική ως προς το στόχο <6 mg/dl
Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια*	Εξίσου καλή αποτελεσματικότητα χωρίς προσαρμογή της δόσης	Προσαρμογή της δόσης
Ηλικιωμένοι	Χωρίς προσαρμογή της δόσης	Απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Συγχορήγηση	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε αντιπηκτικά, ACE inhibitors, υδροχλωροθειαζίδη ή NSAIDs	Πιθανές αλληλεπιδράσεις

Νέος μη πουρινικός, εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης (NP-SIXO)

Σε *in vitro* μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η φεβουξοστάτη:

είναι ισχυρότερη από την αλλοπουρινόλη

φεβουξοστάτη $K_i = <0,001 \mu\text{M}$

αλλοπουρινόλη $K_i = 0,7 \mu\text{M}$

αναστέλλει τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις αναχθείσες μορφές του ενζύμου της οξειδάσης της ξανθίνης

σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις δεν αναστέλλει τα λοιπά ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των πουρινών ή της πυριμιδίνης

Απορρόφηση

Η φεβουξοστάτη απορροφάται ταχέως και καλά (κατά τουλάχιστον 84%) μετά από εφάπαξ ή πολλαπλές από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg/ημέρα

- $C_{\max}$: ~2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ (80 mg), 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$ (120 mg)
- $T_{\max}$: 1,0-1,5 ώρες
- Μέση ημίσεια ζωή ($t_{1/2}$): ~5-8 ώρες

Σημαντική μείωση του sUA γενικά επιτυγχάνεται εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας

- επιτρέπει την εξέταση του sUA 2 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας

Μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως λήψης τροφής

Μπορεί να ληφθεί με αντιόξινα



Κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση

Κατανομή

Δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα ~99,2% (κυρίως με την αλβουμίνη)

Μεταβολισμός

Μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ μέσω του συστήματος ενζύμων UGT και η οξείδωση γίνεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP)

Δεν αναστέλλει το σύστημα P450

4 φαρμακολογικά δραστικοί υδροξυμεταβολίτες

Όλοι εμφανίζονται στο πλάσμα σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από τη φεβουξοστάτη

Απέκκριση

Απεκκρίνεται κυρίως μέσω της ηπατικής και της νεφρικής οδού

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ειδικούς πληθυσμούς και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε:

ηλικιωμένους

άτομα με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (συνιστώμενη δόση τα 80 mg)

άτομα με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για άτομα που λαμβάνουν:

κολχικίνη

ινδομεθακίνη

ναπροξένη

υδροχλωροθειαζίδη

δεσιπραμίνη ή λοιπά υποστρώματα του CYP2D6

βαρφαρίνη

Μελέτες φάσης II και φάσης III

Αποτελεσματικότητα

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φεβουξοστάτης

Μελέτες φάσης II

Μελέτη 004
153 ασθενείς; 1 μήνας
(Becker 2005b)



FOCUS^{\$}

Ανοιχτού τύπου μελέτη
επέκτασης 116 ασθενείς; 5 έτη
(Schumacher 2009)

Μελέτες φάσης III

APEX
1,072 ασθενείς; 6 μήνες
(Schumacher 2008)

FACT
762 ασθενείς; 1 έτος
(Becker 2005a)

CONFIRMS*
2,269 ασθενείς; 6 μήνες
(Becker 2009b)



EXCEL^{\$}

Ανοιχτού τύπου μελέτη
επέκτασης
1,086 ασθενείς; 3 έτη

** This trial was included within the FDA application but not within the EMEA dossier. \$ Trial reports of long-term studies were not available during the EMEA application.*

Becker MA. Arthritis Rheum 2005a; 52(3):916-23; NEJM 2005b;353:2450-61; J Rheumatol 2009a;36:1273-82; Arthritis Rheum 2009b;60 Suppl 10 :704; Schumacher HR. Arthritis Rheum 2008;59(11):1540-8; Rheumatol 2009;48:188-94.

Κύρια σημεία αποτελεσματικότητας στις μελέτες φάσης III

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

% των ασθενών με sUA <6 mg/dl στις 3 τελευταίες μηνιαίες επισκέψεις
(FACT and APEX)

% των ασθενών με sUA <6 mg/dl στην τελευταία επίσκεψη (CONFIRMS)

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

% των ασθενών με sUA <6 mg/dl στις ενδιάμεσες & στις τελικές επισκέψεις

Μείωση των κρίσεων

Μείωση του μεγέθους των τόφων

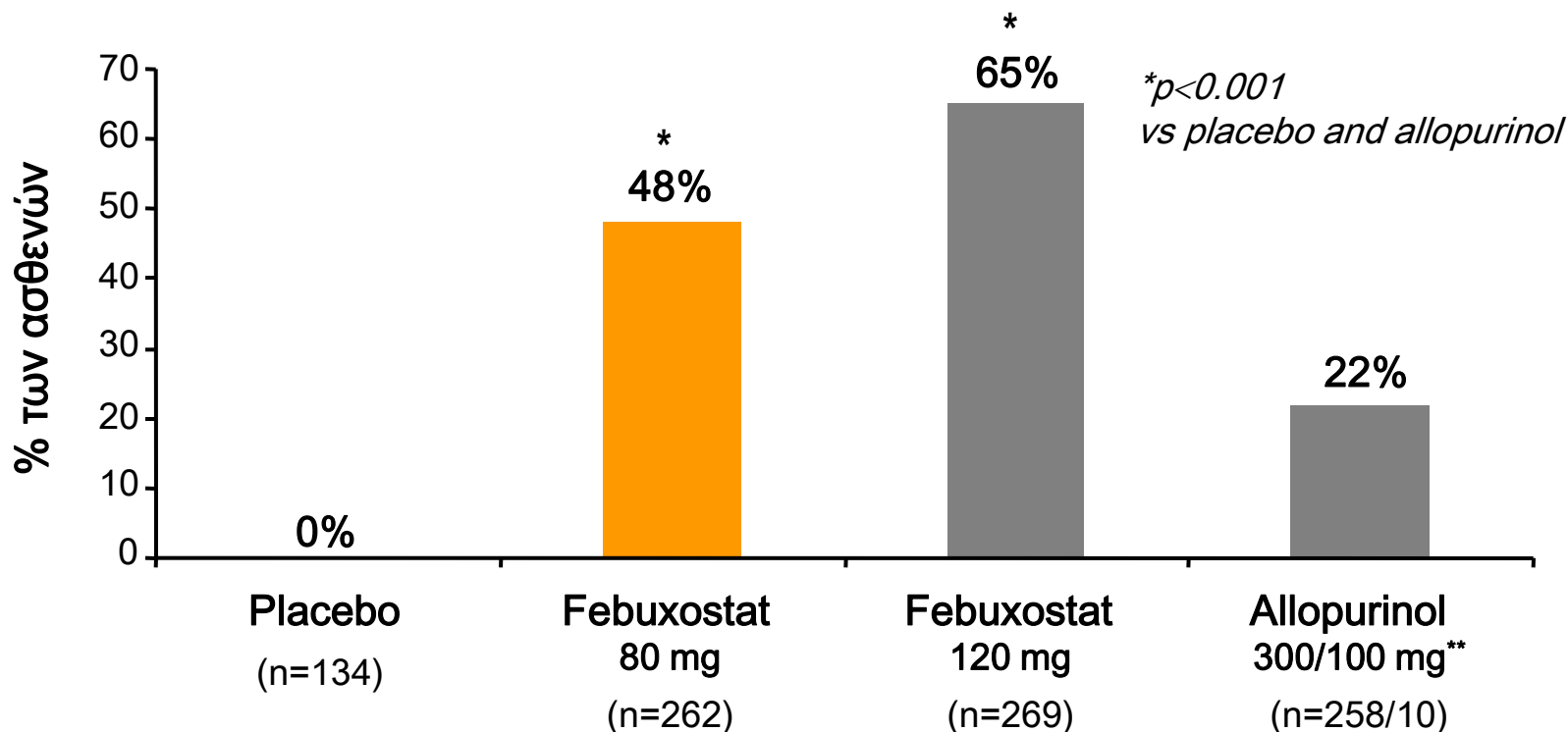
Αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

APEX study

Διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διάρκειας 28 εβδομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φεβουξοστάτης, της αλλοπουρινόλης και του placebo σε ενήλικες ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (n=1072)

Η φεβουξοστάτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα sUA σε σχέση με την αλλοπουρινόλη

Μελέτη APEX (6 μήνες):
ποσοστό ασθενών με τελευταίες 3 μετρήσεις sUA <6.0 mg/dl (<0.36 mmol/l)

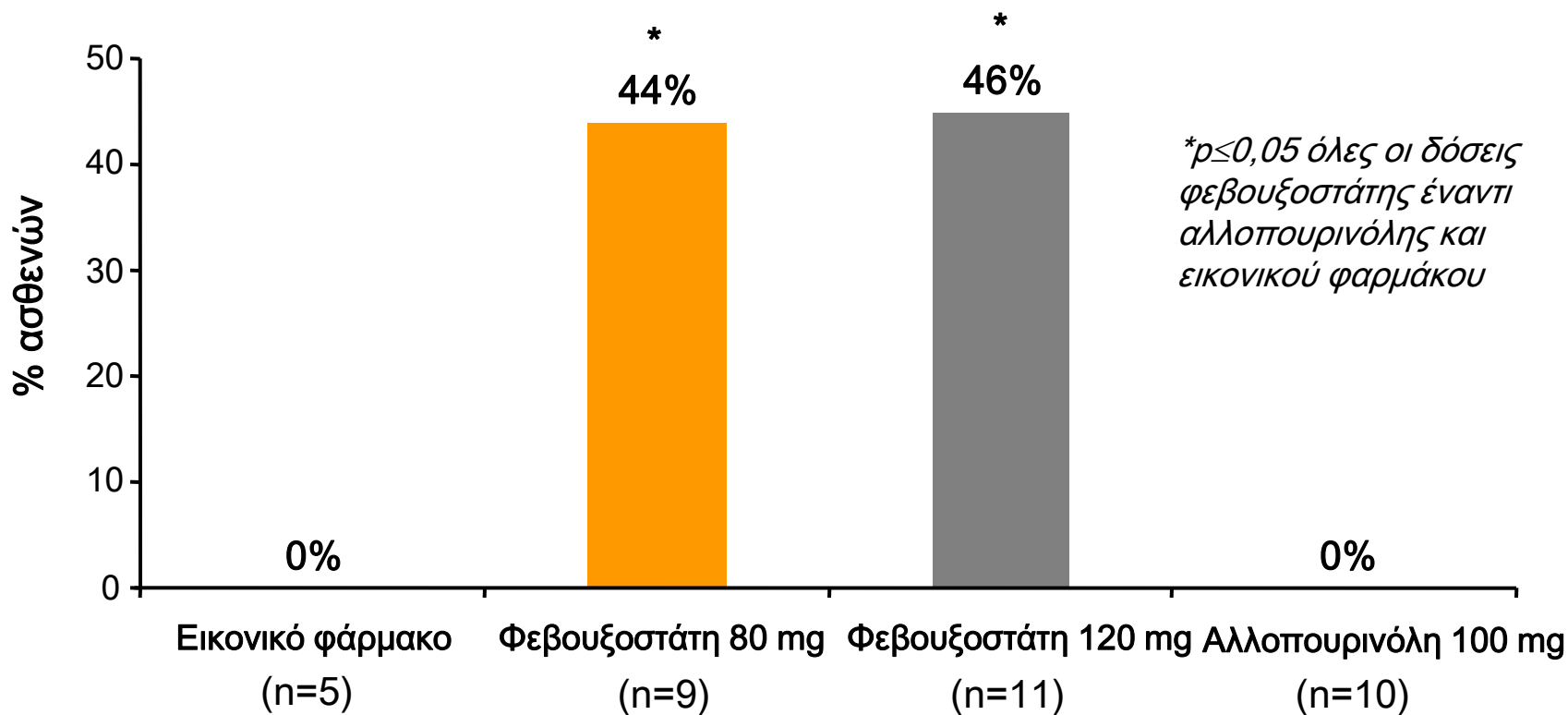


** Εντός της συνδυασμένης ομάδας αλλοπουρινόλης 300/100, αποτελεσματικότητα 100 mg : 0%; 300 mg : 23%. ITT πληθυσμός: ασθενείς με sUA ≥8.0 mg/dl την ημέρα -2.

Η φεβουξοστάτη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτη APEX (6 μήνες):

Ποσοστό νεφρικής ανεπάρκειας ($>1,5\text{--}\leq 2$ κρεατινίνη ορού [$>133\text{--}\leq 177$ $\mu\text{mol/l}$]) άτομα με τελευταία 3 επίπεδα sUA $<6,0$ mg/dl



Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT): άτομα με επίπεδο ουρικού στον ορό ≥ 8 mg/dl την ημέρα -2

Schumacher HR, et al. Arthritis Rheum 2008; 59:1540-1548.

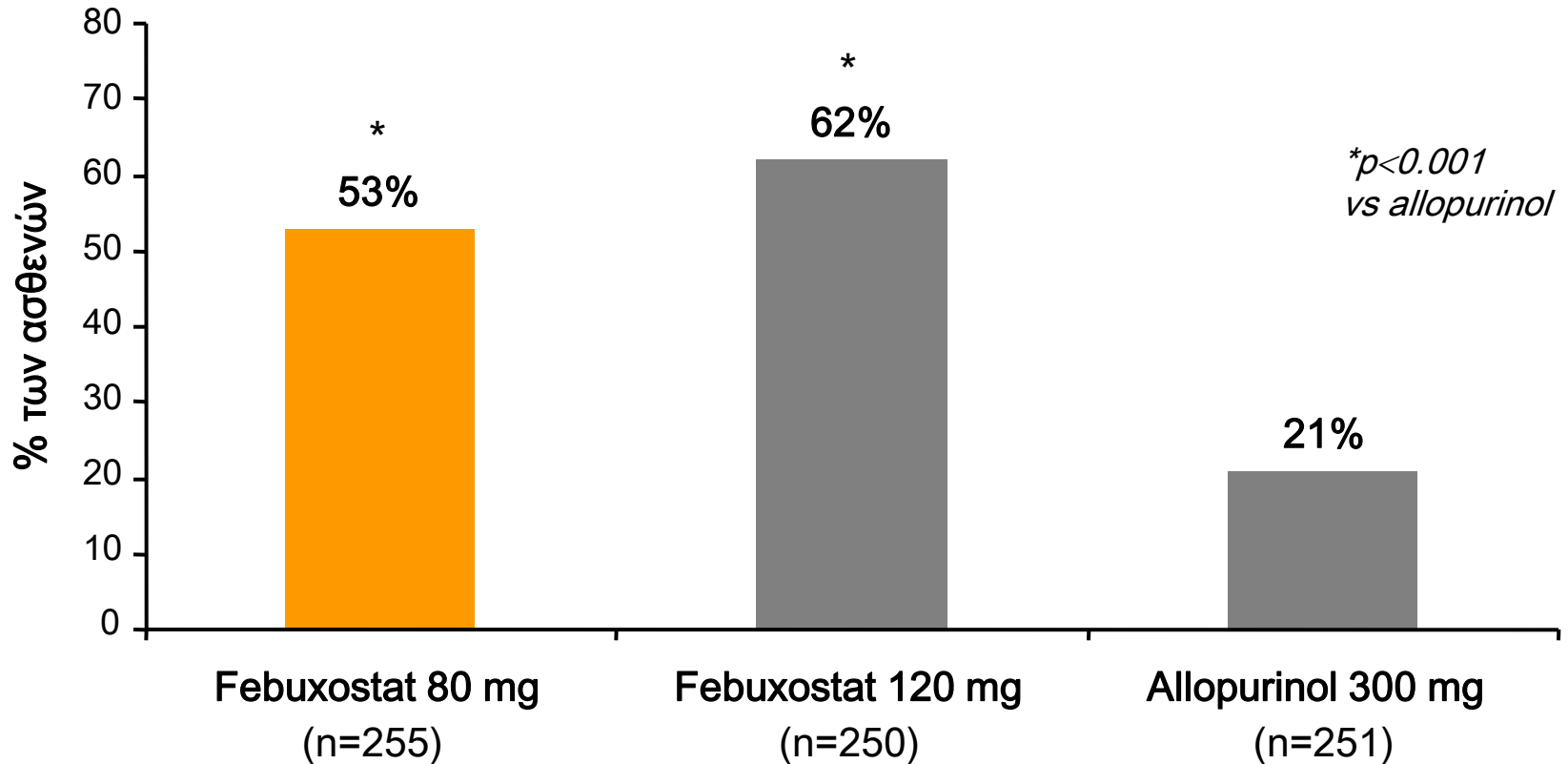


FACT study

Διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διάρκειας 52 εβδομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300mg σε ενήλικες ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (n=762)

Η φεβουξοστάτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα sUA σε σχέση με την αλλοπουρινόλη

Μελέτη FACT (1 έτος):
ποσοστό ασθενών με τελευταίες 3 μετρήσεις sUA <6.0 mg/dl (<0.36 mmol/l)

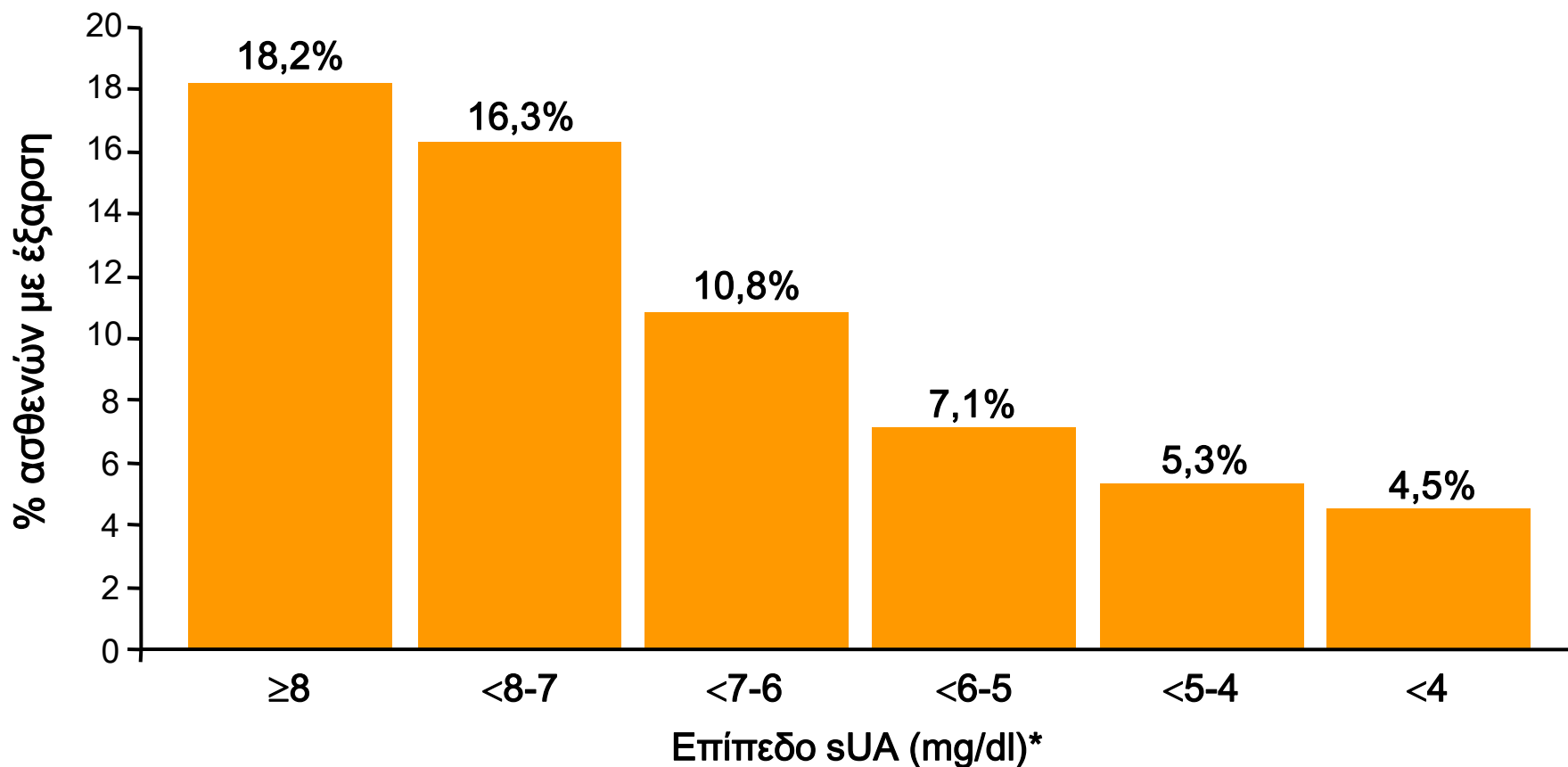


ITT πληθυσμός: ασθενείς με sUA ≥ 8.0 mg/dl την ημέρα -2.

Becker MA, et al. N Engl J Med 2005; 353:2450-61.

Οι ασθενείς με χαμηλότερο sUA είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν εξάρσεις

Μελέτη FACT (1 έτος):
Όλοι οι ασθενείς



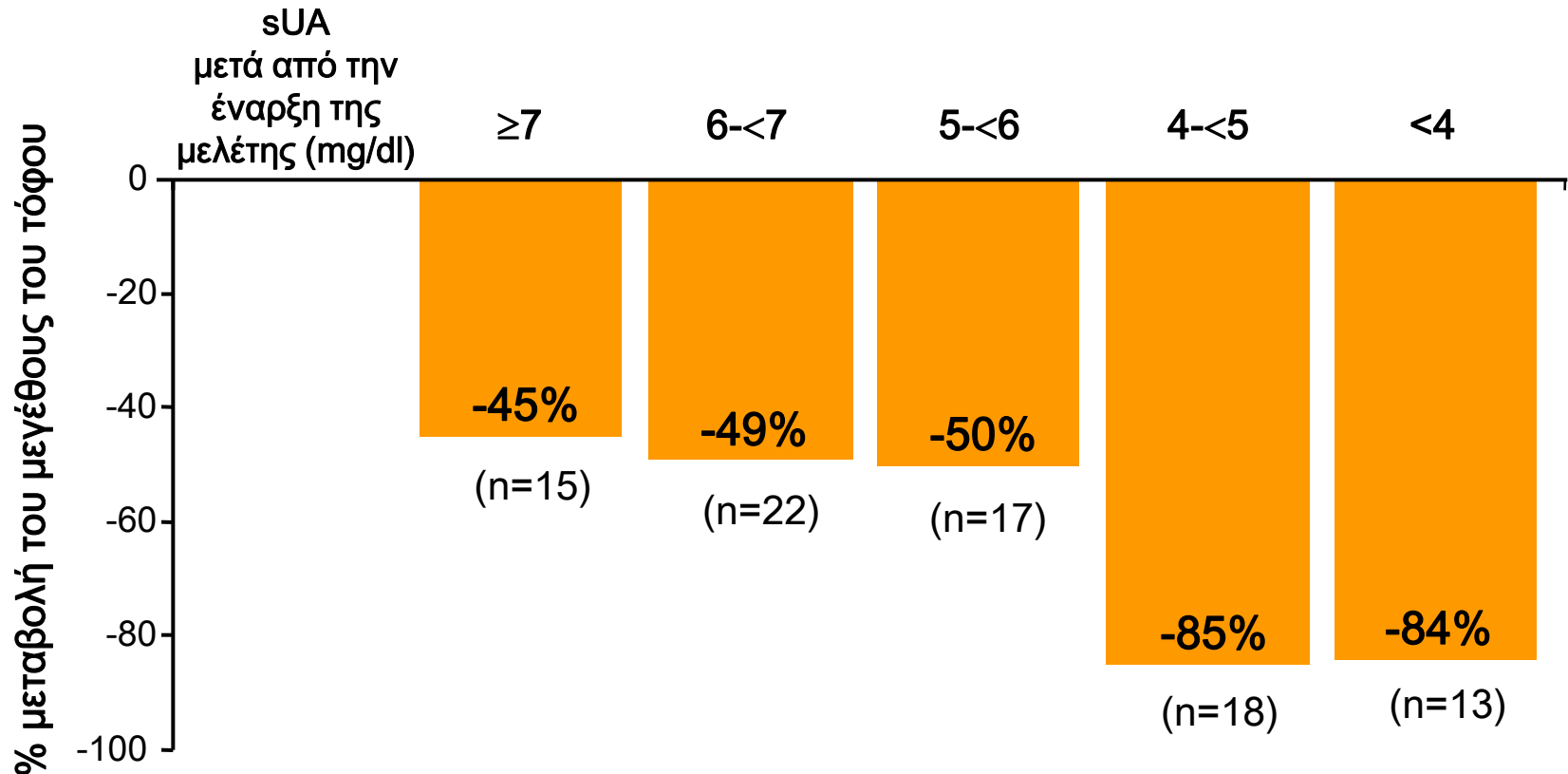
*Μέσο επίπεδο ουρικού στον ορό μετά την έναρξη της μελέτης (αρχική εκτίμηση) στις εβδομάδες 48-52

Edward NL.Rheumatol 2009; 48:ii15-ii19.

Μεγαλύτερη μείωση στο μέγεθος του τόφου με χαμηλότερο sUA

Μελέτη FACT (1 έτος):

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

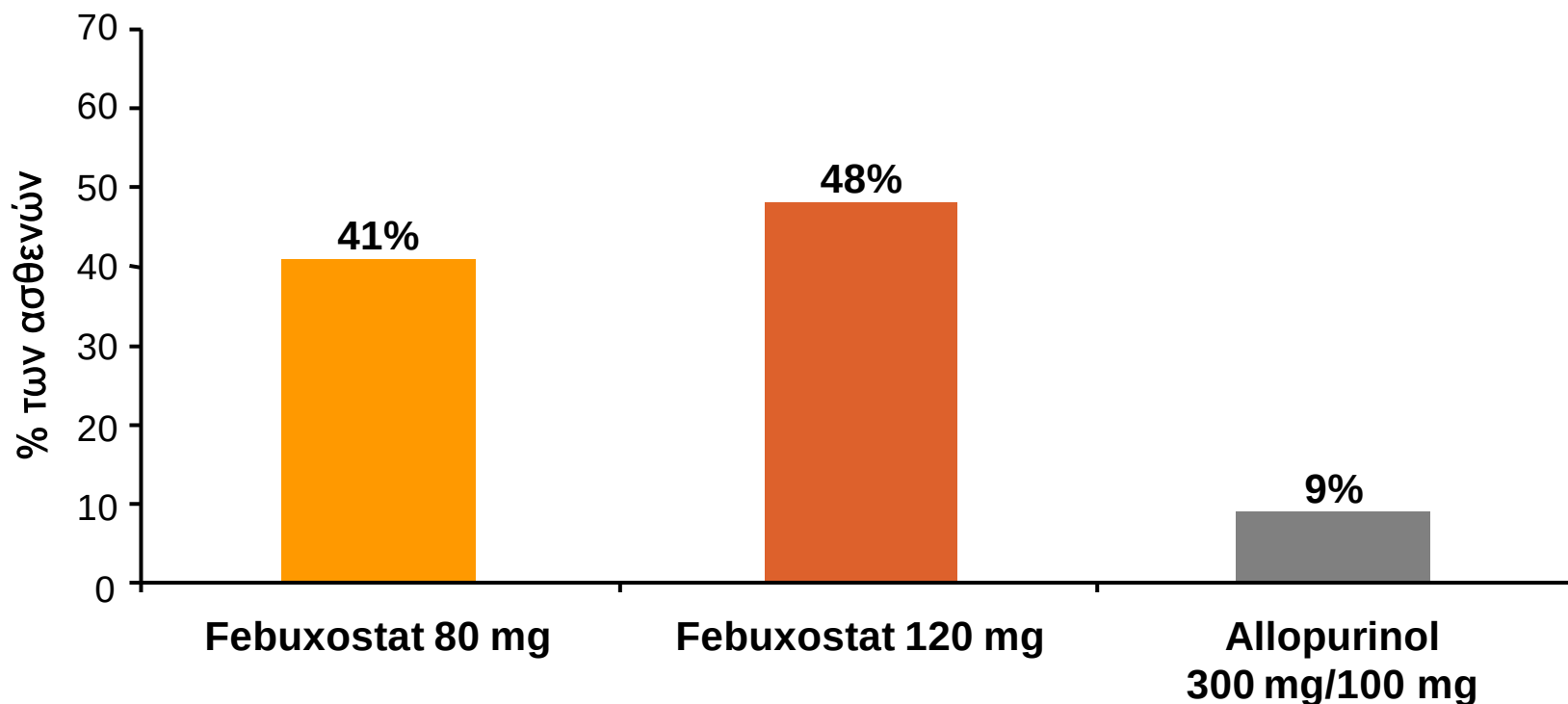


Η φεβουξοστάτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα sUA σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα στην έναρξη

Συνδυασμένα αποτελέσματα μελετών φάσης III: FACT και APEX

Ασθενείς με αρχική τιμή sUA ≥ 10 mg/dl

Ποσοστό ασθενών με sUA < 6 mg/dl στις 3 τελευταίες μετρήσεις



- Περίπου 40% των ασθενών είχε αρχικές τιμές sUA of ≥ 10 mg/dl. Σε αυτήν της υποομάδα το Adenuric ήταν 5 φορές πιο αποτελεσματικό από την αλλοπουρινόλη στην επίτευξη του στόχου sUA ≤ 6 mg/dl

SmPC of Adenuric

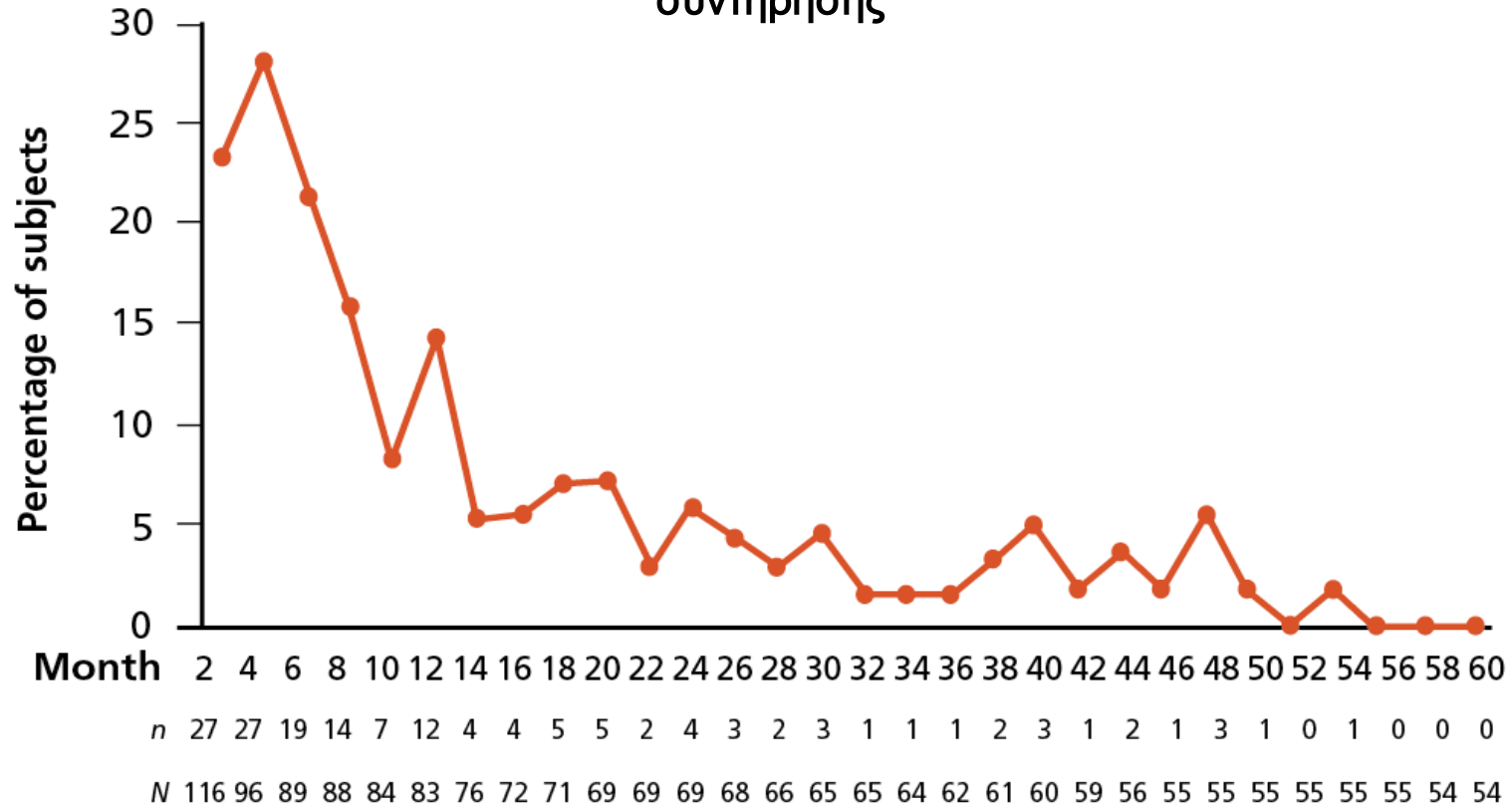
FOCUS study

5ετής, ανοιχτού τύπου μελέτη παρακολούθησης, για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας με Φεβουξοστάτη σε ενήλικες ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (n=116)

Λιγότερες κρίσεις με την πάροδο του χρόνου

Μελέτη FOCUS (5 έτη):

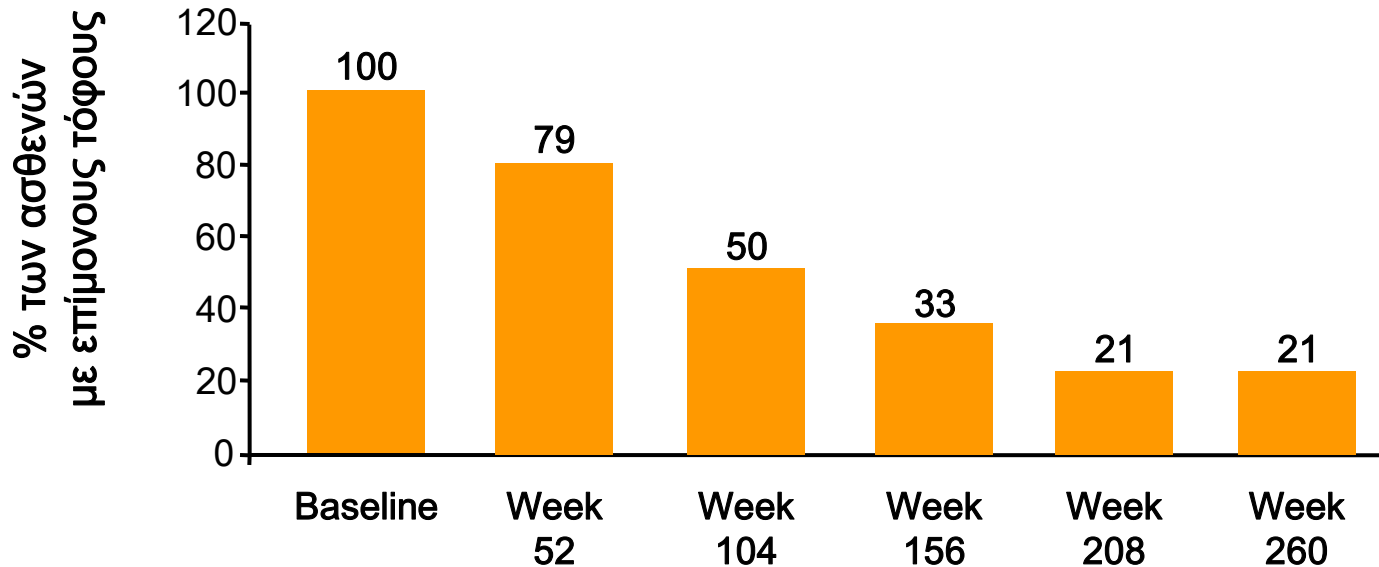
Ποσοστό ασθενών που χρειάζονται θεραπεία για κρίσεις ενώ λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης



Μεταβολή του μεγέθους των τόφων

Μελέτη FOCUS (5 έτη):

Ποσοστό ασθενών με επίμονους τόφους ανά έτος



Η μείωση του μεγέθους των τόφων ήταν 79% μεταξύ των ασθενών που ολοκλήρωσαν τα 5 έτη της μελέτης

CONFIRMS trial

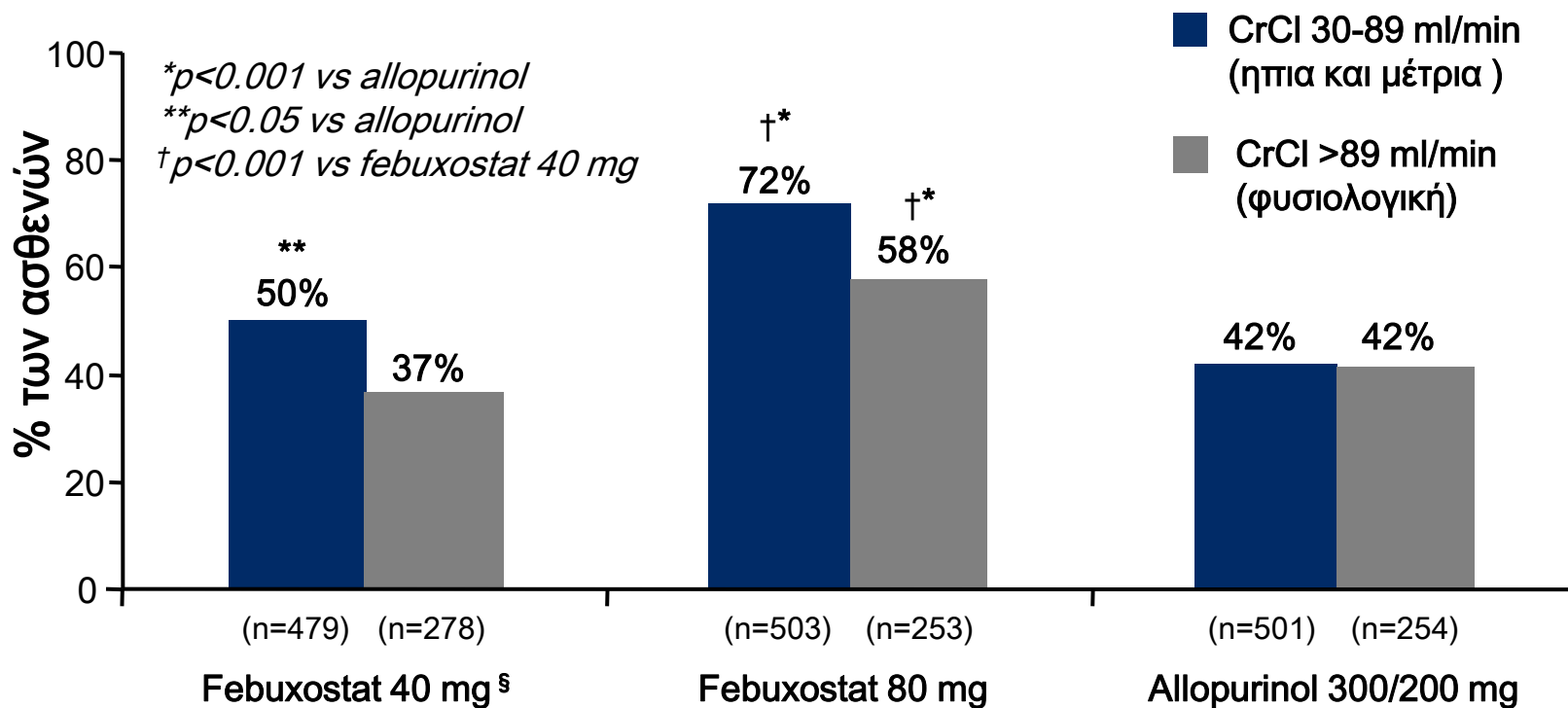
Διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη διάρκεια 26 εβδομάδων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Φεβουξοστατής (40mg/80mg) σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη (300mg/200mg) σε ενήλικες ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (n=2269)

* Το 35% των ασθενών είχαν ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Η φεβουξοστάτη διατηρεί την υψηλή του αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτη CONFIRMS :

Ποσοστό ασθενών με sUA <6.0 mg/dl στην τελική επίσκεψη- ανάλυση σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία: μέτρια και ήπια vs φυσιολογικής



Becker M. Arthritis & Research, 2010

ITT population: ασθενείς με sUA ≥ 8.0 mg/dl την ημέρα -4.

EXCEL trial

Ζετής, ανοιχτού τύπου μελέτη επέκτασης, για την αποτελεσματικότητα θεραπείας με Φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη σε ενήλικες ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα (n=1086)

EXCEL (3 έτη παρακολούθησης)

Οι ασθενείς άλλαξαν θεραπεία εάν η μέτρηση sUA >6.0 mg/dl

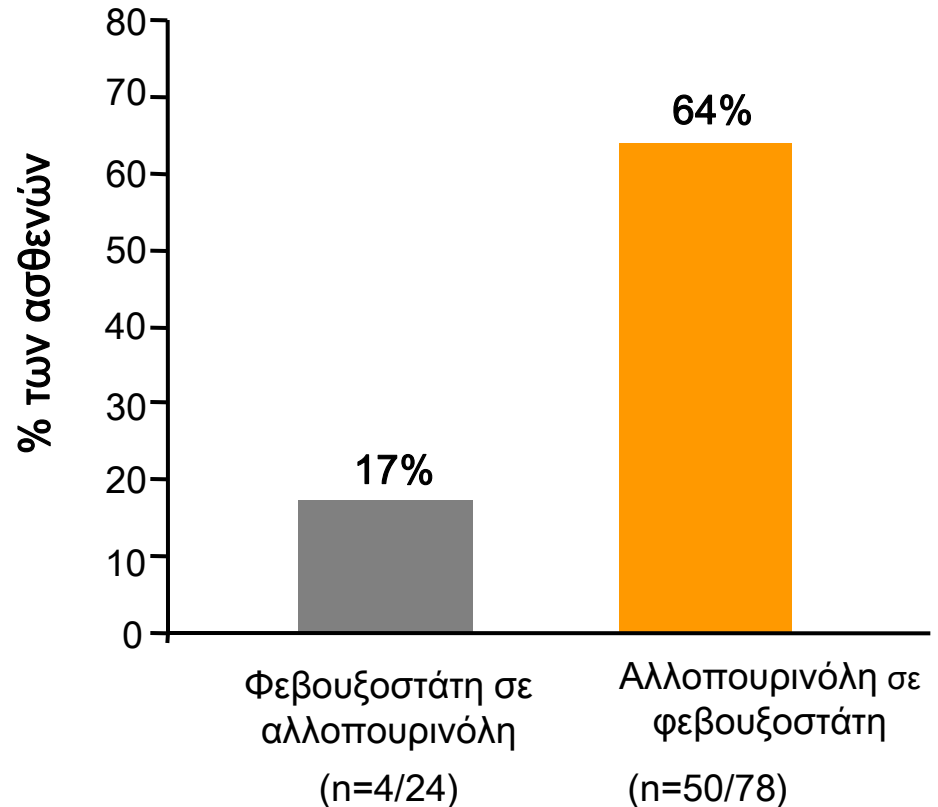
Φεβουξοστάτη 80 mg σε
φεβουξοστάτη 120 mg: 22%
(141/649)

Φεβουξοστάτη 120 mg σε
αλλοπουρινόλη 300 mg:
8% (22/292)

Αλλοπουρινόλη σε φεβουξοστάτη
80 mg: 57% (82/145)



Ασθενείς που πέτυχαν το στόχο sUA <6.0 mg/dl
μετά την αλλαγή



Η Φεβουξοστάτη είναι μια καλά ανεκτή θεραπεία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την
θεραπεία με φεβουξοστάτη, ήταν κυρίως ήπιες ή
μέτριας βαρύτητας

Τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα
ήταν ανωμαλίες ηπατικής λειτουργίας (5%), διάρροια
(2,7%), κεφαλαλγία (1,2%), ναυτία (1,3%), εξάνθημα
(1,2%).

Ειδικές προφυλάξεις κατά την χρήση

Η φεβουξοστάτη δεν συνιστάται σε:

- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη
- Ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται η φεβουξοστάτη σε:

- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θεοφυλλίνη
- Ασθενείς με διαταραχές του θυρεοειδούς
- Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Δοσολογία και χορήγηση

Η συνιστώμενη δόση φεβουξοστάτης είναι 80 mg άπαξ ημερησίως

Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω στα 120 mg αν το sUA είναι $\geq 6,0$ mg/dl στην εβδομάδα 2-4

Η εξέταση για το επίπεδο-στόχο του sUA των $< 6,0$ mg/dl μπορεί να πραγματοποιηθεί από τις 2 πρώτες κιόλας εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη

Τα επόμενα επίπεδα sUA μπορεί να μετρώνται κάθε 6 μήνες ή ετησίως όπως ενδείκνυται για τον κάθε ασθενή

Ένα δισκίο ημερησίως ανεξάρτητα από την λήψη τροφής

Δοσολογία και χορήγηση

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας.

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για τη μείωση του ουρικού οξέος, συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας

Εάν συμβεί έξαρση ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα ανάλογα με την περίπτωση για τον μεμονωμένο ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

Adenuric

