

Υπερουριχαιμία: η θέση της φεμπουξοστάτης



Θάνος Κουτρούμπας
Ρευματολόγος
Βόλος

Δήλωση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Menarini

Συμμετοχή στο συνέδριο και έξοδα διαμονής από την εταιρεία Amgen

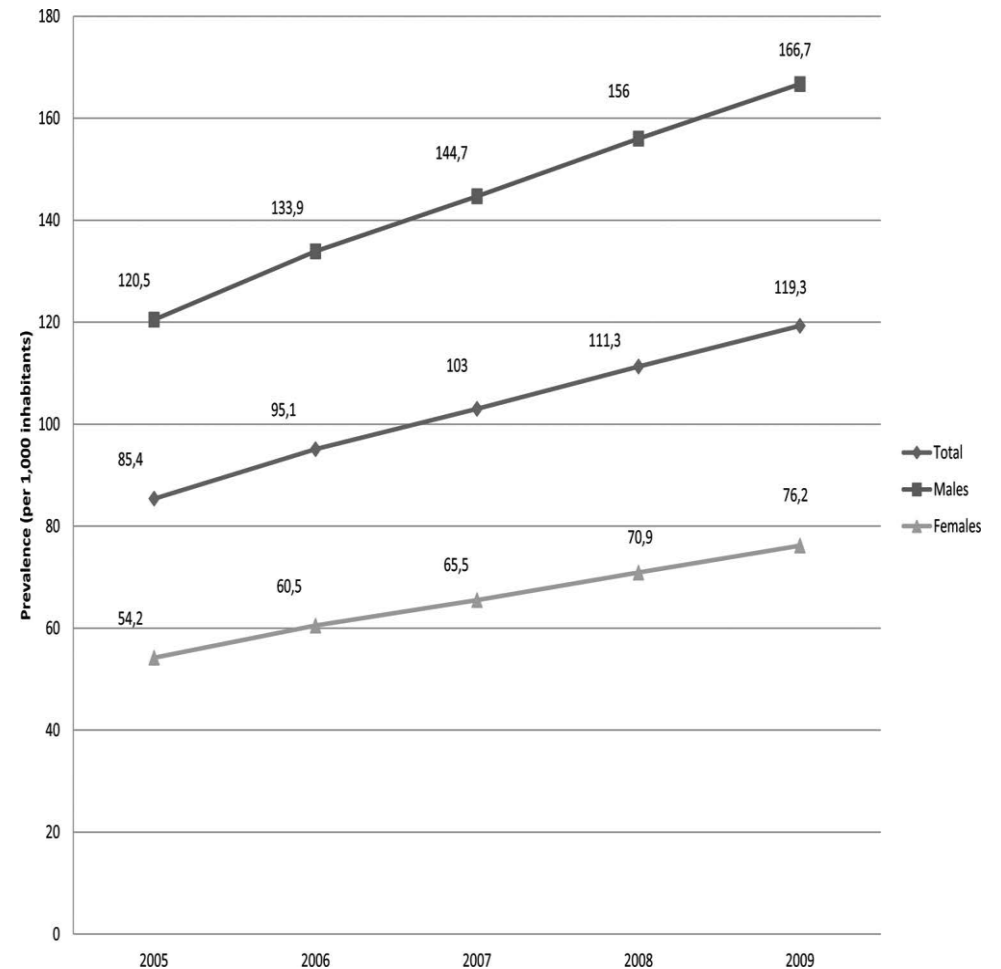
Την τελευταία διετία τιμητικές αμοιβές για ομιλίες από τις εταιρείες Menarini, MSD, BMS, UCB, Actelion, Angelini.

Η υπερουριχαιμία είναι πολύ συχνή

NHANES 2007-2008

Υπερουριχαιμία

- Prevalence: 21.4%
- >65 y , 31.4%



Η υπερουριχαιμία είναι πολύ συχνή

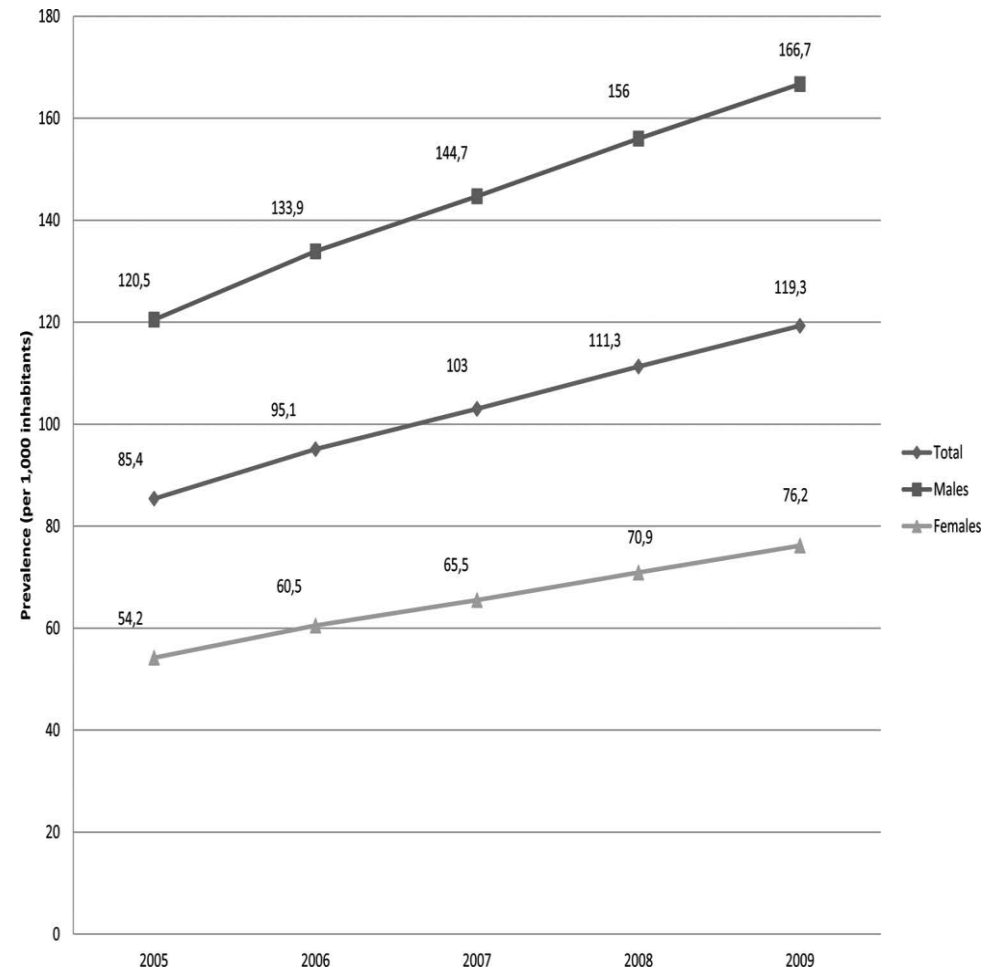
NHANES 2007-2008

Υπερουριχαιμία

- Prevalence: 21.4%
- >65 y , 31.4%

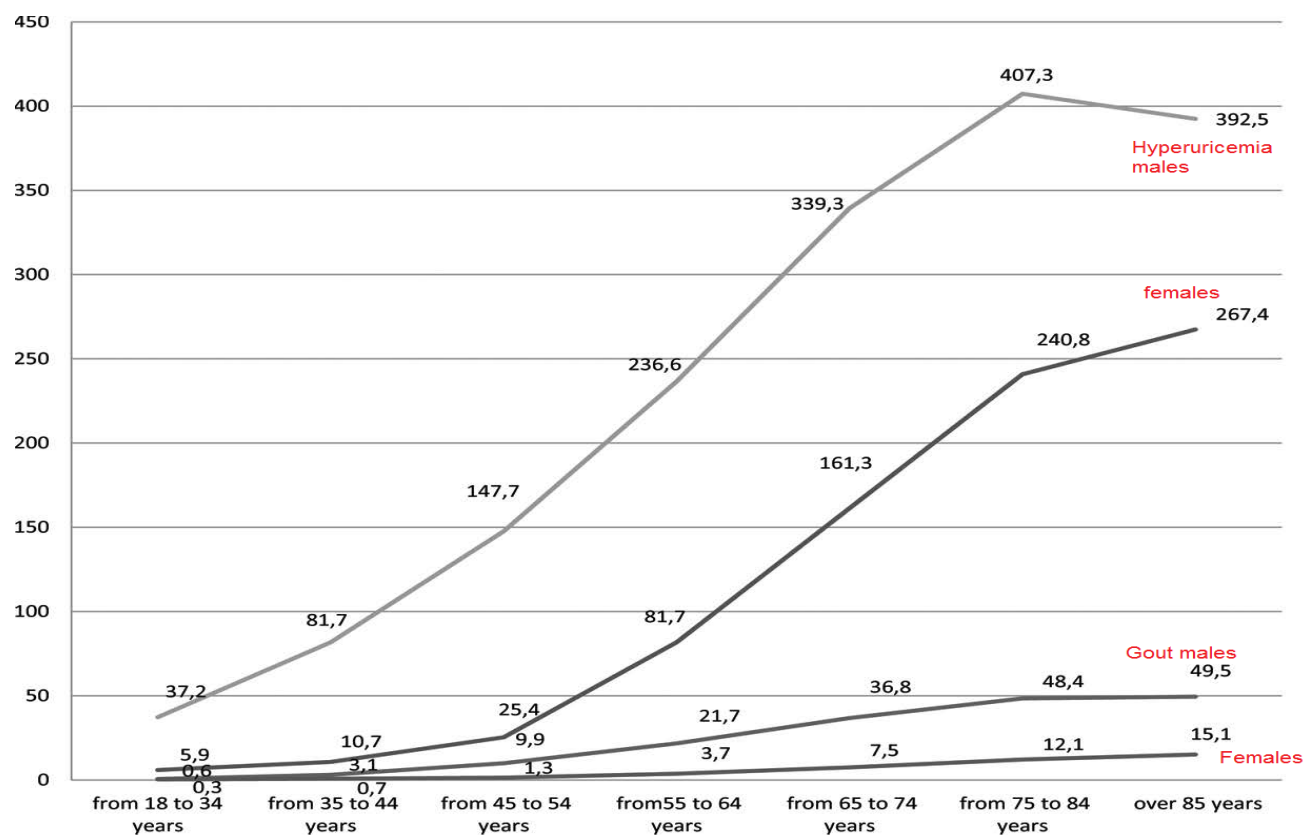
Υπέρταση

- Prevalence: 28.5%



Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα

Μία μειοψηφία των ασθενών με ουριχαιμία θα πάθουν ουρική αρθρίτιδα



Ουρική αρθρίτιδα: η συχνότερη φλεγμονώδης αρθρίτιδα

NHANES 2007–2008	
Prevalence of gout	
Unadjusted	3.9 (3.3, 4.4)
Age-adjusted	3.9 (3.4, 4.5)
Prevalence of hyperuricemia	
Unadjusted	21.4 (19.7, 23.2)
Age-adjusted	21.5 (20.1, 23.0)

Θεραπεία μείωσης ουρικού οξέος

Ενδείξεις:

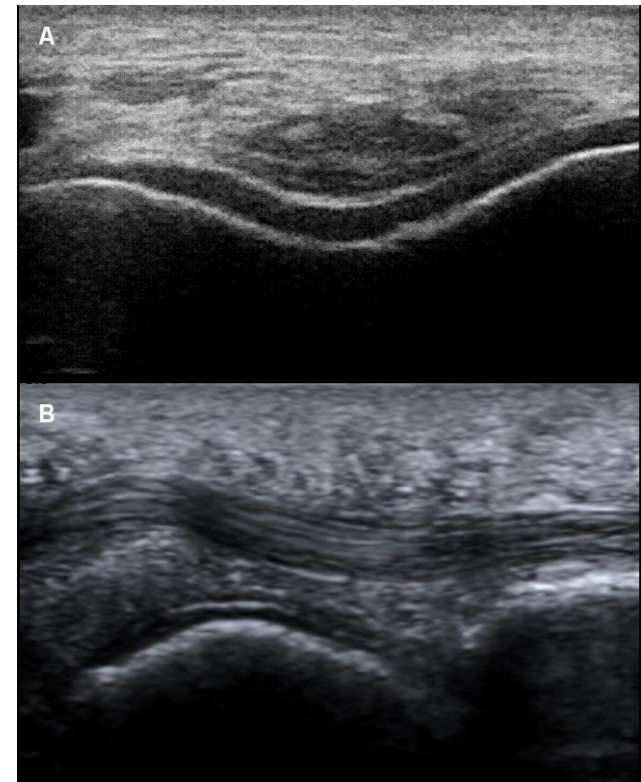
Επιβεβαιωμένη ουρική αρθρίτιδα και:

- Τόφος/τόφοι στην κλινική εξέταση ή με απεικονιστική μέθοδο
- Συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας (>2/έτος)
- ΧΝΑ σταδίου 2 ή χειρότερη
- Ιστορικό ουρολιθίασης

Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δεν είναι ασυμπτωματική!

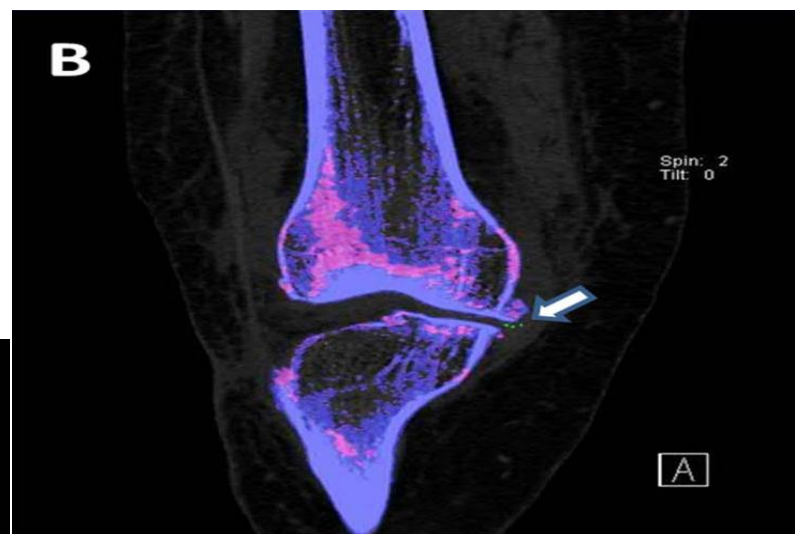
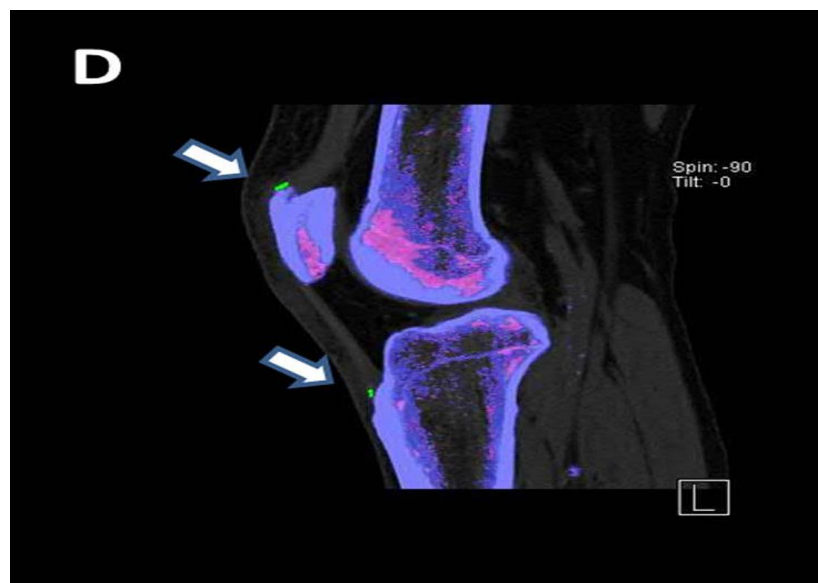
Άτομα με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία:

- Υπερηχογραφικές ενδείξεις ενδοαρθρικής εναπόθεσης ουρικού (25-42%)
- Κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου στο αρθρικό υγρό (35%)
- Υπερηχογραφικά διαπιστωμένοι τόφοι (16%)



Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δεν είναι ασυμπτωματική!

DECT



Το κοινωνικό φορτίο της ουριχαιμίας- ουρικής αρθρίτιδας

Ελλάδα, 2013:

- Υπερουριχαιμία: 2.100.000 άνθρωποι
- Ουρική αρθρίτιδα: 390.000 άνθρωποι
- Ουρική αρθρίτιδα και ΧΝΑ >σταδίου 2: 280.020

Ουρική αρθρίτιδα και συνοσηρότητα

NHANES 2007-2008

	Gout
Comorbidities*	
Prevalence, % (95% CI)	Hyperuricemia
Hypertension	77.7 (66.6-88.8)
CKD stage ≥ 2 (GFR < 60)	71.8 (61.3-82.3)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	55.6 (45.5-65.7)
Diabetes	26.9 (9.7-44.1)
CKD stage ≥ 3 (GFR < 30)	22.6 (14.0-31.2)
Nephrolithiasis	20.2 (10.3-30.2)
Stroke	11.8 (0.4-23.1)
Heart failure	11.7 (6.1-17.4)
Myocardial infarction	11.6 (4.5-18.7)

Στόχος θεραπείας μείωσης ουρικού οξέος

- Ουρικό οξύ <6 mg/dl
- Σε σοβαρή νόσο (με τόφους) <5 mg/dl
- Διάρκεια θεραπείας: επ' αόριστον

Το ιδανικό φάρμακο για την ουρική νόσο...

- Ικανό για μείωση ουρικού οξέος $< 6 \text{ mg/dL}$ (ή $< 5 \text{ mg/dL}$)
- Ασφαλές
- Μακροχρόνια χορήγηση
- Συμβατό με συνοσηρές καταστάσεις
- Συμβατό με συνοδές θεραπείες
- Φθηνό

Αλλοπουρινόλη

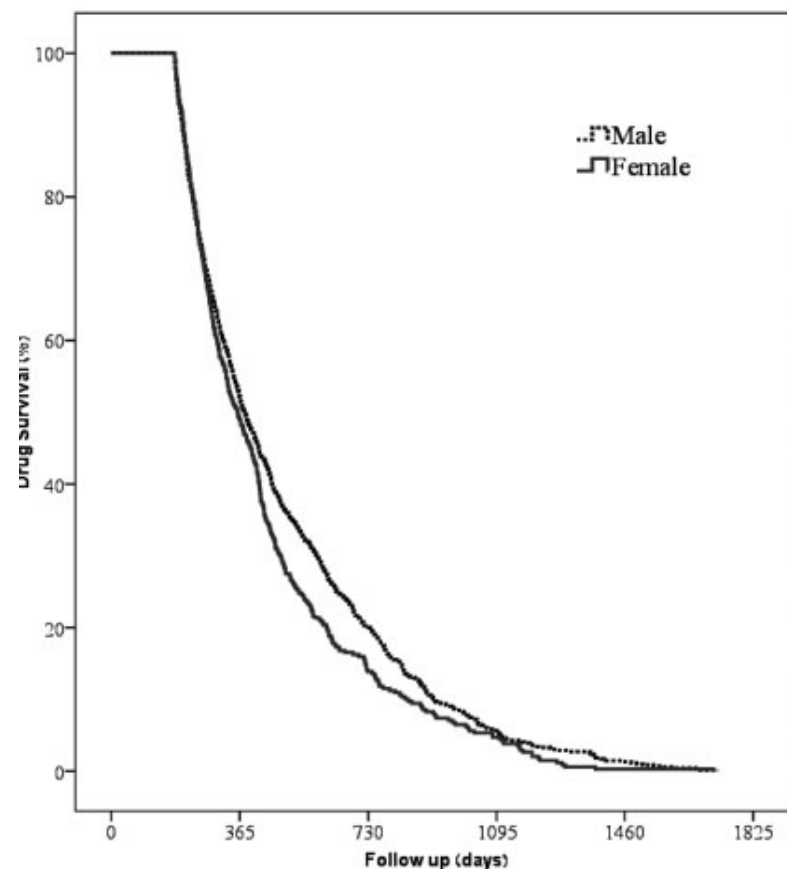
Αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης

Go low, go slow strategy: αρχική δόση 100mg (σε ηλικιωμένους και σε νεφρική ανεπάρκεια 50mg)

Σταδιακή αύξηση της δόσης (FDA max 800mg)

Αλλοπουρινόλη στην πράξη

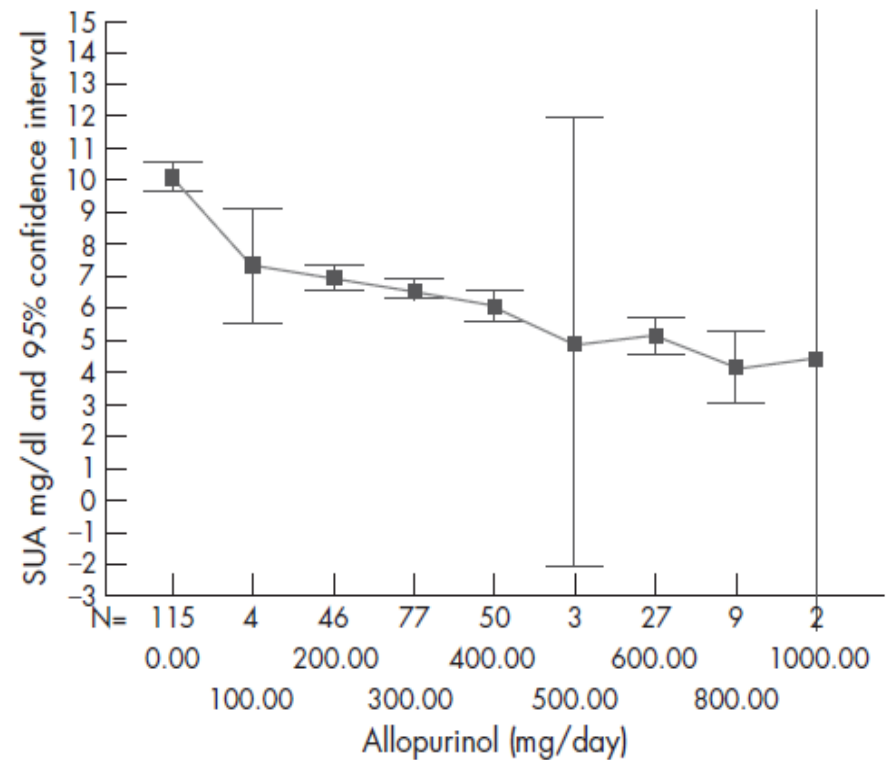
- ΗΠΑ: τιτλοποίηση δόσης και προφύλαξη 16%
- ΗΠΑ: αύξηση δόσης >300 mg/ημέρα (αναλόγως επιπέδων ουρικού οξέος) 1-2.9%
- UK: 97.9% δόσεις $\leq$ 300 mg
- Συμμόρφωση: 17% (Ισραήλ) – 39% (UK)



Επιβίωση αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα- Ισραήλ

Η αλλοπουρινόλη συχνά δεν πιάνει το στόχο

Κάθε αύξηση κατά 100 mg
της αλλοπουρινόλης
μειώνει το ουρικό οξύ κατά
περίπου 1 mg/dl



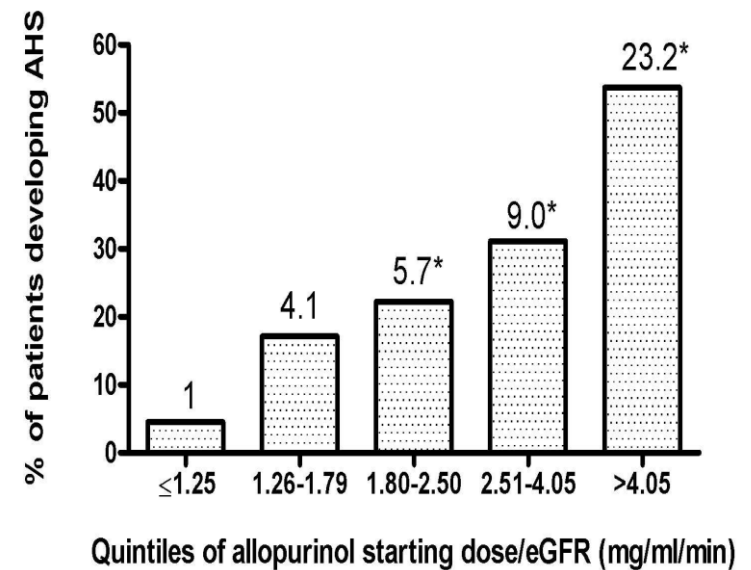
Αλλοπουρινόλη: ασφάλεια

Ηπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας 2%

Σοβαρό σύνδρομο υπερευαισθησίας
($\approx 1:1000$, αλλά θνησιμότητα 25%)

Δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα

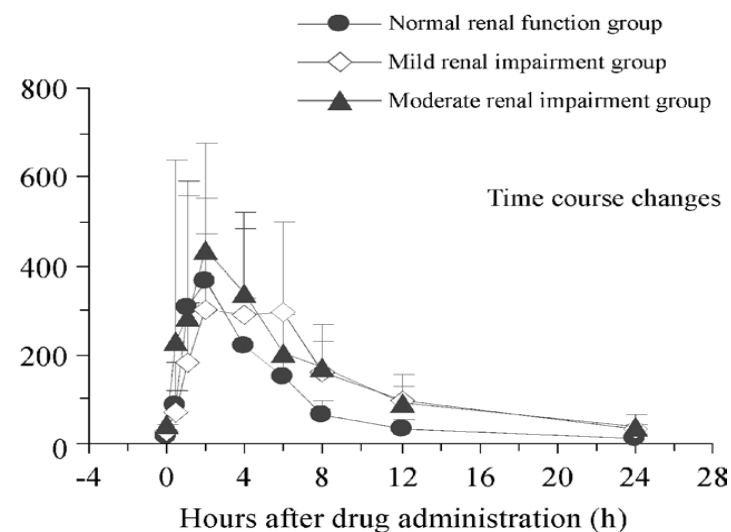
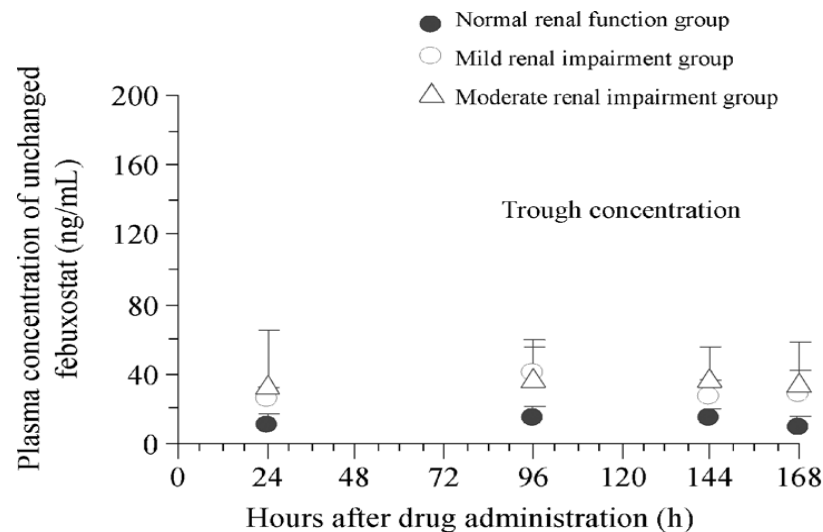
Προσοχή σε ΧΝΑ (προτεινόμενη δόση σε
ΧΝΑ: 1.5 mg allopurinol/μονάδα eGFR)



Febuxostat

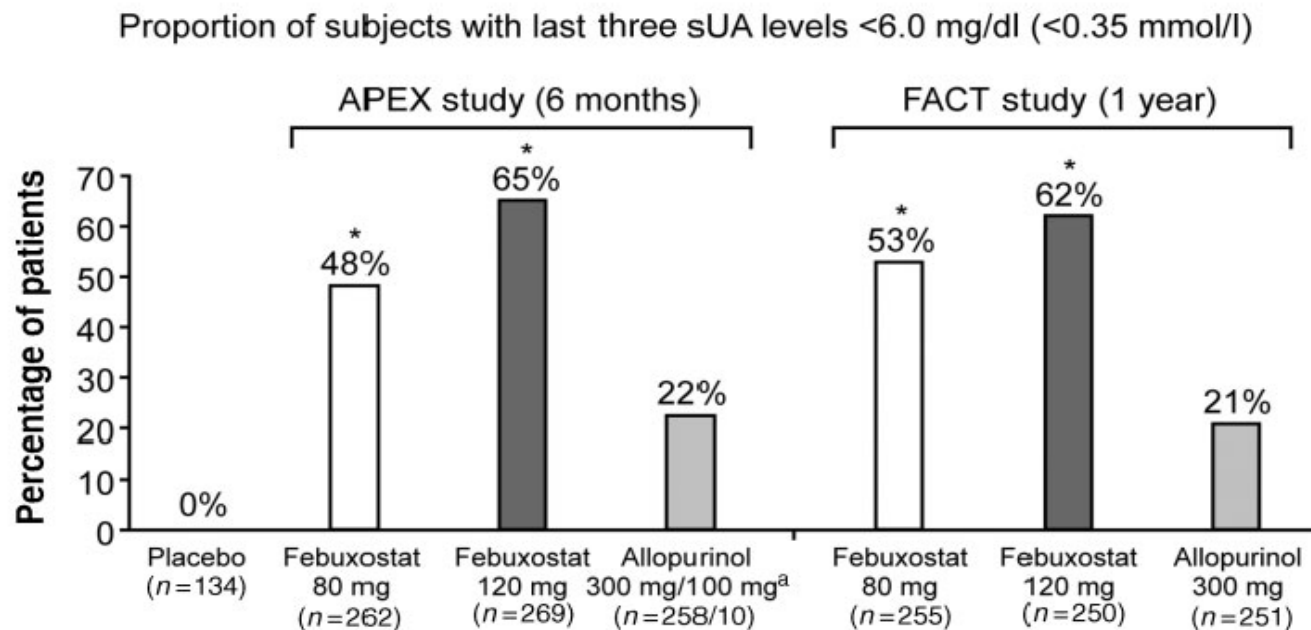
Μη-πουρινικός αναστολέας οξειδάσης της ξανθίνης

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ελαφρά-μέτρια ΧΝΑ (κάθαρση κρεατινίνης 30-89ml/min)



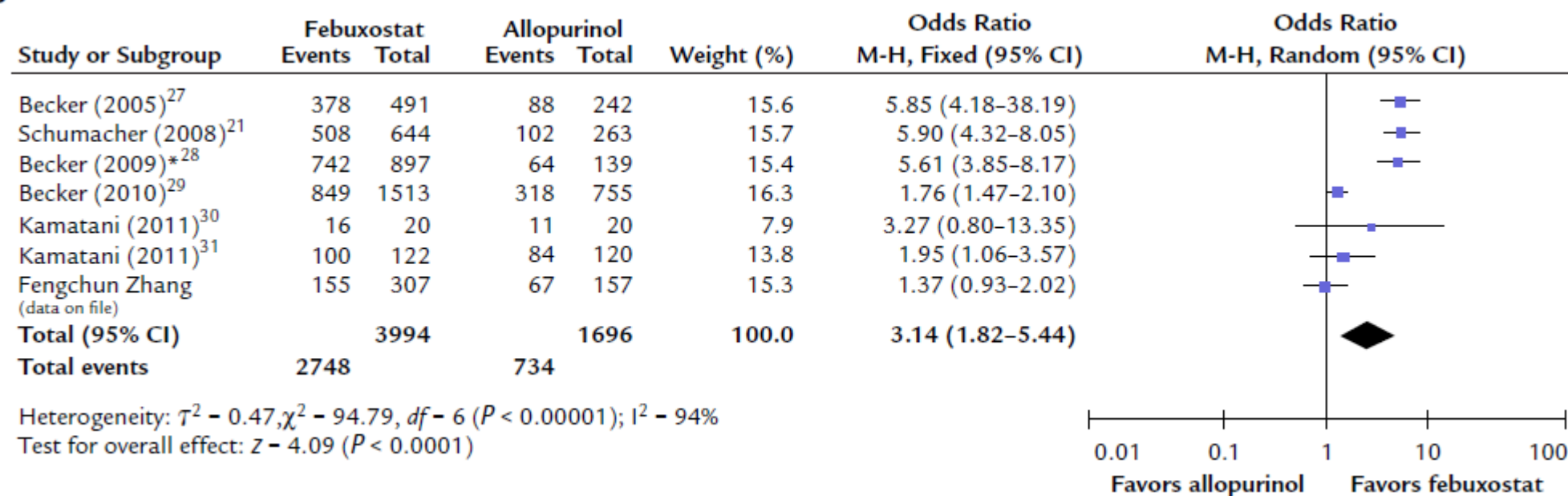
Febuxostat vs αλλοπουρινόλη

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επιτυγχάνει ελάττωση ουρικού οξέος < 6 mg/dl με φεμπουξοστάτη παρά με αλλοπουρινόλη



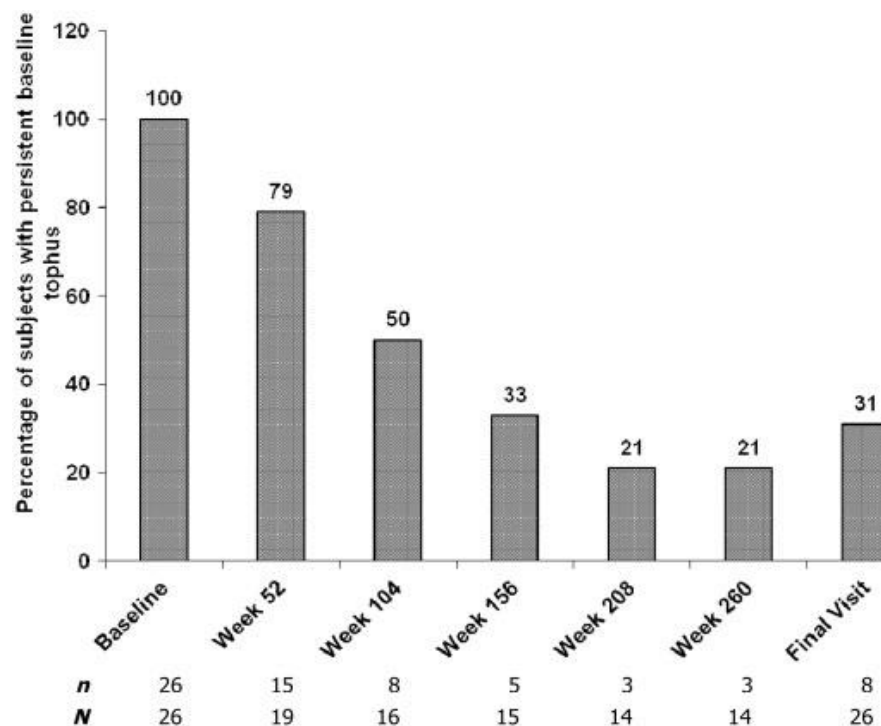
Febuxostat vs Αλλοπουρινόλη

,

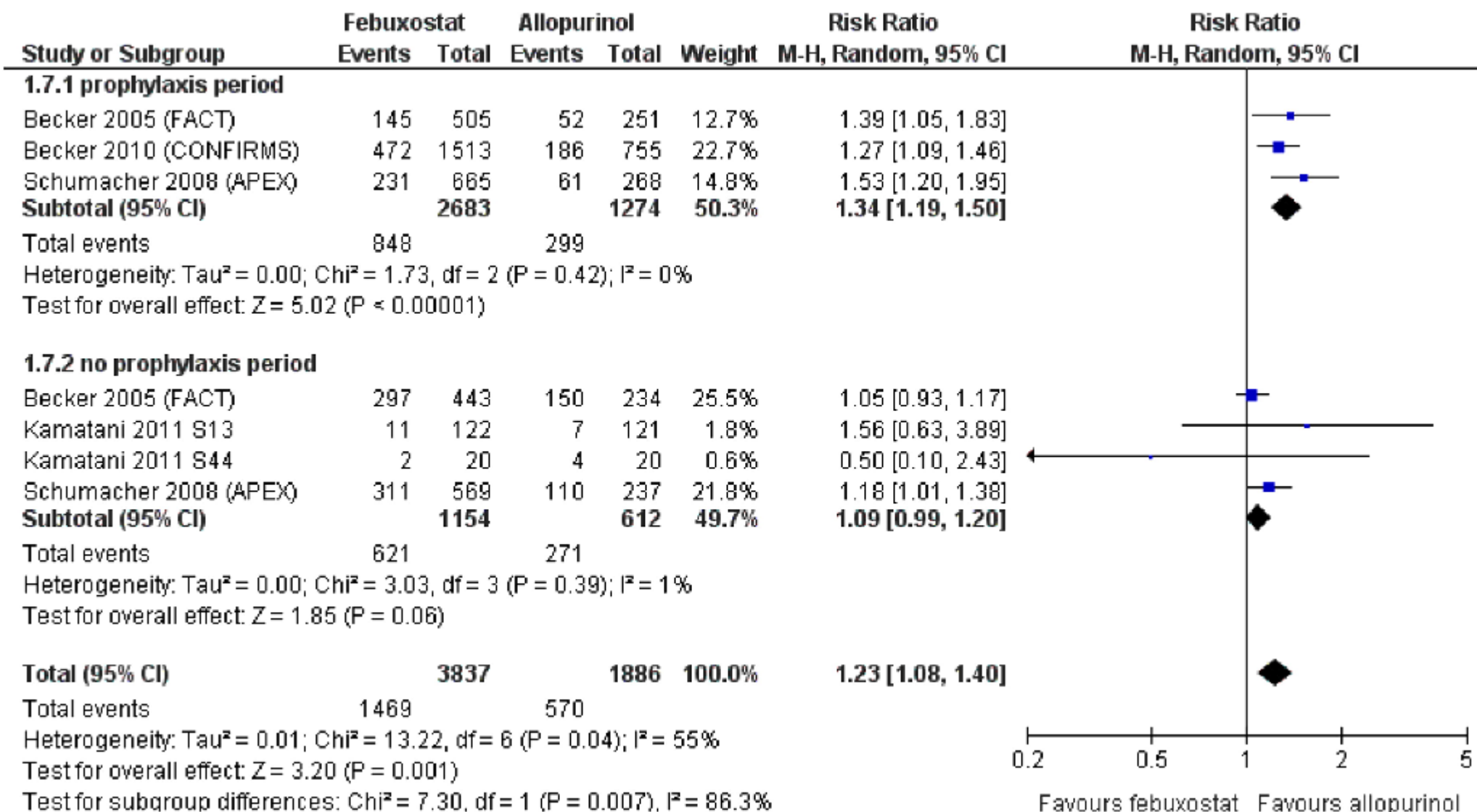


Febuxostat και ουρικοί τόφοι

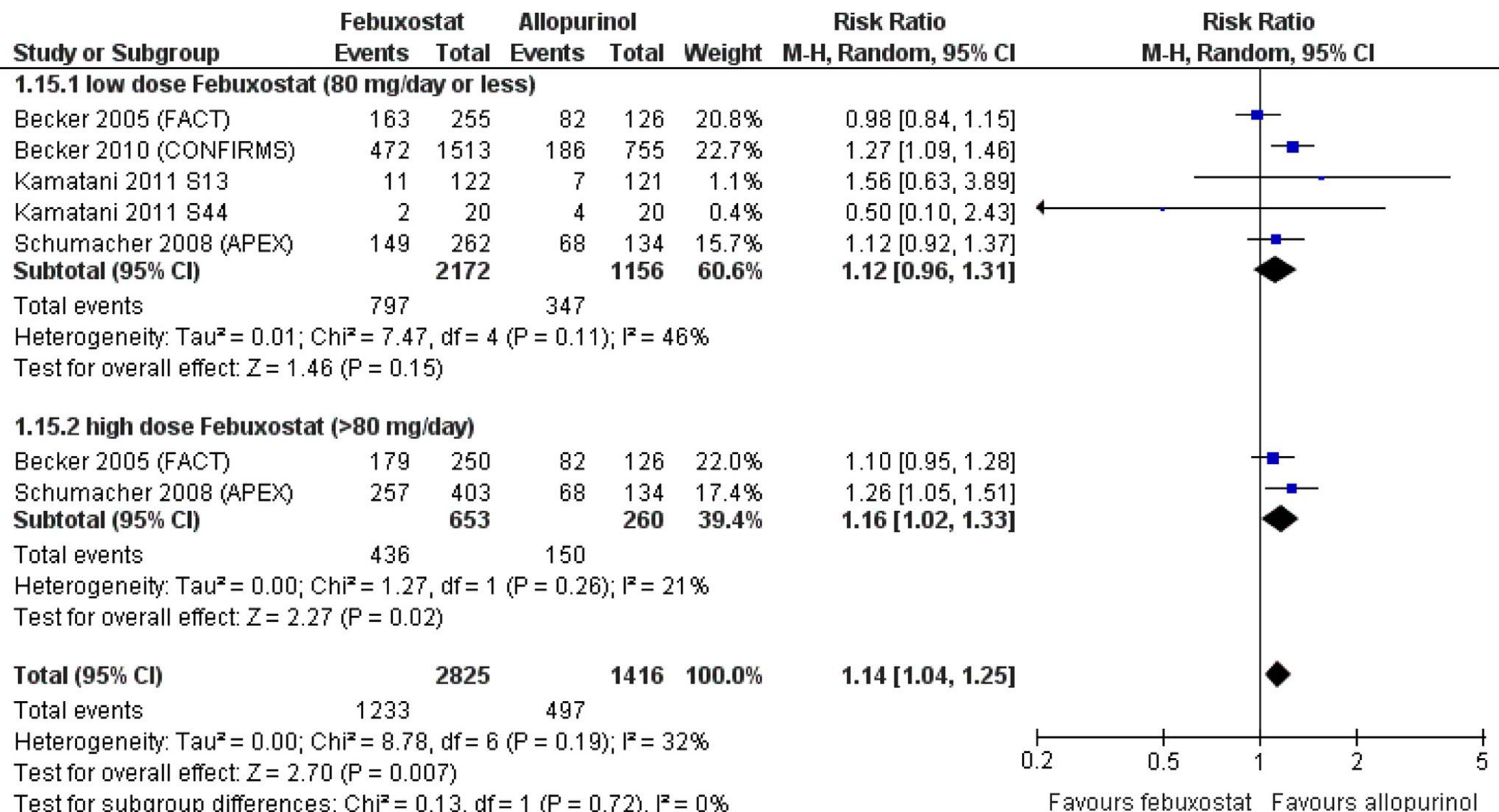
- Μελέτη FOCUS
- Αποτελέσματα 5 ετών
- Διάλυση τόφων σε 70% των ασθενών



Febuxostat vs Αλλοπουρινόλη



Febuxostat vs Αλλοπουρινόλη



Febuxostat: ασφάλεια

Αυξηση λειτουργικών δοκιμασιών ήπατος (4-6%)

Προσοχή σε:

- καρδιακή ανεπάρκεια-ισχαιμική καρδιοπάθεια (δεν συνιστάται)
- μέτρια-σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Febuxostat: ασφάλεια

Table II. Tolerability of febuxostat versus allopurinol.

Parameter	No. of Included Studies	No. (%) of AEs		Heterogeneity		Overall Effect	
		Febuxostat	Allopurinol	<i>P'</i>	<i>I</i> ² , %	OR (95% CI)	<i>P</i>
Total AEs	6	1672 (52.7) (n = 3174)	862 (54.2) (n = 1589)	0.45	0	0.93 (0.82–1.06)	0.27
Serious AEs	4	105 (3.5) (n = 3032)	58 (4.0) (n = 1448)	0.59	0	0.90 (0.62–1.20)	0.37
Diarrhea	4	164 (5.4) (n = 3032)	82 (5.7) (n = 1448)	0.37	4	0.93 (0.71–1.23)	0.62
Headache	2	47 (4.0) (n = 1177)	27 (5.2) (n = 521)	0.45	19	0.71 (0.44–1.17)	0.18
Elevated liver enzymes	6	193 (6.1) (n = 3174)	97 (6.1) (n = 1589)	0.38	6	0.99 (0.77–1.27)	0.93
Cardiovascular AE	3	36 (1.4) (n = 2525)	14 (1.2) (n = 1195)	0.33	11	1.23 (0.66–2.29)	0.52
Musculoskeletal and connective tissue AE	4	168 (6.0) (n = 2812)	72 (5.2) (n = 1398)	0.65	0	1.14 (0.86–1.52)	0.36
Gastrointestinal AE	4	157 (9.6) (n = 1641)	57 (7.0) (n = 813)	0.20	36	1.30 (0.94–1.80)	0.11
Joint-related AE	2	55 (4.7) (n = 1177)	26 (5.0) (n = 521)	0.57	0	0.87 (0.54–1.41)	0.58

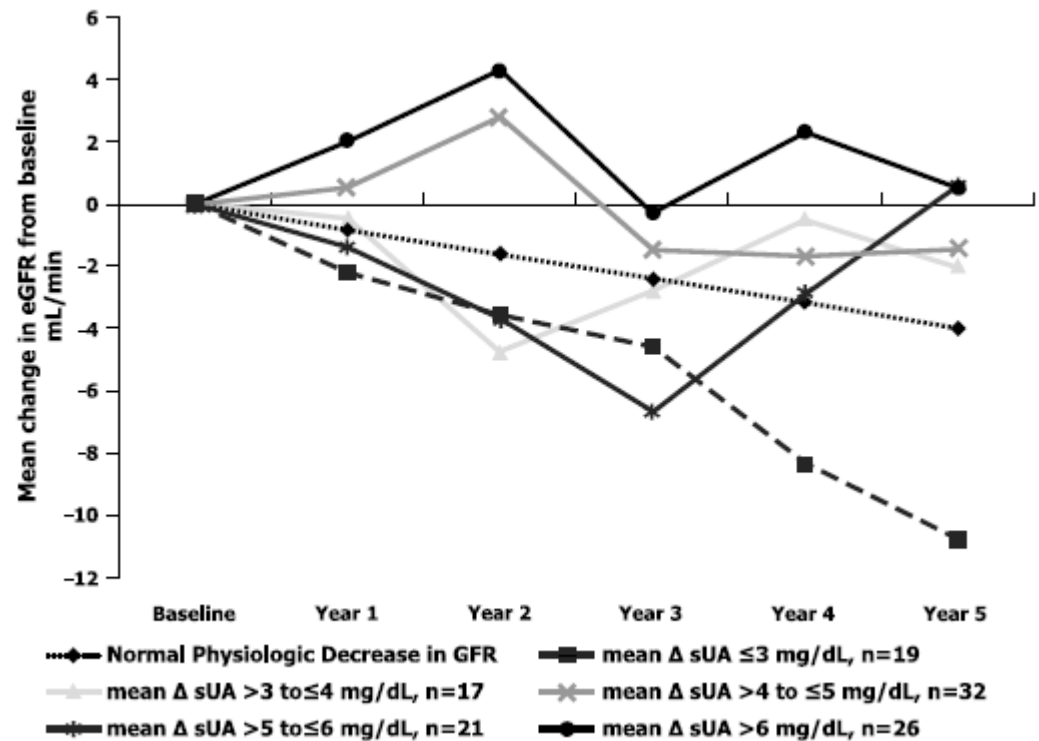
Febuxostat σε ασθενείς με σοβαρή υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη

Age	Gender	Adverse Allopurinol Event	Febuxostat Starting Dose (mg)	Febuxostat Current Dose, mg	SUA Initial, mg/dl	SUA Post, mg/dl	Percentage SUA Reduction	Duration on Drug (mo)	Estimated Cr CI (ml/min)
85	F	Exfoliative erythroderma requiring hospitalization	40	0	10.9	Unknown	xxx	0.25	33.7
52	F	Full body rash with desquamation	40	80	14	9.5	32	15	60.0
74	F	Dyspnea, likely acute renal failure	40	40	11.3	6.9	39	12	56.2
83	M	Full body rash	40	80	9.8	4.7	52	13	52.3
66	M	Rash	40	60	10.2	4.6	55	12	65.1
70	M	Acute renal failure, eosinophilia and vasculitis on bx	20	20	11	5.9	46	7	27.4
71	M	Desquamating skin rash	40	40	9.9	Unknown	xxx	1.5	50.6
60	M	Desquamating skin rash of mouth	40	80	13.7	5.6	59	9	91.2
75	F	Rash	40	40	10.3	4.8	53	3	18.3
71	M	Severe cutaneous reaction	40	100	8.8	5	43	13	57.6
62	M	Diffuse rash	40	40	8.7	5.7	34	16	29.2
80	F	Diffuse cutaneous reaction on worsening chronic kidney diagnosis	40	40	10.2	4.9	52	13	14.7
75	M	Rash and eosinophilia	40	40	7.5	5.6	25	6	81.0

Febuxostat και νεφρική λειτουργία

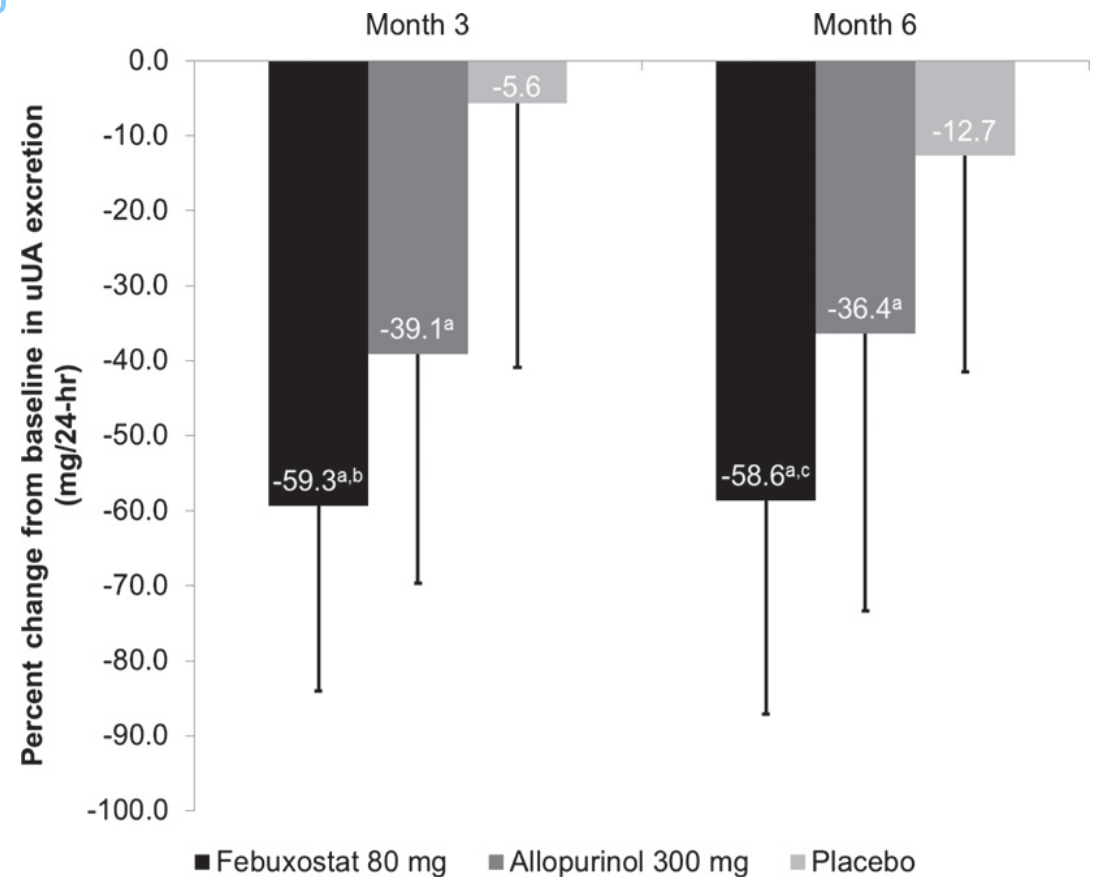
FOCUS, 5yr

Η μείωση του ουρικού οξέος
βελτιώνει τη νεφρική
λειτουργία



Febuxostat σε ασθενείς με νεφρολιθίαση

Το Febuxostat μειώνει το ουρικό οξύ
ούρων 24 ώρου



Το ιδανικό φάρμακο για την ουρική νόσο...

- Ικανό για μείωση ουρικού οξέος $< 6 \text{ mg/dL}$ (ή $< 5 \text{ mg/dL}$)
- Ασφαλές
- Μακροχρόνια χορήγηση
- Συμβατό με συνοσηρές καταστάσεις
- Συμβατό με συνοδές θεραπείες
- Φθηνό

Το ιδανικό φάρμακο για την ουρική νόσο...

- Ικανό για μείωση ουρικού οξέος $< 6 \text{ mg/dL}$ (ή $< 5 \text{ mg/dL}$)
- Ασφαλές
- Μακροχρόνια χορήγηση
- Συμβατό με συνοσηρές καταστάσεις
- Συμβατό με συνοδές θεραπείες
- Φθηνό ???

Η θέση του Febuxostat

- Σοβαρή υπερουριχαιμία
- Αναποτελεσματικότητα αλλοπουρινόλης
- Δυσανεξία αλλοπουρινόλης
- (πιθ) σε ασθενείς με μέτρια ΧΝΑ (κάθαρση κρεατινίνης 30-60ml/min)
- (πιθ) (σοβαρή) νεφρολιθίαση
- Πάντα με αντιφλεγμονώδη προφύλαξη (τουλάχιστον 6 μήνες)
- Εναρξη με χαμηλή δόση και τιτλοποίηση