



Αντιμετώπιση της Ουρικής Νόσου: Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης

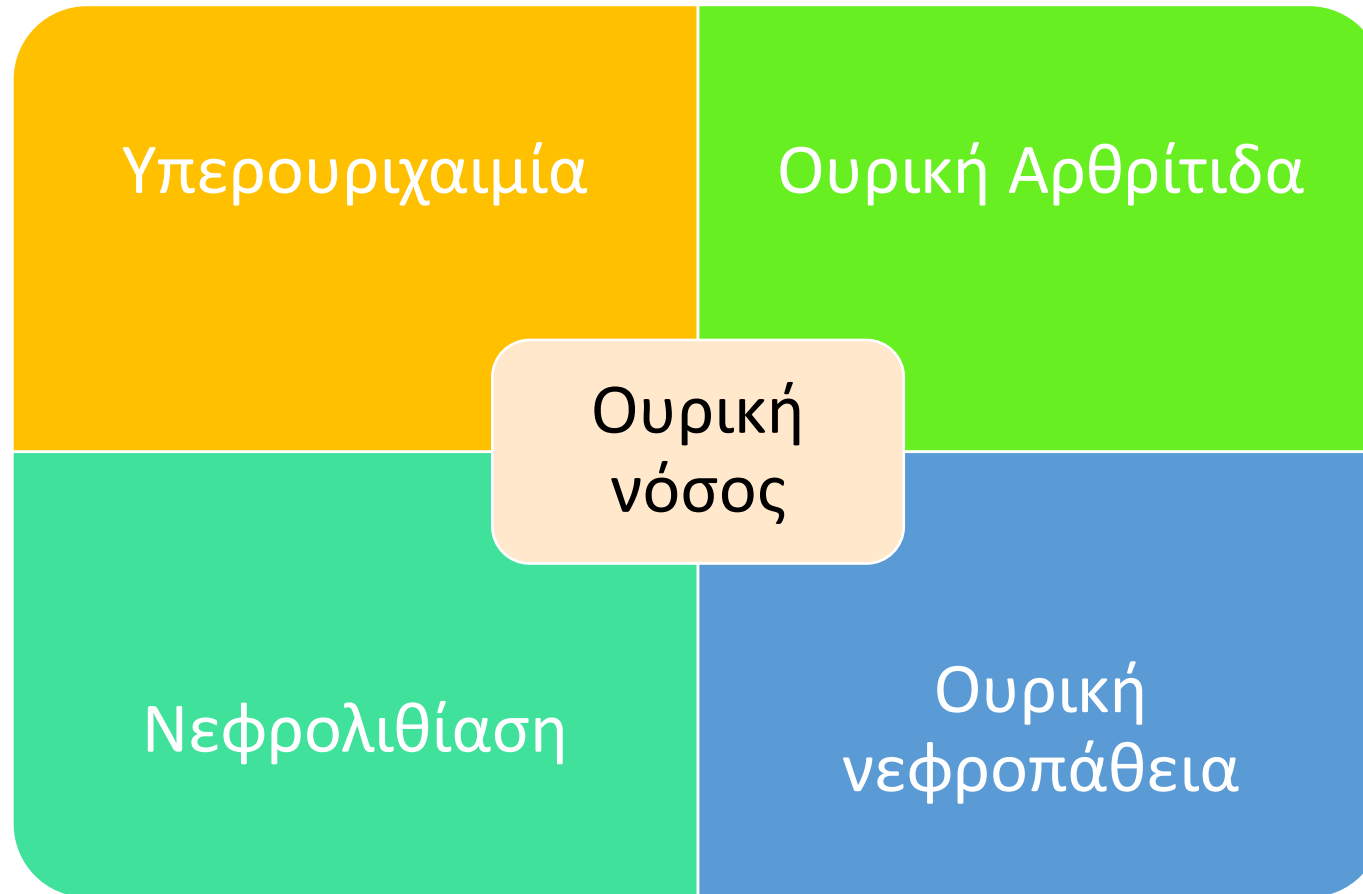
Δημήτρης Τσερώνης
Ρευματολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Δ ΠΠΚ,ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Σύγκρουση συμφερόντων

Παρούσα παρουσίαση :Τιμητική αμοιβή από Menarini για την συγκεκριμένη ομιλία

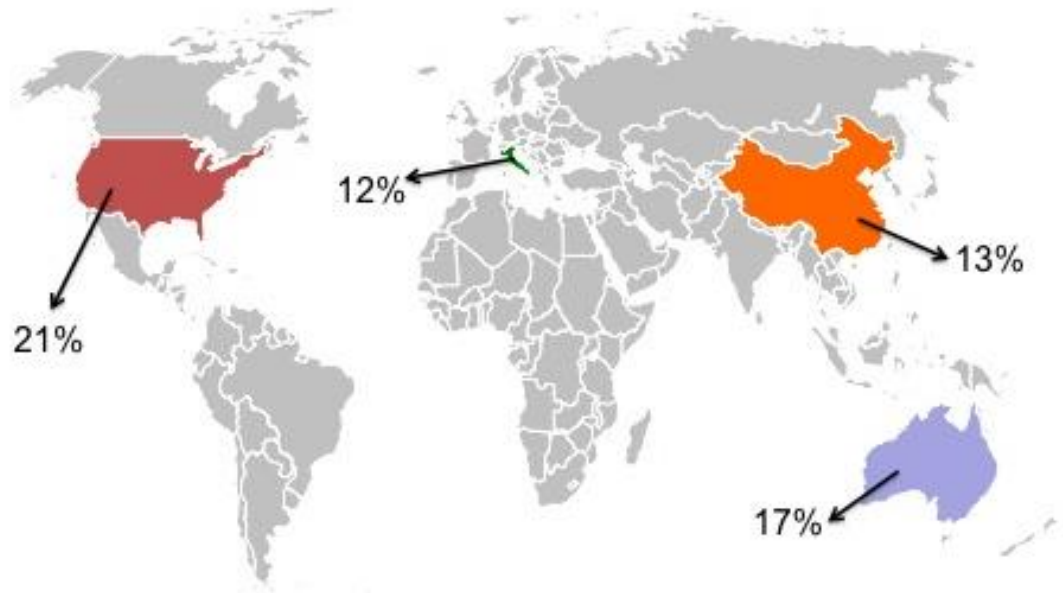
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
UCB,Janssen, Lilly, AEnorasis, Genesis-Pharma, Pfizer, Abbvie,
Mylan, Novartis, Amgen , GSK,

«Η νόσος των βασιλέων και ο βασιλεύς των νόσων»

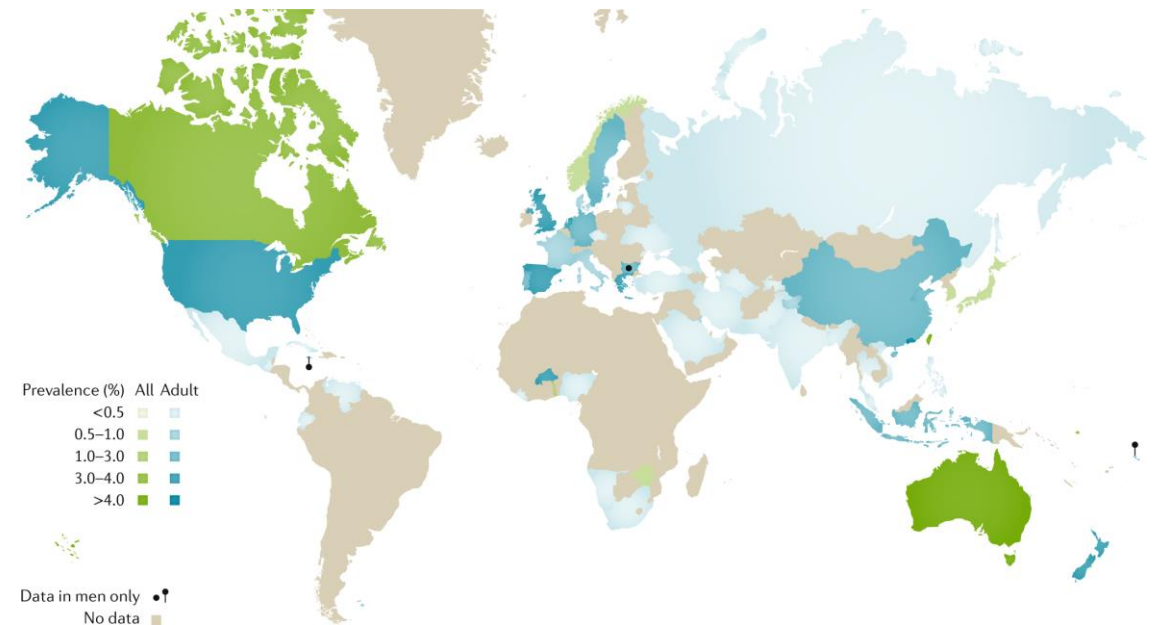


Επιδημιολογία της ουρικής νόσου

υπερουριχαιμία



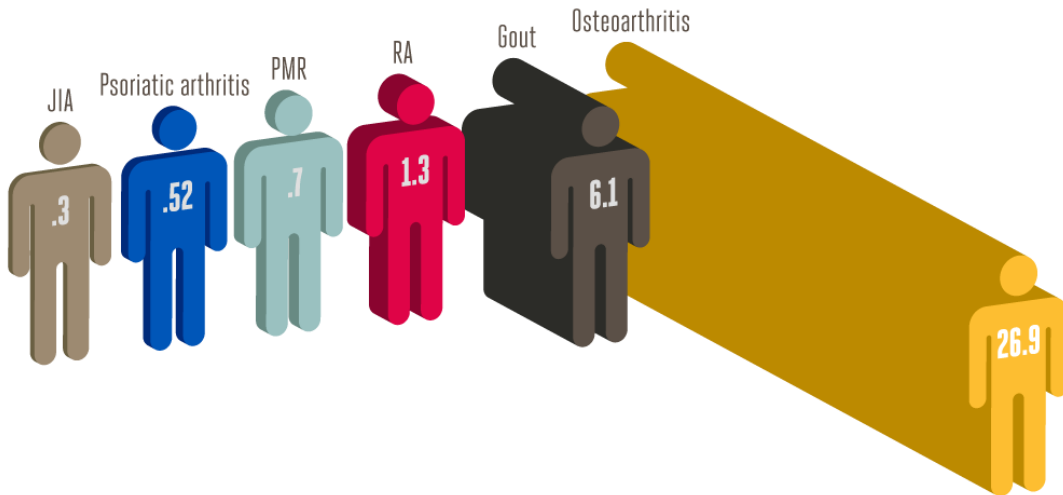
Ουρική αρθρίτιδα



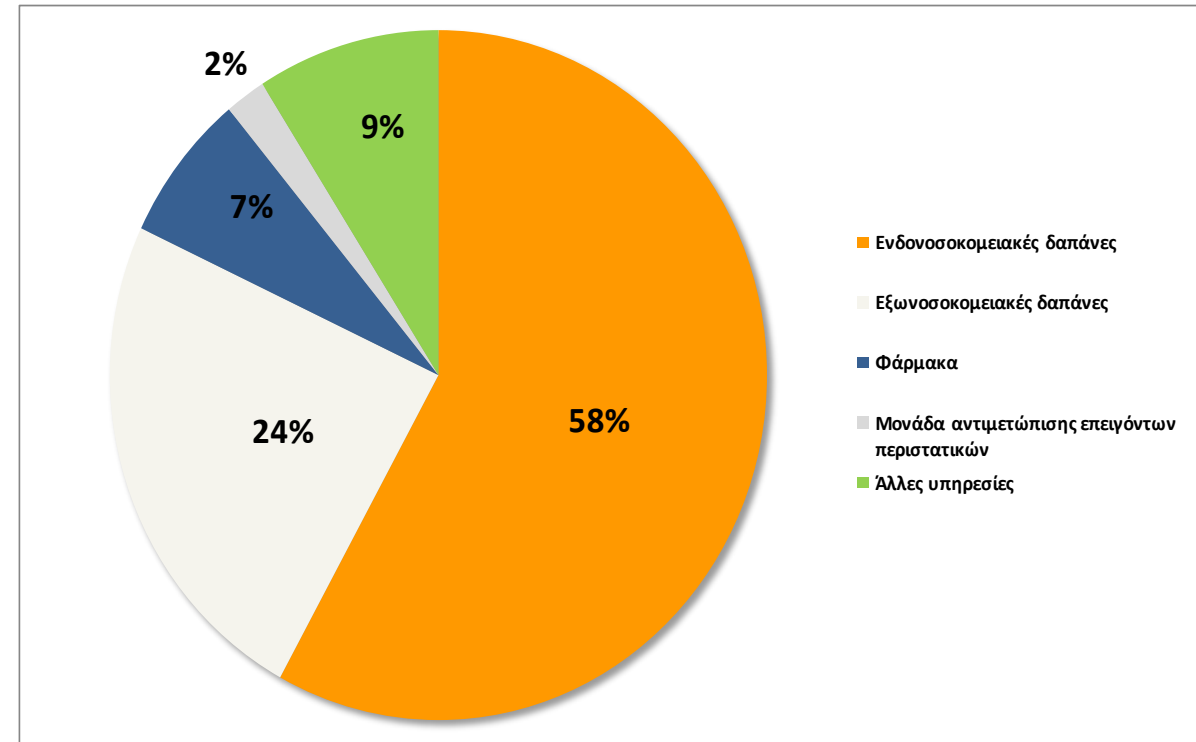
1. Robinson PC, et al. *Intern Med J* 2012;42:997-1007.
2. Trifiro G, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:694-700.
3. Zhu Y, et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136-3141.
4. Miao Z, et al. *J Rheumatol* 2008;35:1859-1864.
5. *Nat Rev Rheumatol* **16**, 380-390 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>

Συχνή και «ακριβή» νόσος

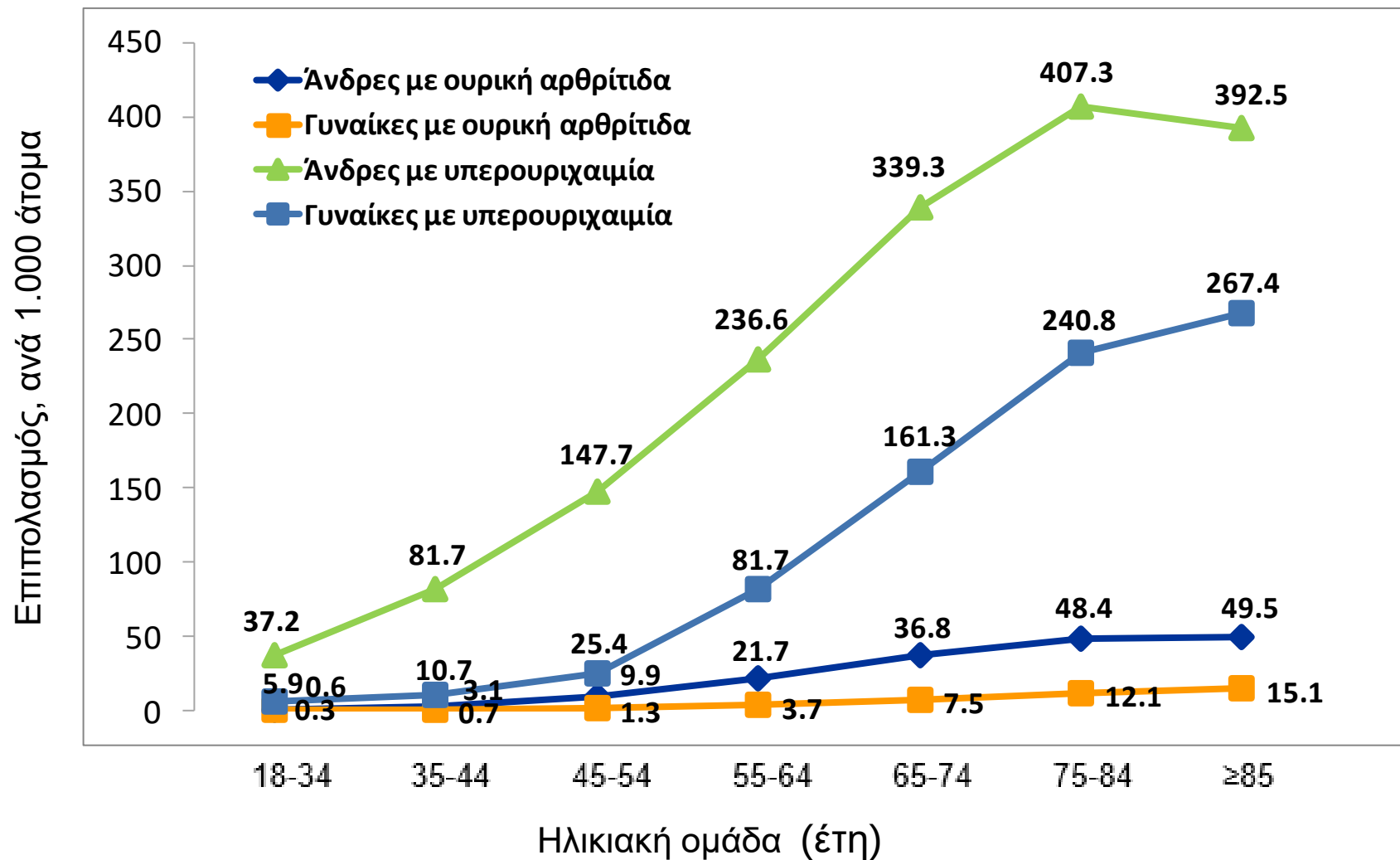
Prevalence of common forms of arthritis in the US (in millions)^{1,3-5}



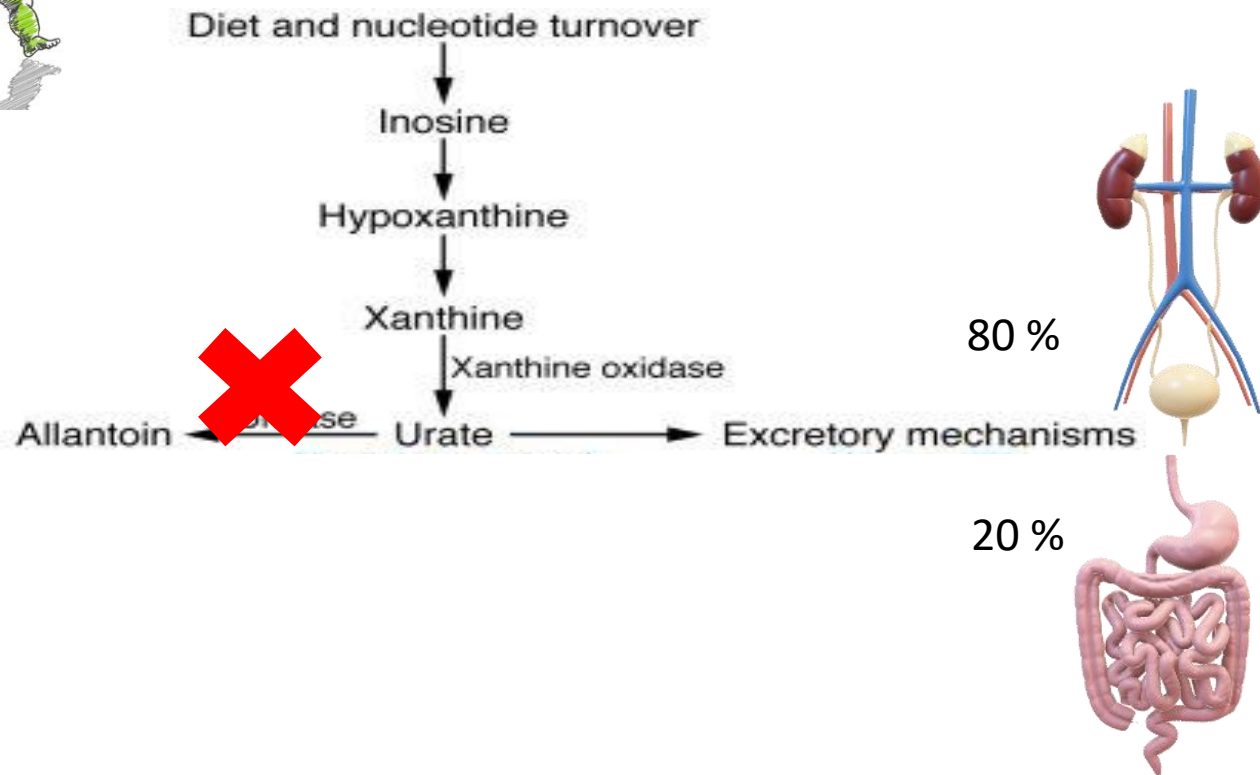
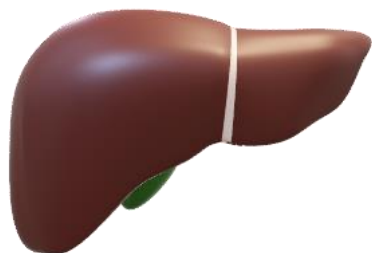
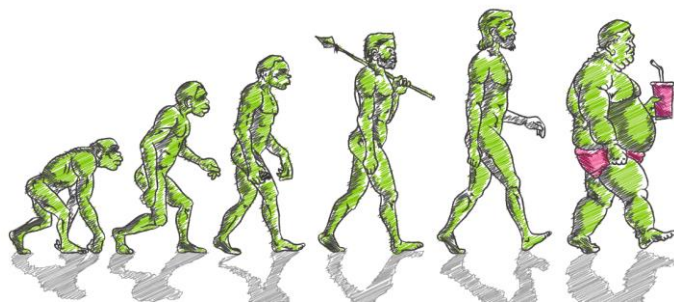
RA: rheumatoid arthritis; JIA: juvenile idiopathic arthritis (juvenile rheumatoid arthritis); PMR: polymyalgia rheumatica.



Η ηλικιακή επίπτωση της νόσου

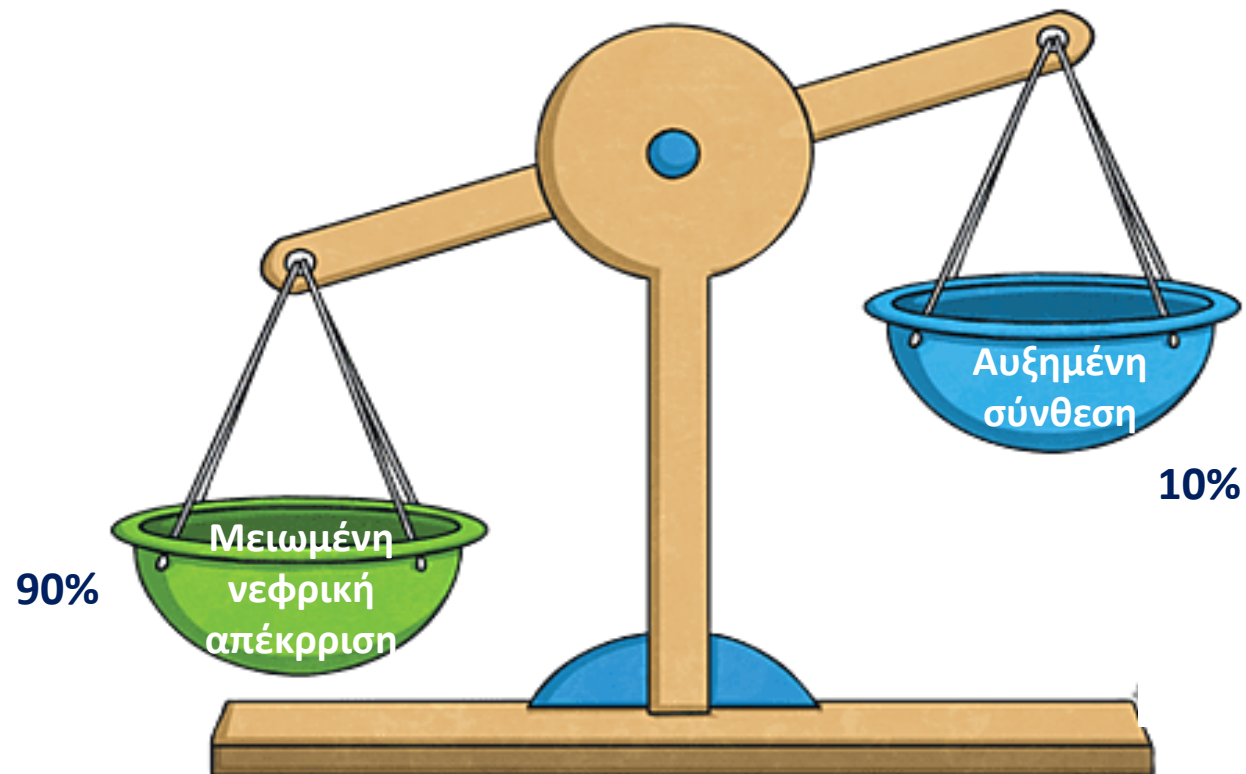


παθοφυσιολογία



Πως συσσωρεύεται το ουρικό οξύ

Φάρμακα	Κυκλοσπορίνη, θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (500-1000 mg/ημέρα)
Νεφροί	Υπέρταση, πολυκυστική νόσος νεφρών, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ποικίλης αιτιολογίας
Μεταβολικές /ενδοκρινικές	Αφυδάτωση (η οποία σχετίζεται συχνά με χειρουργική επέμβαση), γαλακτική οξέωση, κέτωση, υποθυρεοειδισμός
Άλλο	Παχυσαρκία



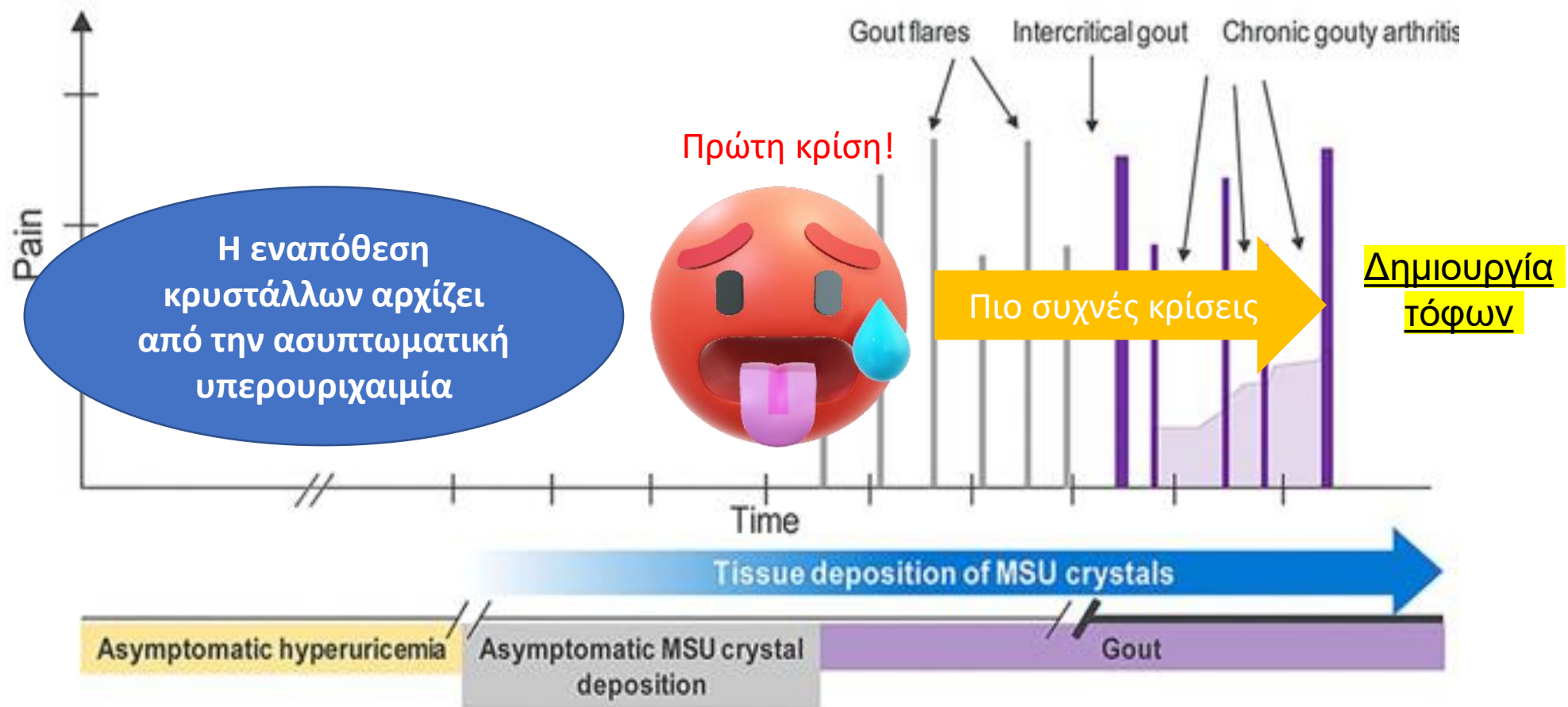
Διατροφικοί	Πλούσιες σε πουρίνες και φρουκτόζη τροφές, απώλεια βάρους (νηστεία)
Αιματολογικοί νόσοι	Μυελοϋπερπλαστικές και λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι
Άλλο	Ψωρίαση, σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Πως ορίζεται η υπερουριχαιμία ;

- Σε υπέρβαση του ορίου διαλυτότητας (**>6,7mg/dl**), το ουρικό οξύ σχηματίζει κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου
- Η κλινική νόσος προκύπτει από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού στους ιστούς

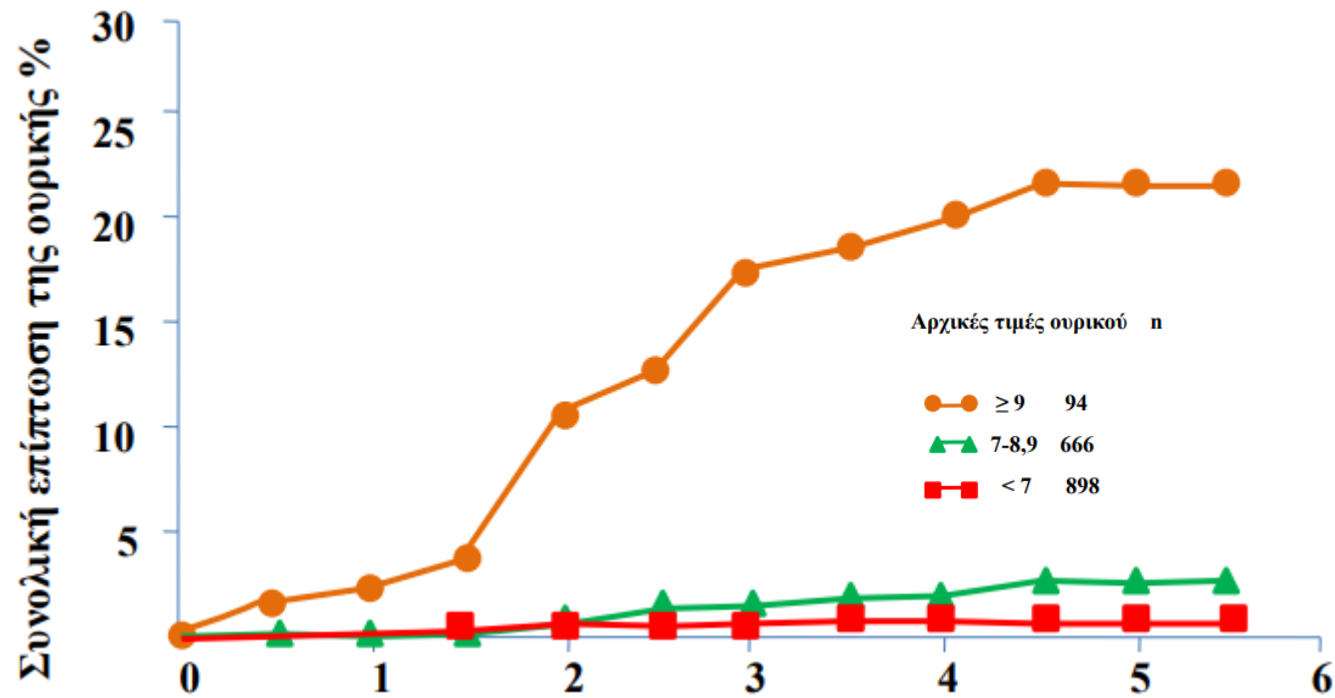


Από το «αίμα» στην «άρθρωση»

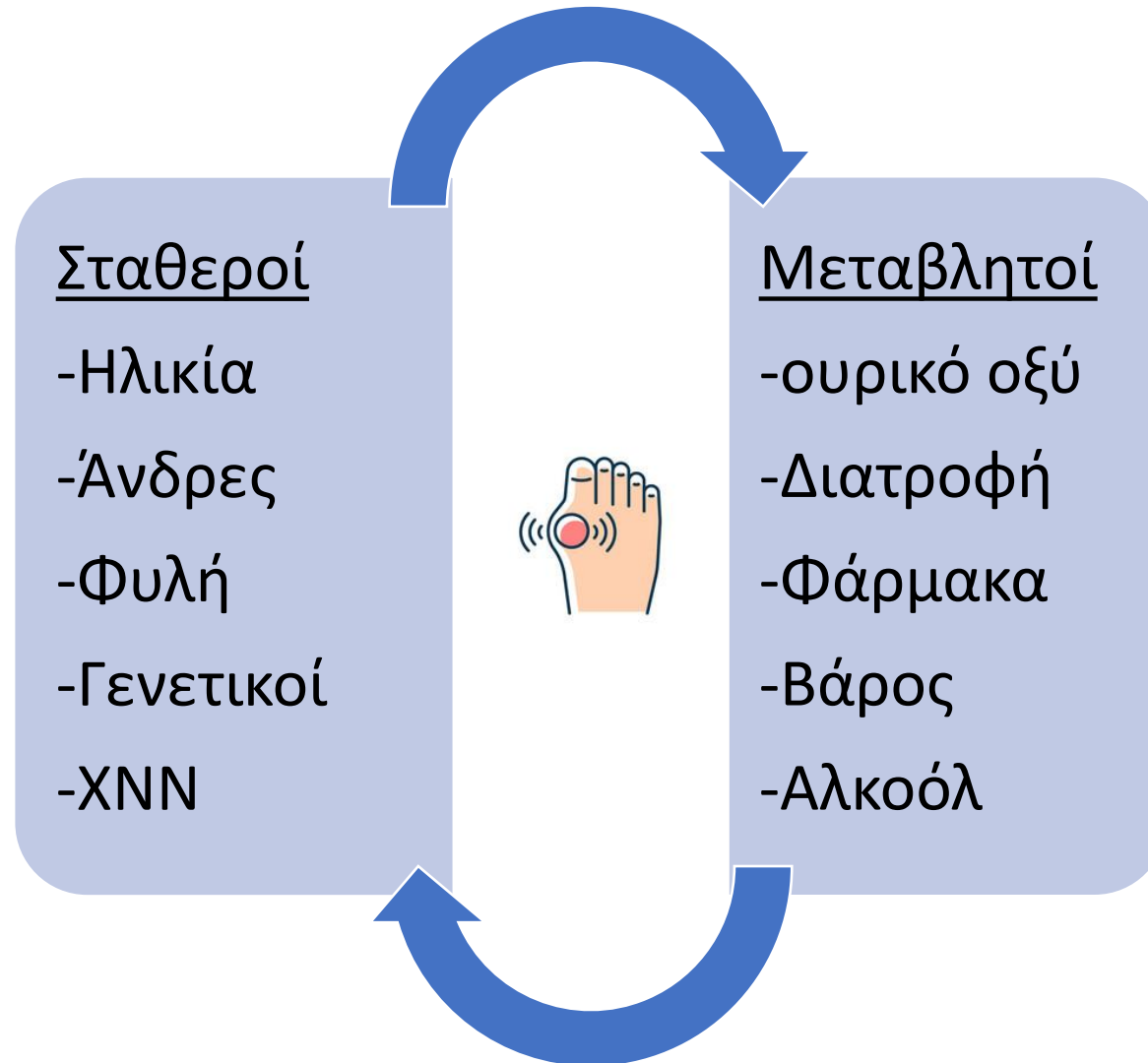


Size does matters...

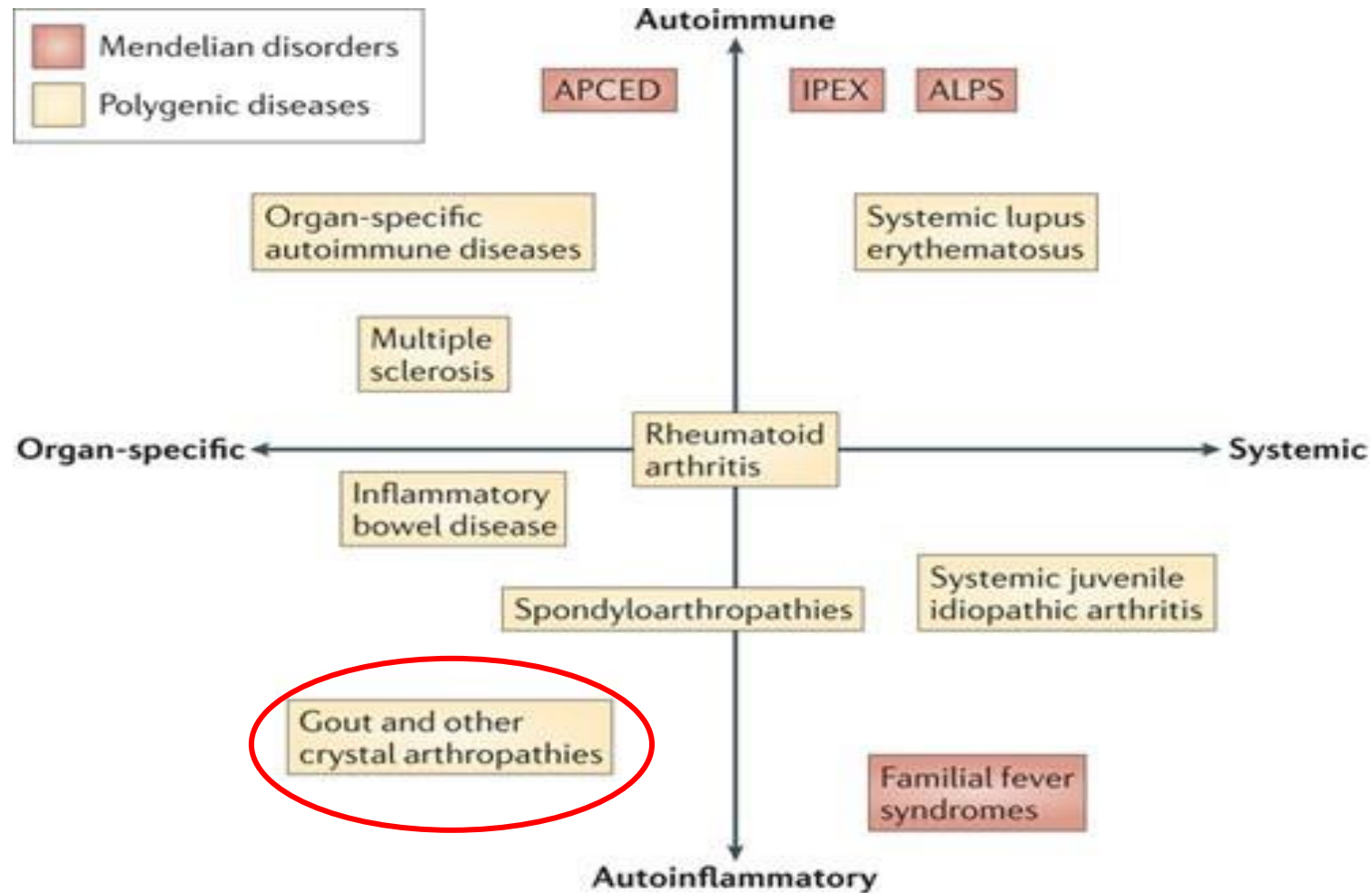
- Με την πάροδο του χρόνου τα υψηλά επίπεδα ουρικού έχουν σαν αποτέλεσμα την ουρική



Παράγοντες κινδύνου για την ουρική αρθρίτιδα



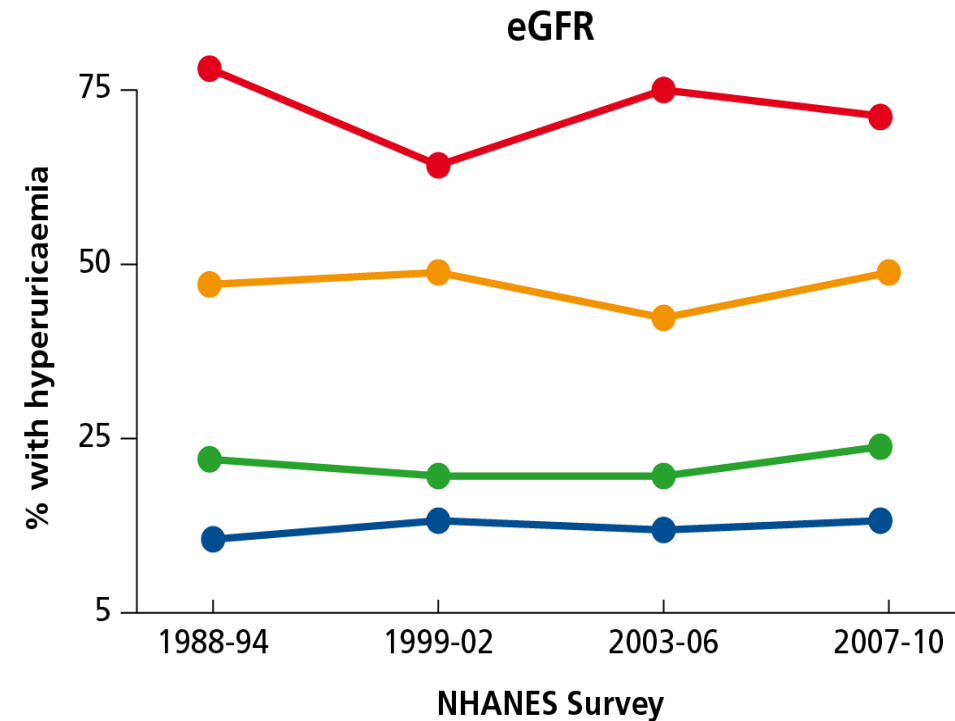
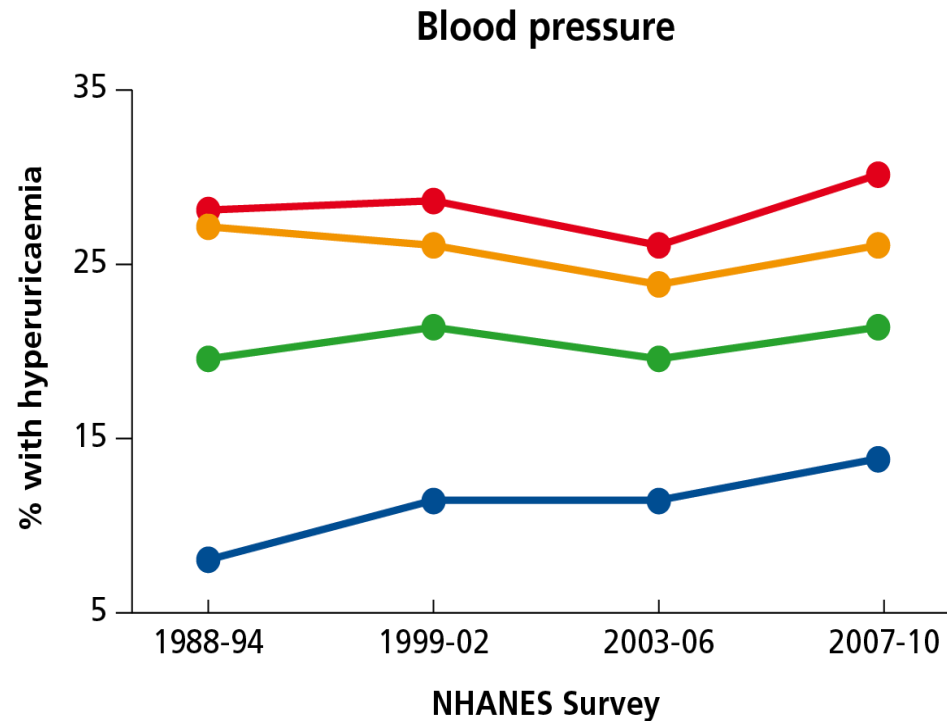
Πολυ-παραγοντική αυτοφλεγμονώδης νόσος



Απλή Συννοσηρότητα ή «κυρίαρχη» νόσος ;



Υπερουριχαιμία ως συννοσηρότητα



● Normal

● PreHypertensive

● 90+

● 60-89

● Stage 1 HTN

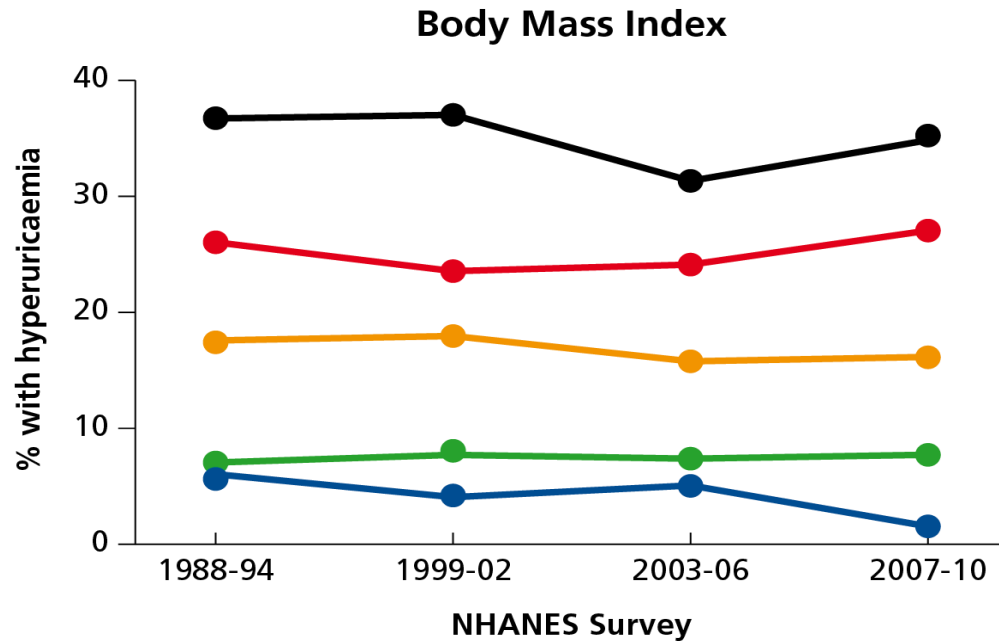
● Stage 2 HTN

● 30-59

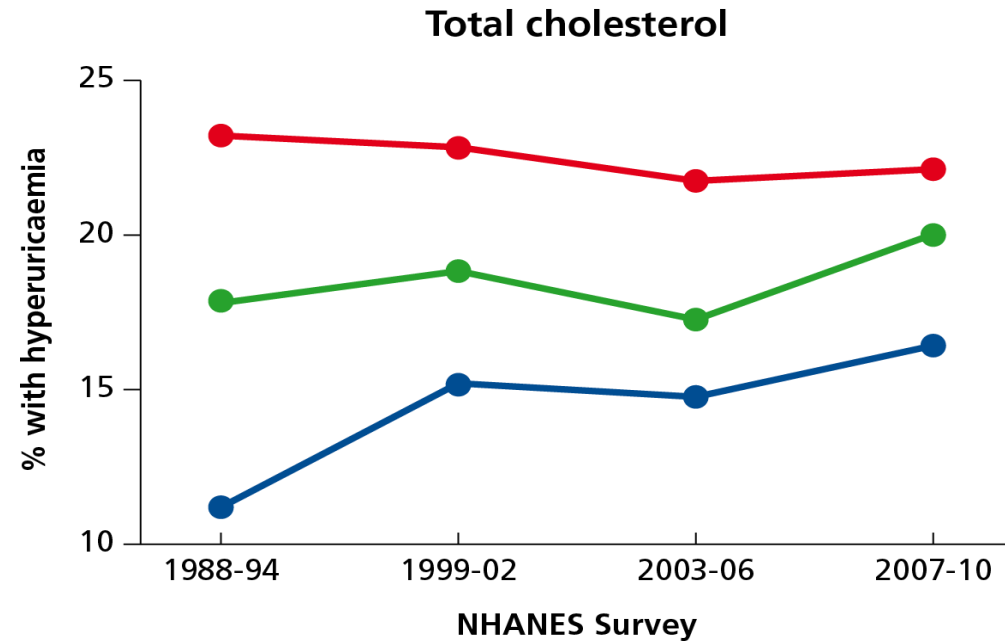
● 15-29

Η υπερουριχαιμία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με CVD

Υπερουριχαιμία ως συννοσηρότητα



Below weight
Overweight
Obese II & III
Normal
Obese I



Desiderable
High
Borderline high

Η υπερουριχαιμία συμμετέχει στο Μεταβολικό σύνδρομο

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis

Received: 07 October 2015

Accepted: 09 December 2015

Published: 27 January 2016

Min Li^{1,*}, Xiaolan Hu^{2,*}, Yingli Fan³, Kun Li¹, Xiaowei Zhang¹, Wenshang Hou¹ & Zhenyu Tang¹

- 29 προοπτικές κοορτές
- Δεδομένα από 958.410 συμμετέχοντες

Η υπερουριχαιμία αυξάνει τόσο τον κίνδυνο νόσησης αλλά και την θνησιμότητα από Στεφανιαία Νόσο, ακόμη και στις γυναίκες

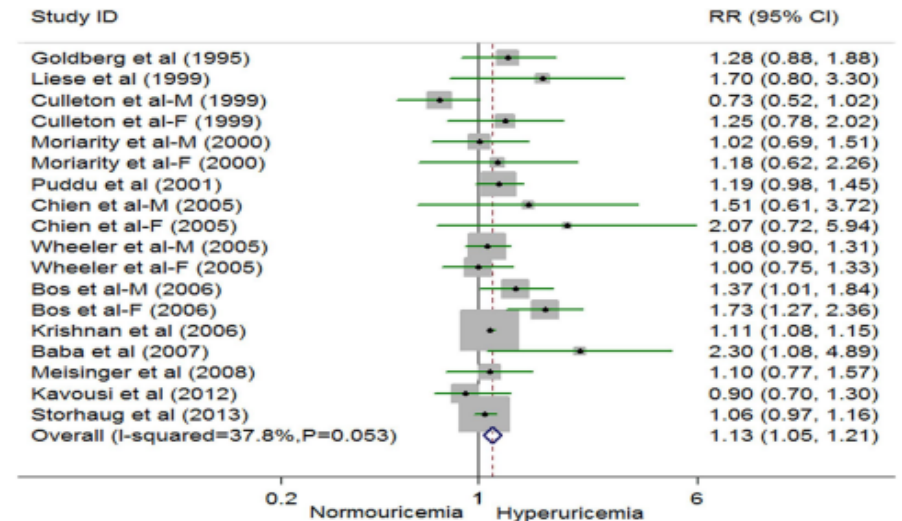


Figure 2. Random effects analysis of multivariate risks of coronary heart disease morbidity associated with hyperuricemia. F: female, M: male, RR: relative risk. CI: confidence interval.

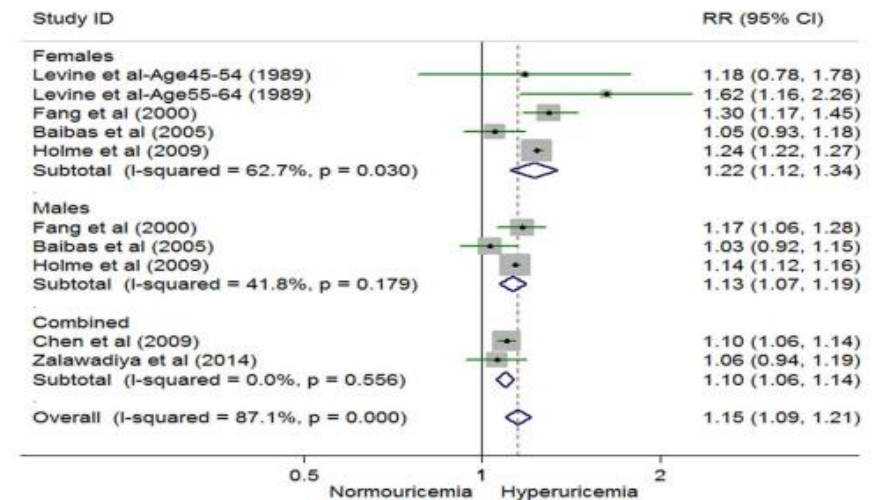


Figure 4. Random effects analysis of multivariate risks of coronary heart disease mortality associated with an increase of 1 mg/dl in serum uric acid level. Combined: studies which did not have sex specific data

OPEN

A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease

Danilo Lemes Naves Gonçalves¹, Tiago Ricardo Moreira² & Luciana Saraiva da Silva¹



- 18 μελέτες επίπτωσης ΧΝΝ (n:398.663)
- 6 μελέτες επιδείνωσης σταδίου ΧΝΝ (n:13.575)

Το χαμηλό ουρικό οξύ έχει προστατευτικό ρόλο τόσο στην επίπτωση όσο και στην επιδείνωση της ΧΝΝ

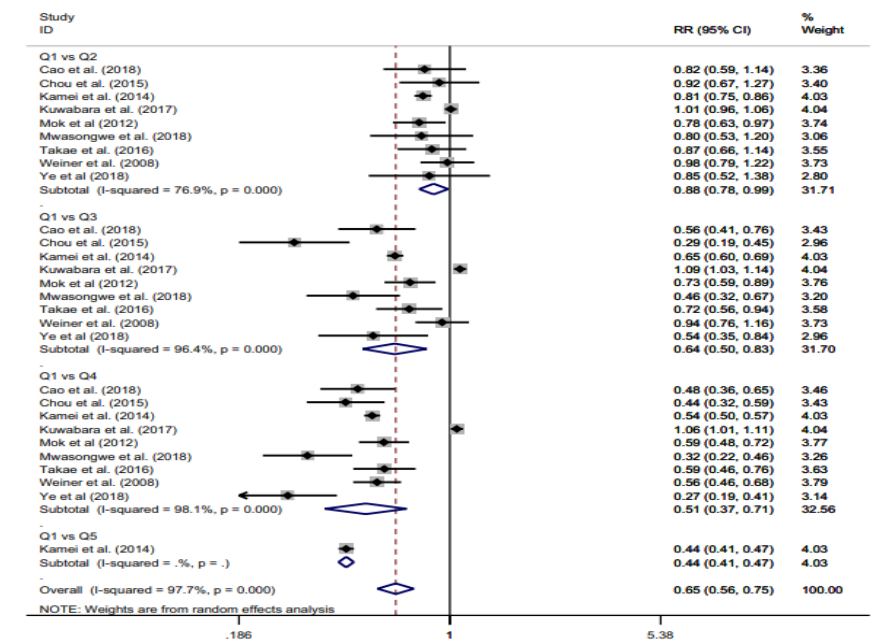


Figure 2. Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA levels and CKD incidence.

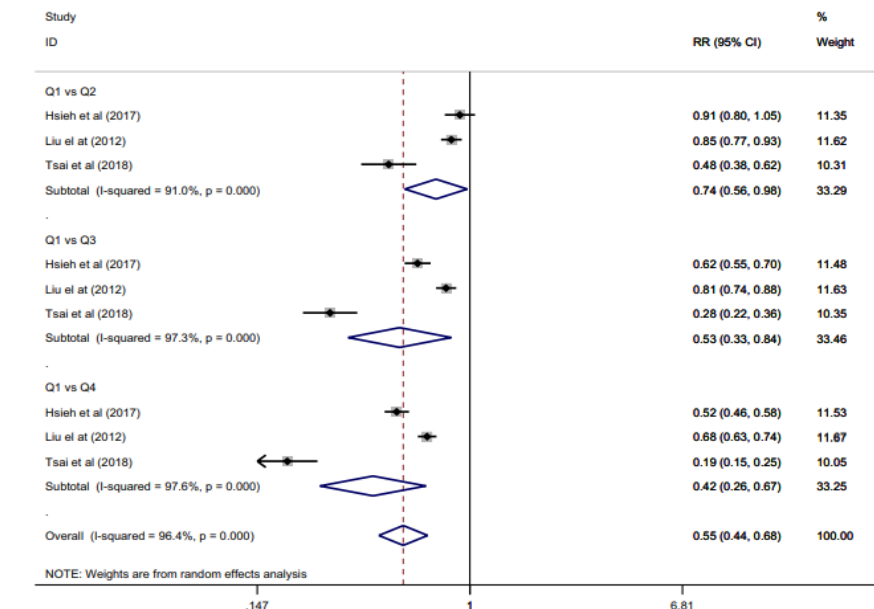


Figure 4. Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA levels in patients with CKD in stages III-IV and their progression to terminal CKD or early initiation of renal replacement therapy.

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία ... to treat or not to treat

eular

EUROPEAN ALLIANCE
OF ASSOCIATIONS
FOR RHEUMATOLOGY

EULAR 2016

ΔΕΝ συστήνεται
φαρμακευτική αγωγή
στην ασυμπτωματική
υπερουριχαιμία

ACR 2020

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία ... to treat or not to treat

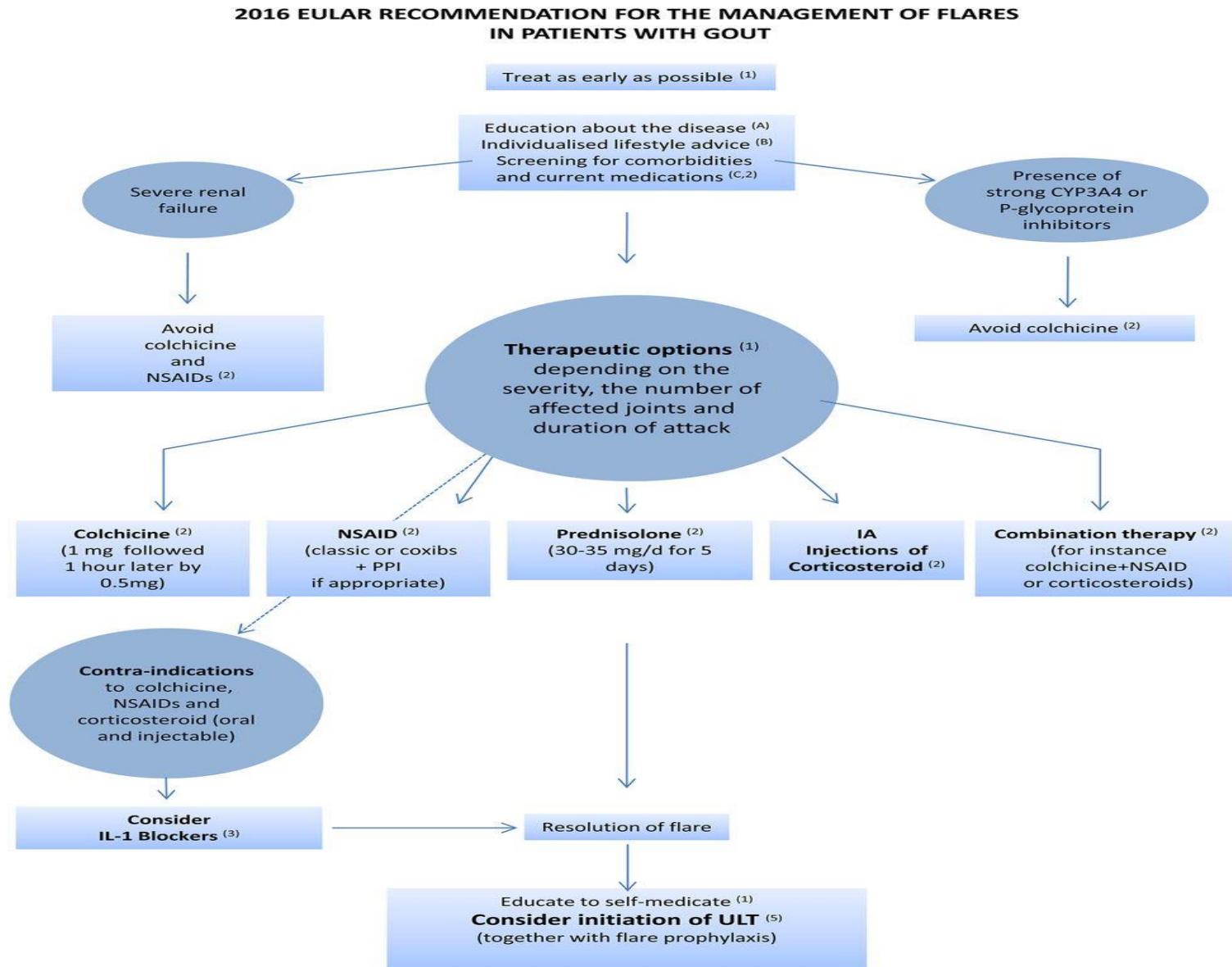
- Συστάσεις για την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία:
 - Επαρκής πληροφόρηση του ασθενούς
 - Υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση)
 - Τακτική παρακολούθηση και έλεγχος για συννοσηρότητες
 - Όπου είναι δυνατόν τροποποίηση υπάρχουσας αγωγής



Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία ... to treat or not to treat

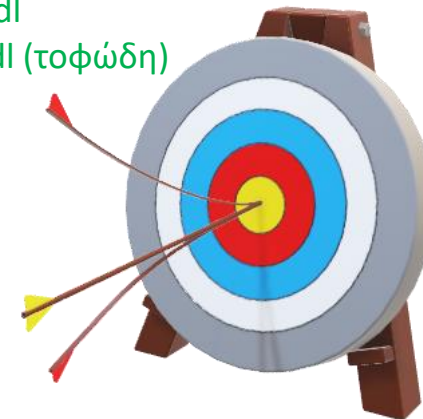
- Θεραπεία δίνουμε σε :
 - Ιστορικό νεφρολιθίασης
 - Χημειοθεραπεία, ακτινοβολία (φαινόμενο λύσης όγκου)
 - Υψηλά επίπεδα 12-13 mg/dL άντρες 10 mg/dL γυναίκες
 - Ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας, τόφων, ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας
 - Κατάχρηση αλκοόλ

Αντιμετώπιση της ουρικής Αρθρίτιδας



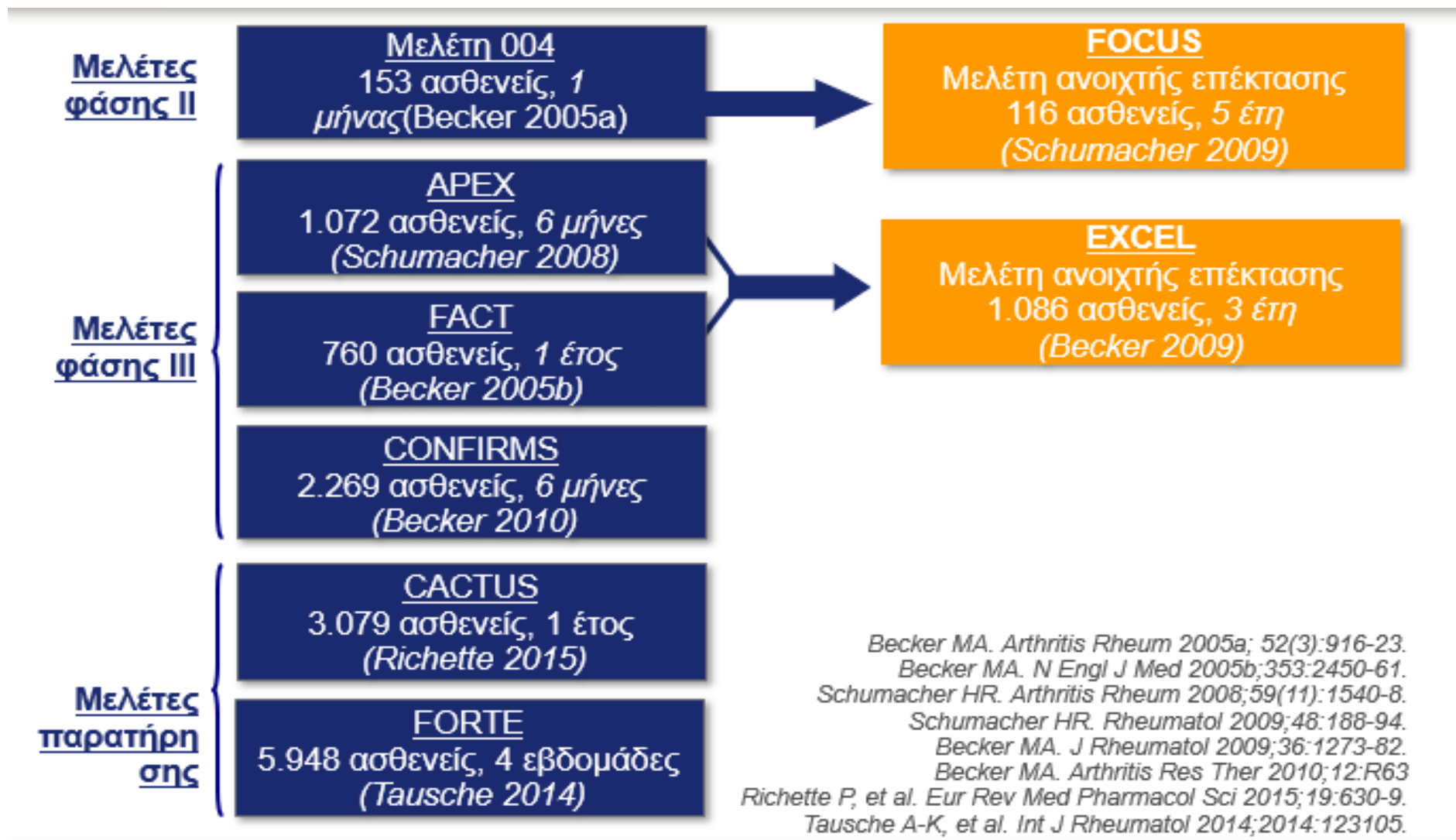
2016 EULAR RECOMMENDATION FOR THE MANAGEMENT OF HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH GOUT

Θεραπευτικός στόχος : < 6 mg/dl
< 5 mg/dl (τοφώδη)



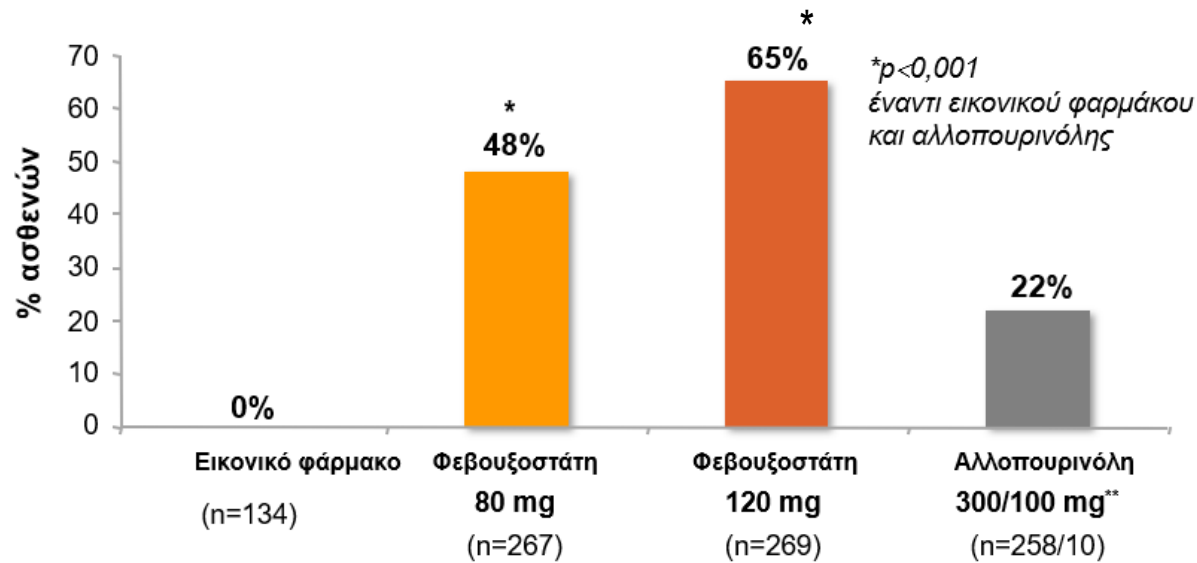
Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου

- Αποτελεσματικότητα- κλινικό πρόγραμμα

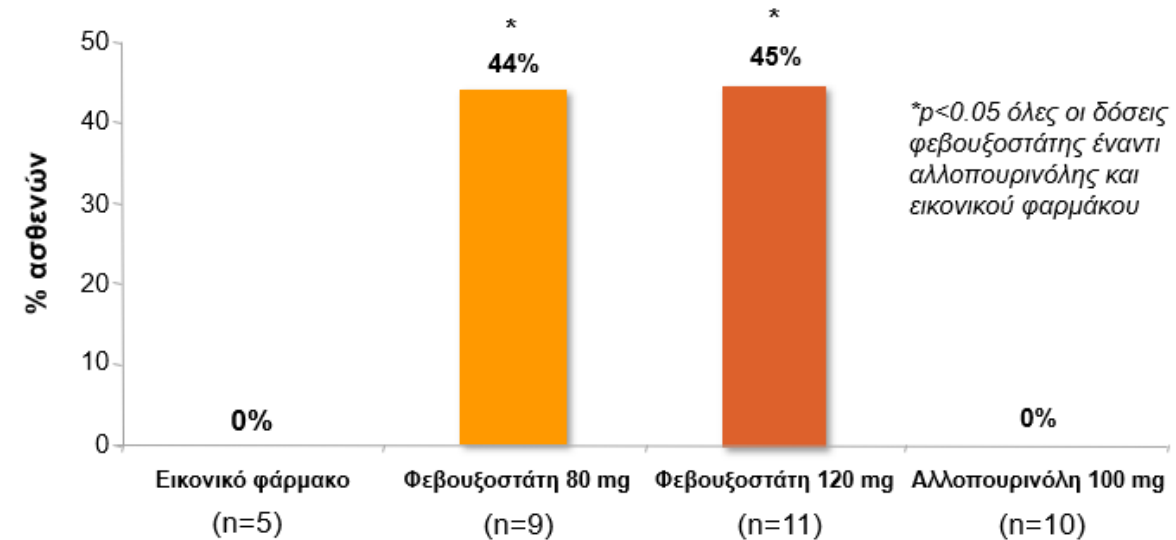


Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου

- % ασθενών με τα τελευταία 3 επίπεδα sUA <6,0 mg/dl (28 εβδομάδες)



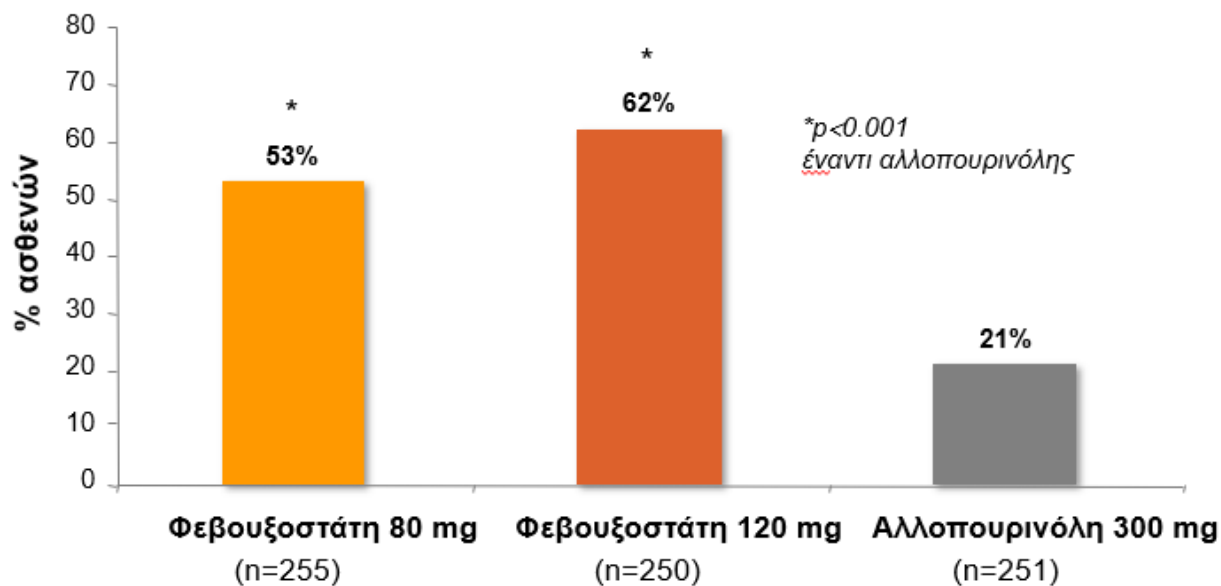
- % ασθενών με τα τελευταία 3 επίπεδα sUA <6,0 mg/dl (28 εβδομάδες) - με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία cr : 1,5 – 2 mg/dl



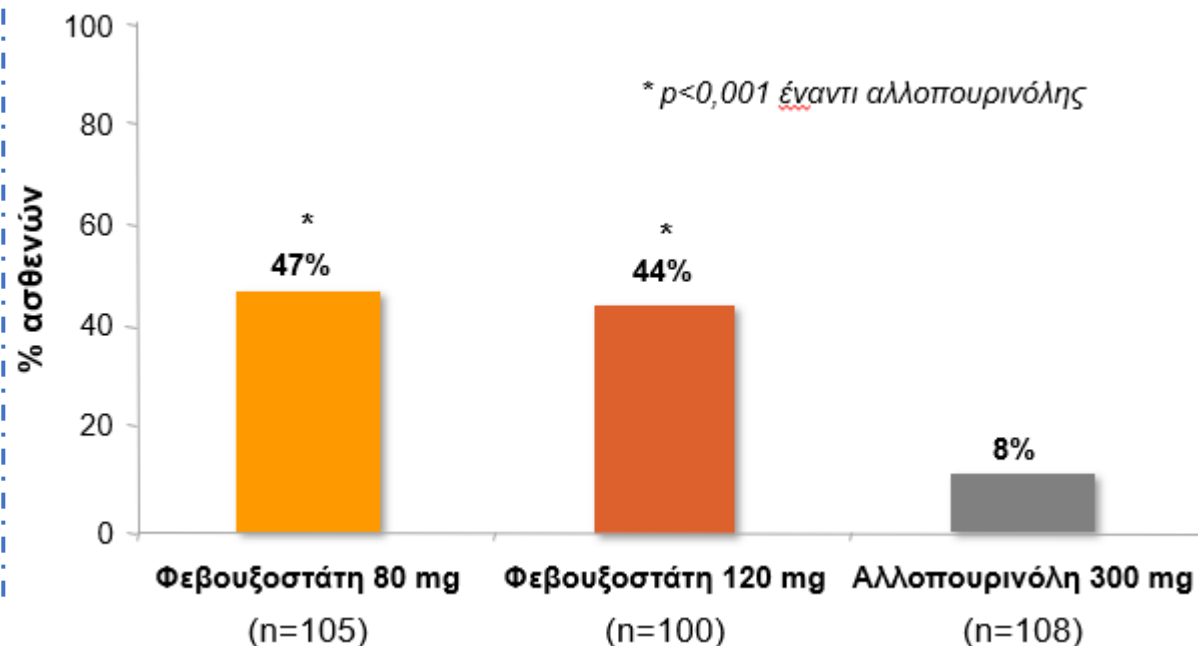
Σημαντική υπεροχή της Φεβουξοστάτης έναντι της Αλλοπουρινόλης στην επίτευξη του θεραπευτικού στόχου , κυρίως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου

- % ασθενών με τα τελευταία 3 επίπεδα sUA <6,0 mg/dl (1 έτος)



- % ασθενών με τα τελευταία 3 επίπεδα sUA <6,0 mg/dl (1 έτος)
-40% των ασθενών έχει baseline ουρικού > 10mg/dl



Σημαντική υπεροχή της Φεβουξοστάτης έναντι της Αλλοπουρινόλης στην επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, και σε ασθενείς με πολύ υψηλή υπερουριαιμία

Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου

- %ποσοστό ατόμων με ουρική αρθρίτιδα που χρειάστηκε θεραπεία για εξάρσεις ενώ λάμβανε δόση συντήρησης με Φεβουξοστάτη- (68) % 80 mg febuxostat



Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου

3.079 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα (Real world) :

- συννοσηρότητες: υπέρταση (68%), υπερχοληστερολαιμία (52%), παχυσαρκία (48%)
- μέση ηλικία: 63 έτη
- ποσοστό αρρένων: 83%
- μέσο sUA: 8.7 mg/dl

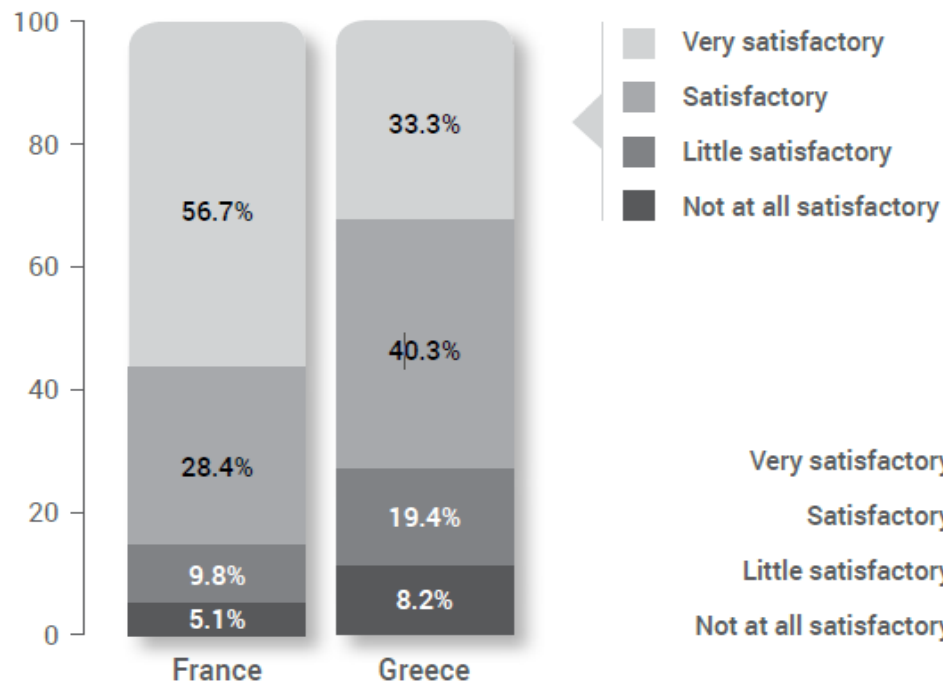


Cactus trial – 1 έτος παρακολούθησης

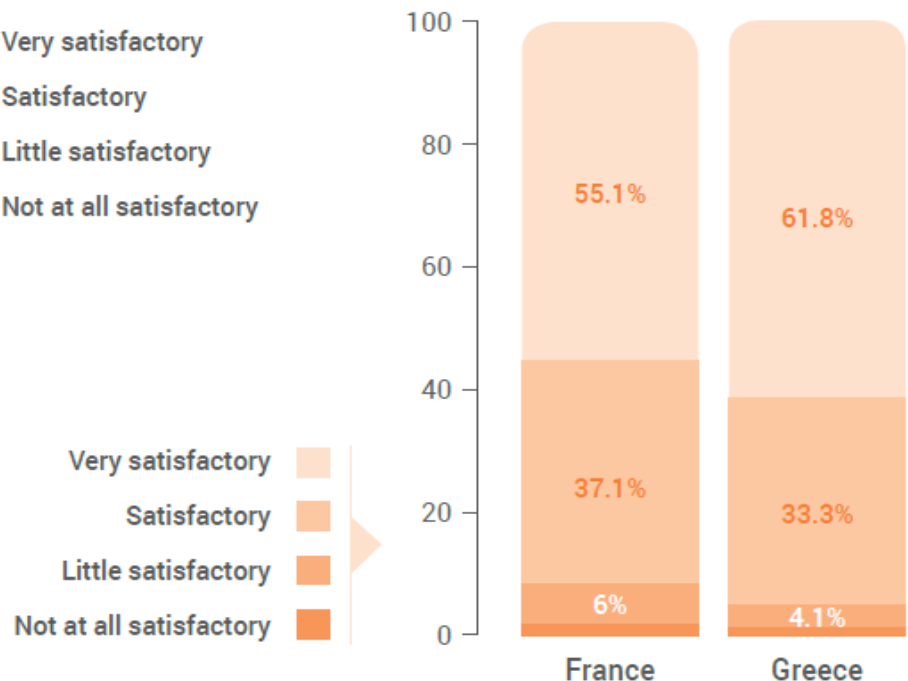


Μεγαλύτερη
συμμόρφωση και
ικανοποίηση με την
Φεβουξοστάτη

Compliance of patients to Allopurinol



Compliance of patients to Febuxostat



Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου



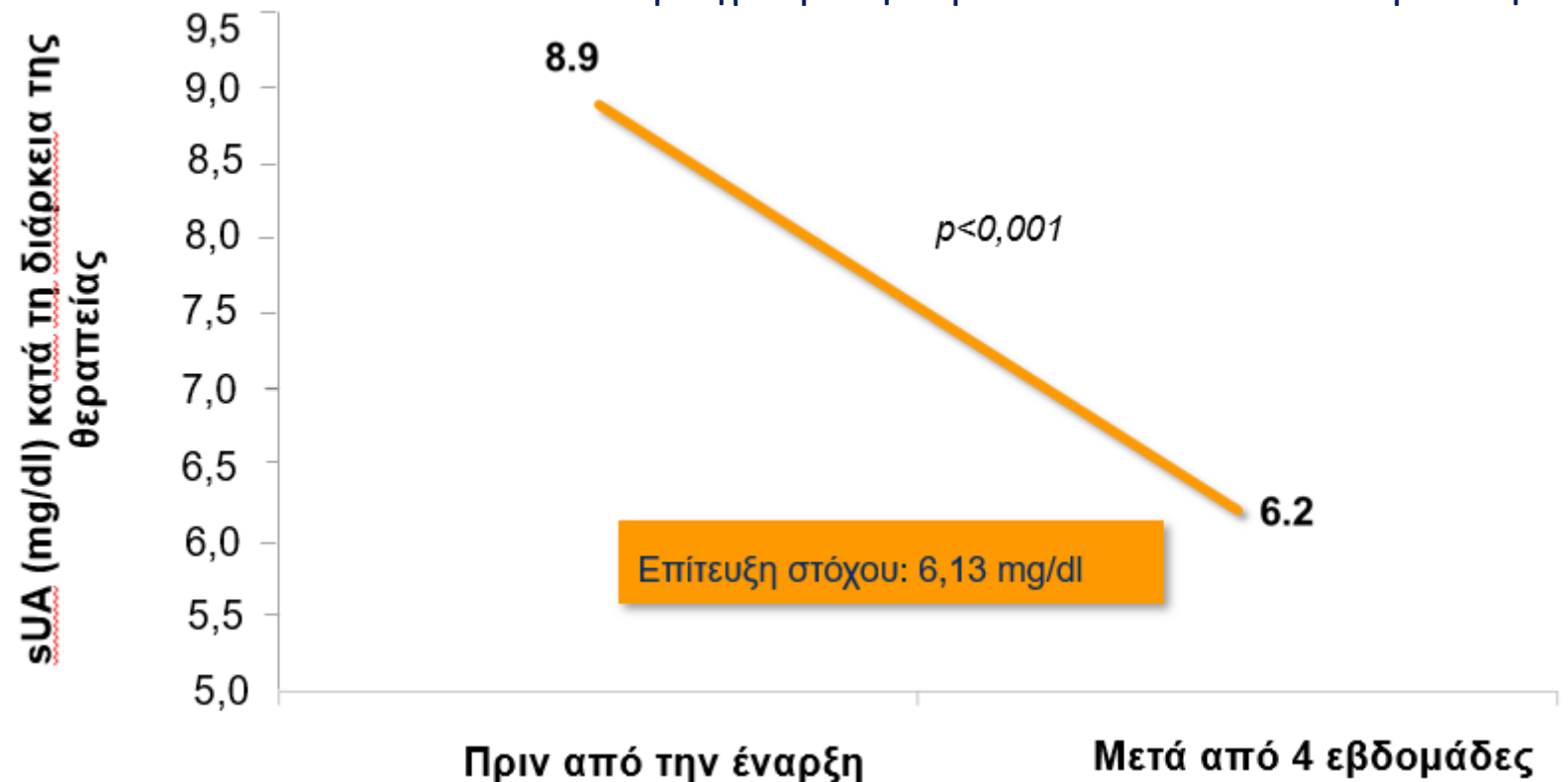
- 5.948 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα:
- τουλάχιστον μία ταυτόχρονη νόσος: 75,5%
- μέση ηλικία: 63,7 έτη
- Άνδρες: 72,6%
- μέσο sUA: 8.9 mg/dl

- 75 % των συμμετοχόντων δεν είχαν ανταποκριθεί στην προηγούμενη θεραπεία
- Προηγούμενη θεραπεία : 80% Αλλοπουρινόλη

Forte trial



Ταχεία επίτευξη του στόχου και σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε Αλλοπουρινόλη



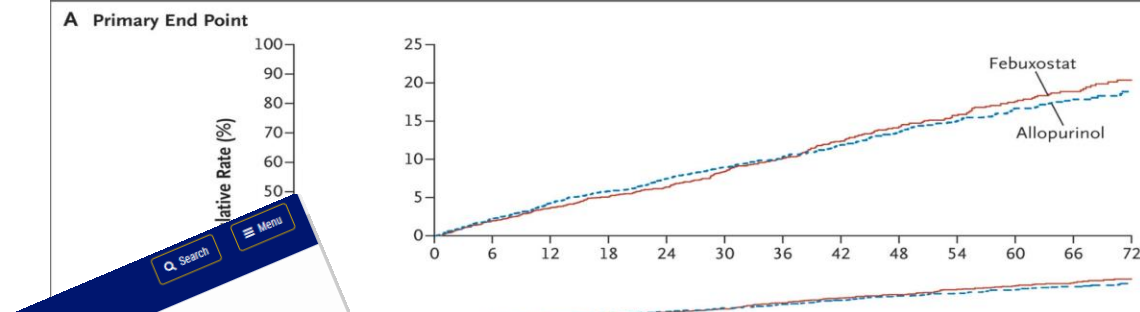
ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Wilson, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorevic, M.D., Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., for the CARES Investigators

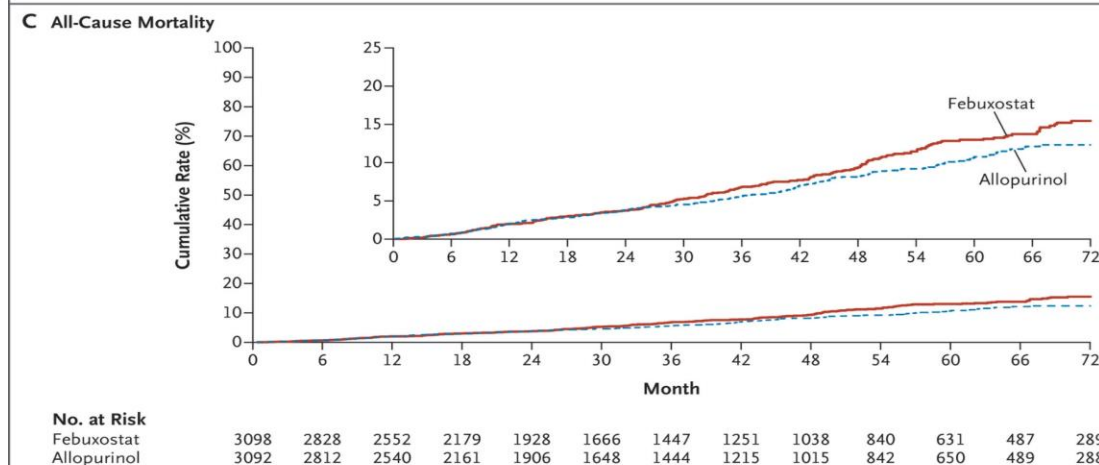
N :6190 με καρδιαγγειακή νόσο
-1:1 τυχαιοποίηση, (febuxostat vs allopurinol)
-μεση παρακολούθηση 72 εβδομάδων
-56.6% των ασθενών διέκοψαν την παρ
- 45.0% διέκοψαν την παρ

Η φεβουξοστάτη έδειξε μη σημαντική διαφορά από την Αλλοπουρινόλη, όσον αφορά την θνησιμότητα και η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά ήταν υψηλότερη στην ομάδα ασθενών της Φεβουξοστάτης



II/0051	Update of sections 4.4, 4.8 and 5.1 of the SmPC in order to include the results of the post authorisation safety study CARES (TMX-67_301) to compare the cardiovascular outcomes of febuxostat and allopurinol in subjects with gout and cardiovascular comorbidities. This was a Multicenter, Randomized, Active-Control, Phase IIIB Study conducted at the	27/06/2019	31/07/2019	SmPC and PL Based on these results sudden cardiac death was added as a rare adverse reactions and the following recommendation was made: Treatment with febuxostat in patients with pre-existing major cardiovascular diseases (e.g. myocardial infarction, stroke or unstable angina) should be avoided, unless no other therapy options are appropriate. In the
---------	--	------------	------------	---

	3098	2823	2550	2174	1922	1659	1440	1243	1033	838	627	482	288
Febuxostat	3092	2807	2530	2152	1898	1637	1433	1204	1008	838	646	489	287

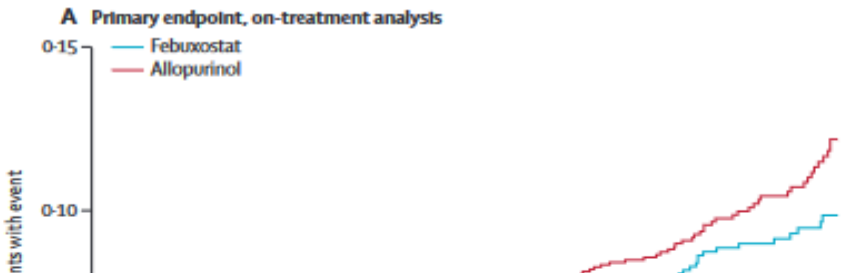


Long-term cardiovascular safety of fe
with allopurinol in patients with gou
prospective, randomised, open-label,

Isla S Mackenzie, Ian Ford, George Nuki, Jesper Hallas, Christopher J Hawkey, John Webster
Michele Robertson, Raffaele De Caterina, Evelyn Findlay, Fernando Perez-Ruiz, John J V Mc
Study Group*

N :6128 με ουρική αρθριτιδα με
-1:1 τυχαιοποίηση, (febuxostat c
-μεση παρακολούθηση : 4, 8 έτ
-μέση ηλικία : 71 ετών ,85 % - άν
-33 % -ιστορικό CVD, 22% ΣΔ

Η Φεβουξοστάτη δεν έδε
MACE, ή αυξημένο θνη
σχέση με την Αλλοπουρ
αυξημένο καρ



II/0061	C.I.4 - Update of sections 4.4, 4.8 and 5.1 of the SmPC based on the final results from study FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) listed as a category 3 study in the RMP; this is an interventional study investigating the cardiovascular safety of febuxostat in comparison with allopurinol in patients with chronic symptomatic hyperuricaemia. The Package Leaflet is updated accordingly. The RMP version 8.0 has also been submitted. In addition, the MAH took the opportunity to update the list of local representatives in the Package Leaflet and to update the warning relevant to the content of sodium according to the Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	16/12/2021		SmPC and PL	FAST study was a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint study comparing the cardiovascular (CV) safety profile of febuxostat versus allopurinol in patients with chronic hyperuricaemia (in conditions where urate deposition had already occurred) and CV risk factors (i.e. patients 60 years or older and with at least one other CV risk factor). In this study, treatment with febuxostat was not associated with an increase in CV death or all-cause death, overall or in the subgroup of patients with a baseline history of myocardial infarction, stroke or unstable angina. Nevertheless, considering that a higher number of fatal cardiovascular events were observed with febuxostat when compared to allopurinol in patients with pre-existing major cardiovascular diseases during the development of the product and in one post registrational study (CARES), treatment of this patient group should be exercised cautiously and they should be monitored regularly. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.							
					0	1	2	3	4	5	6	
					Years							
					Number at risk							
					Febuxostat	3063	2925	2815	2078	1483	996	538
					Allopurinol	3065	2966	2828	2092	1439	941	491

Updated Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol

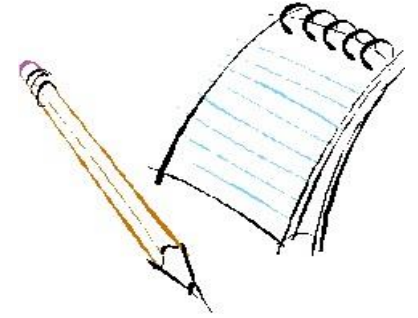
Ajinkya Pawar, PhD ; Rishi J. Desai, MS, PhD ; Jun Liu, MD, MPH; Erin Kim, BS; Seoyoung C. Kim, MD, ScD, MSCE 

- Δεδομένα καθημερινής κλινικής πράξης
- 27 881 febuxostat ενάρξεις - 83 643 allopurinol ενάρξεις.
- Μέση ηλικία > 65, 30% - καρδιαγγειακό ιστορικό
- Μέση παρακολούθηση -8-10 μήνες
- Primary outcome : η πρώτη επίπτωση OEM, ΑΕΕ, θνησιμότητα

Παρόμοια επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σχεδόν ίδια θνησιμότητα μεταξύ Φεβουξοστάτης και Αλλοπουρινόλης

Population	Outcome	Febuxostat (n=27 881)	Allopurinol (n=83 643)	Febuxostat vs Allopurinol, HR (95% CI)
		Incidence Rate/1000 Patient-y (95% CI)		
Overall	MACE	49.96 (47.85–52.16)	49.22 (48.12–50.35)	0.99 (0.93–1.04)
	Myocardial infarction	20.58 (19.25–22.00)	20.99 (20.28–21.73)	0.95 (0.88–1.03)
	Stroke	11.22 (10.25–12.28)	10.63 (10.13–11.16)	1.06 (0.93–1.20)
	Coronary revascularization	19.16 (17.87–20.54)	19.43 (18.74–20.15)	0.99 (0.89–1.08)
	Cardiovascular death	23.40 (21.99–24.90)	22.49 (21.76–23.25)	1.01 (0.92–1.10)
	All-cause death	49.16 (47.09–51.32)	50.66 (49.55–51.79)	0.92 (0.87–0.97)
No history of HF	HF hospitalization	58.74 (55.95–61.66)	54.81 (53.41–56.25)	1.03 (0.96–1.10)
Prior history of HF		406.37 (394.03–419.10)	404.53 (397.82–411.36)	0.94 (0.90–0.98)
Patients with no baseline CVD	MACE	36.93 (34.81–39.17)	37.09 (35.97–38.25)	0.97 (0.89–1.05)
	Myocardial infarction	15.11 (13.78–16.56)	15.36 (14.65–16.11)	0.93 (0.81–1.05)
	Stroke	8.83 (7.83–9.96)	9.07 (8.53–9.65)	0.94 (0.79–1.10)
	Coronary revascularization	13.85 (12.58–15.25)	14.59 (13.89–15.32)	0.92 (0.80–1.04)
	Cardiovascular death	16.84 (15.44–18.36)	16.23 (15.50–16.99)	1.04 (0.92–1.17)
	All-cause death	38.92 (36.77–41.20)	40.31 (39.15–41.50)	0.94 (0.87–1.02)
Patients with baseline CVD	MACE	84.00 (78.86–89.48)	83.54 (80.79–86.38)	0.94 (0.85–1.02)
	Myocardial infarction	34.77 (31.54–38.34)	35.31 (33.55–37.16)	0.91 (0.79–1.04)
	Stroke	17.27 (15.05–19.82)	17.15 (15.95–18.44)	0.94 (0.78–1.14)
	Coronary revascularization	32.97 (29.80–36.48)	34.21 (32.46–36.05)	0.91 (0.78–1.04)
	Cardiovascular death	40.30 (36.85–44.07)	38.67 (36.85–40.58)	0.98 (0.86–1.11)
	All-cause death	75.14 (70.37–80.23)	78.78 (76.17–81.48)	0.90 (0.82–0.98)

Take home notes...



- Η ουρική νόσος δεν είναι μια απλή «βιοχημική» διαταραχή αλλά μία συνθέτη πολύ-παραγοντική νόσος
- Η ασυμπτωματική υπερ-ουριχαιμία δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά (εκτός ειδικών περιπτώσεων)
- Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός αντι- υπερουριχαιμικός παράγοντας , μειώνει γρήγορα το ουρικό οξύ και επιτυγχάνει λιγότερες υποτροπές ουρικής αρθρίτιδας
- Η φεβουξοστάτη δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στην νεφρική δυσλειτουργία , αλλά χρήζει αυξημένης παρακολούθησης σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσο



Ευχαριστώ πολύ !!