

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ FEBUXOSTAT ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Βασίλης Φιλιόπουλος¹, Νικόλαος Μανωλιός¹, Δημήτριος Χατζηγιαννακός¹, Δημήτριος Αρβανίτης¹, Ιωάννης Καρατζάς², Δημοσθένης Βλασόπουλος¹

¹Νεφρολογικό και ²Βιοχημικό Τμήμα, «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ» Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η υπερουριχαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και συμβάλλει στην εμφάνιση και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Έτσι, η υπο-ουριχαιμική θεραπεία εμφανίζεται επιβεβλημένη. Η Αλλοπουρινόλη συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το Febuxostat, νεώτερος μη πουρινικός εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης, αποτελεί εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση της χρόνιας υπερουριχαιμίας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη χορήγησή του σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Febuxostat σε σύγκριση με την Αλλοπουρινόλη σε υπερουριχαιμικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Τριάντα οκτώ ασθενείς, άνδρες/γυναίκες 24/14, διάμεσης ηλικίας 70 (41-86) ετών με ουρικό οξύ ορού (sUA) ≥ 8.0 mg/dl και κρεατινίνη ορού (sCr) ≥ 2.0 mg/dl έλαβαν Febuxostat για ένα χρόνο.
- Η εναρκτήρια δόση Febuxostat ήταν 80 mg κάθε δεύτερη ημέρα σε ασθενείς με υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης (Cockcroft-Gault, eCrCl C-G) ≥ 30 ml/min και 80 mg κάθε τρίτη μέρα όταν eCrCl C-G <30 ml/min, με προσαρμογή της στη συνέχεια ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα-στόχος sUA ≤ 6 mg/dl.
- Μία ομάδα 17 ασθενών με παραπλήσια χαρακτηριστικά, άνδρες/γυναίκες 10/7, διάμεσης ηλικίας 72 (35-86) ετών, έλαβαν Αλλοπουρινόλη για ένα χρόνο.
- Η εναρκτήρια δόση της Αλλοπουρινόλης ήταν 100 mg ημερησίως και αυξανόταν σταδιακά μέχρι τα 300 mg.
- Ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση, ενεργό ηπατική νόσο, κατάχρηση αλκοόλ, ταυτόχρονη θεραπεία με αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη, θεοφυλλίνη ή με σοβαρή, απειλητική για τη ζωή πάθηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη και στις δύο ομάδες.
- Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, προσδιορισμός κάθαρσης κρεατινίνης με συλλογή ούρων 24ώρου (24hr-CrCl) και υπολογισμός eGFR με MDRD₄ και eCrCl με C-G πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των ασθενών στην αρχή της μελέτης

	Ομάδα Febuxostat	Ομάδα Αλλοπουρινόλης
Αριθμός ασθενών	38	17
Άνδρες/γυναίκες	24/14	10/7
Ηλικία (διάμεση, εύρος, έτη)	70 (41-86)	72 (35-86)
Ουρικό οξύ ορού (mg/dl)	9.9±1.5	8.9±0.8
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	2.4±0.8	2.2±0.6
24hr-CrCl (ml/min)	31.3±13.1	35.6±5.1
eCrCl C-G (ml/min)	31.9±12.7	33.2±5.3
eGFR MDRD ₄ (ml/min/1.73m ²)	29.1±10.7	33.2±4.7
Πρωτοπαθής νεφρική νόσος:		
Διαβητική νεφροπάθεια	11	7
Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα	4	2
Πολυκυστική νόσος	0	1
Διάμεση νεφροπάθεια-Νεφρολιθίαση	1	0
Σκληρόδερμα	1	0
Άγνωστη νεφροπάθεια	21	7

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Τα χαρακτηριστικά στην αρχή της μελέτης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες με την εξαίρεση του sUA το οποίο ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του Febuxostat (9.9±1.5 έναντι 8.8±0.8 mg/dl, p=0.009).
- Ισοδύναμη μείωση στα επίπεδα του sUA παρατηρήθηκε στις δύο ομάδες ήδη από το 2^ο μήνα της μελέτης (5.9±1.3 στην ομάδα του Febuxostat έναντι 6.1±1.1 mg/dl της Αλλοπουρινόλης) και διατηρήθηκε καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης με σταθερά και εντός στόχου επίπεδα sUA μέχρι τον 12^ο μήνα (5.4±0.6 έναντι 5.7±0.6 mg/dl).
- Τα επίπεδα-στόχος sUA το 12^ο μήνα επιτεύχθηκαν σε 33/38 (86.8%) ασθενείς στην ομάδα του Febuxostat και σε 15/17 (88.2%) σε αυτή της αλλοπουρινόλης.
- Η νεφρική λειτουργία όπως εκτιμήθηκε από sCr, 24hr-CrCl, eCrCl C-G και eGFR MDRD₄, ήταν σταθερή ή βελτιωμένη και στις δύο ομάδες: αρχή έναντι 12^{ου} μήνας: 2.4±0.8 έναντι 2.2±1.0 mg/dl; 31.3±13.1 έναντι 33.4±16.0 ml/min; 31.9±12.7 έναντι 34.8±14.8 ml/min, p=0.02; και 29.1±10.7 έναντι 31.6±13.0 ml/min/1.73m², αντίστοιχα, σημαντική μόνο για τη μεταβολή στο eGFR C-G, στην ομάδα του Febuxostat και 2.2±0.6 έναντι 2.1±1.2 mg/dl; 35.6±5.1 έναντι 44.7±13.6 ml/min, p=0.02; 33.2±5.3 έναντι 37.7±8.9 ml/min, p=0.04; και 33.2±4.7 έναντι 38.4±8.8 ml/min/1.73m², p=0.01, αντίστοιχα, στην ομάδα της αλλοπουρινόλης.
- Η CrCl τον 12^ο μήνα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της αλλοπουρινόλης (p=0.01), με μια τάση, ωστόσο μη στατιστικά σημαντική, και για βελτίωση στην sCr, καθώς και στα eGFR C-G και MDRD₄.
- Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις άλλες παραμέτρους της μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της πρωτεΐνουρίας και των δεικτών ηπατικής λειτουργίας τόσο μέσα στις ομάδες όσο και μεταξύ τους.
- Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό κατεγράφησαν σε 5/38 (13.1%) ασθενείς της ομάδας του Febuxostat, ενώ καμία δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλλοπουρινόλης.

Πίνακας 2: Ουρικό οξύ ορού στη διάρκεια της μελέτης

Ουρικό οξύ ορού (mg/dl)	Ομάδα Febuxostat	Ομάδα Αλλοπουρινόλης
sUA 0	9.9±1.5	8.8±0.8
sUA 2	5.9±1.3	6.1±1.1
sUA 4	5.6±0.7	5.9±1.0
sUA 6	5.6±0.8	5.8±0.7
sUA 8	5.5±0.7	5.4±1.1
sUA 10	5.4±0.7	5.7±0.6
sUA 12	5.4±0.6	5.7±0.6

Πίνακας 3: Νεφρική λειτουργία στην αρχή και στο τέλος της μελέτης

	Ομάδα Febuxostat	Ομάδα Αλλοπουρινόλης
sCr 0 (mg/dl)	2.4±0.8	2,2±0.6
sCr 12 (mg/dl)	2.2±1.0	2,1±1.2
24hr-CrCl 0 (ml/min)	31.3±13.1	35.6±5.1
24hr-CrCl 12 (ml/min)	33.3±16.0	44.7±13.6
eCrCl C-G 0 (ml/min)	31.9±12.7	33.2±5.3
eCrCl C-G 12 (ml/min)	34.8±14.8	37.7±8.9
eGFR MDRD ₄ 0 (ml/min/1.73m ²)	29.1±10.7	33.2±4.7
eGFR MDRD ₄ 12 (ml/min/1.73m ²)	31.6±13.0	38.4±8.8

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Το Febuxostat, χορηγούμενο για ένα χρόνο, εμφανίζει ισοδύναμη με την Αλλοπουρινόλη υπο-ουριχαιμική δράση και ασφάλεια με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες στους υπερουριχαιμικούς ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΝΝ. Η νεφρική λειτουργία εμφανίζεται βελτιωμένη και στις δύο ομάδες, σημαντικά για τις περισσότερες παραμέτρους στην ομάδα της αλλοπουρινόλης και λιγότερο ομοιόμορφα στην ομάδα του Febuxostat.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

1. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Ren Fail 2012; 34: 510-520
2. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. 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. (APEX). Arthritis & Rheumatism 2008; 59: 1540-1548
3. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Research & Therapy 2010; 12: R63