

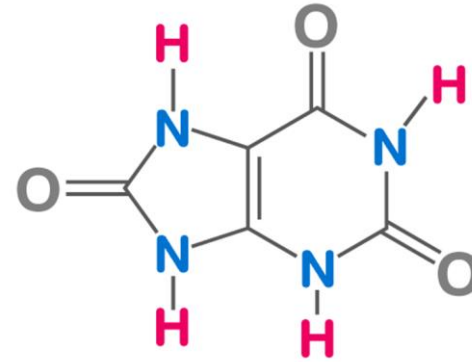
# "Υπερουριχαιμία και Χρόνια Νεφρική Νόσος: Ο ρόλος της Φεβουξοστάτης"

ΣΠΥΡΟΣ ΚΑΤΣΟΥΔΑΣ

ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΣΥ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

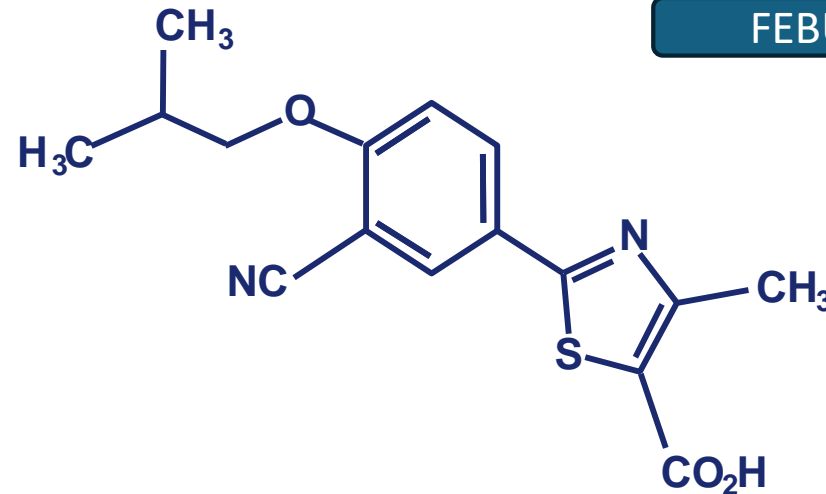
URIC ACID STRUCTURAL FORMULA



BYJU'S  
The Learning App



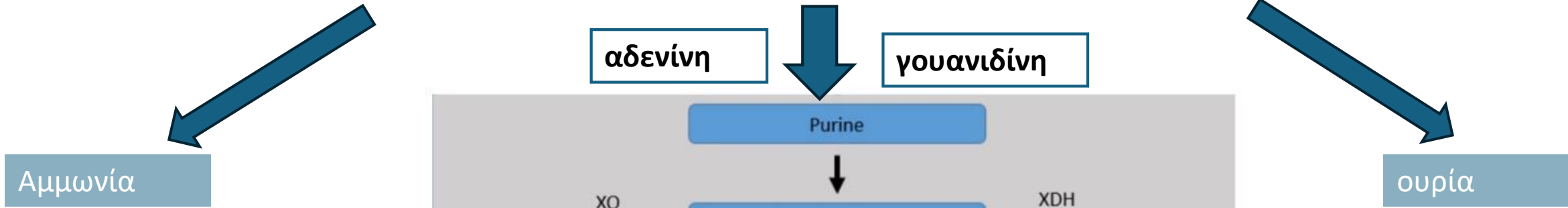
FEBUXOSTAT



# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Ο ομιλητής έχει λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Menarini Hellas

# Αποβολή αζωτούχων προϊόντων μεταβολισμού



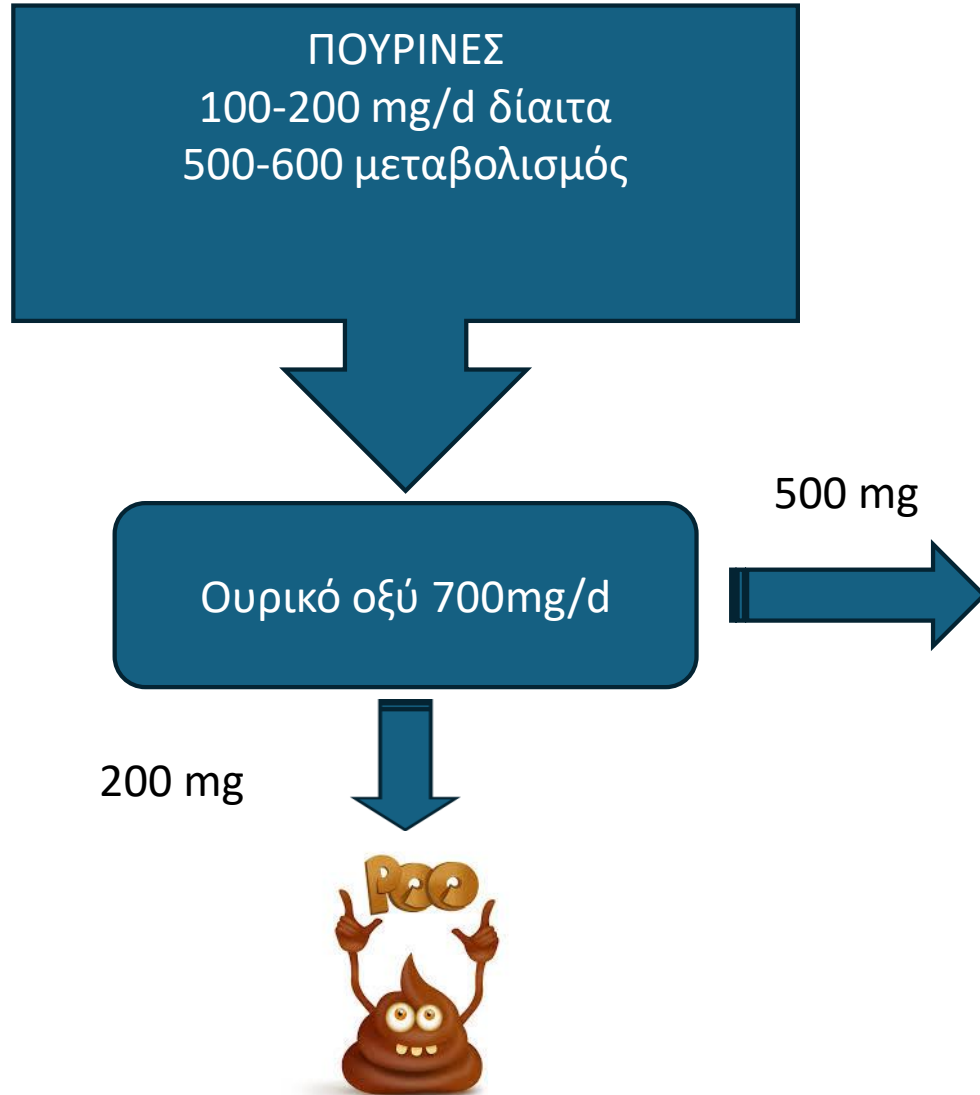
50-60%  
αντιοξειδωτικής  
δράσης

Ενδοκυττάριο Ουρικό  
και σουπεροξειδίο  
(καταπολέμηση  
λοιμώξεων)

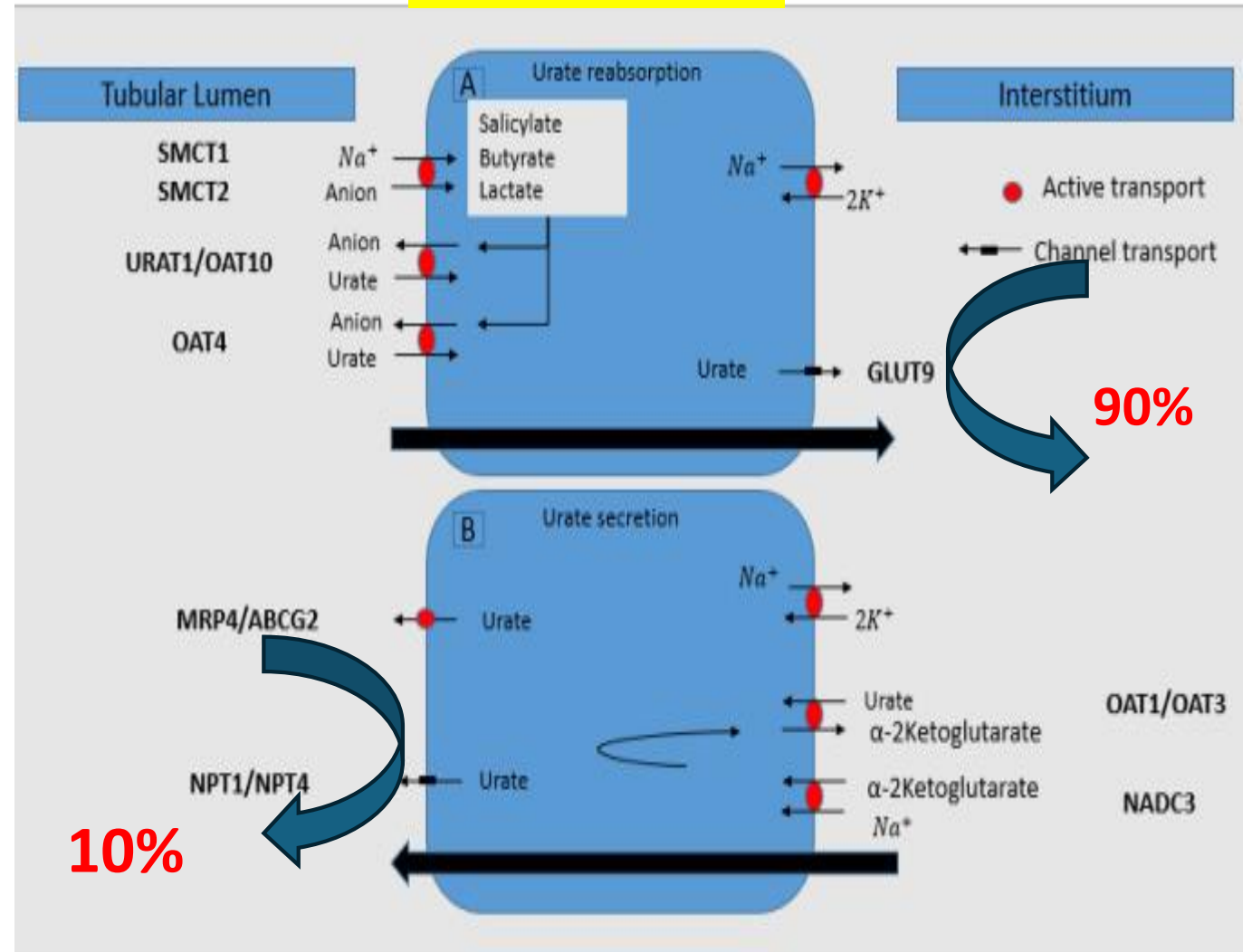
Διαταραχή ομοιόστασης σουπεροξειδίου

ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

# Μεταβολισμός ουρικού οξέος

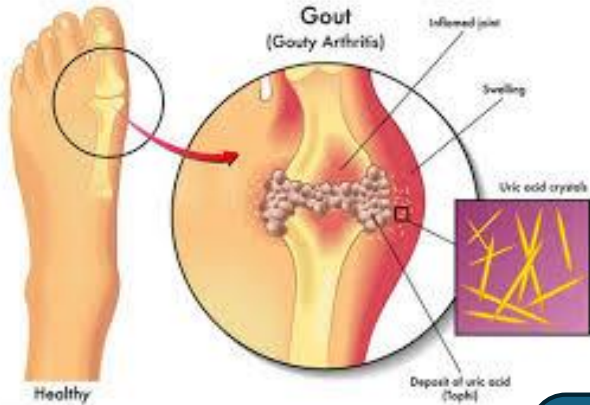


## ΕΓΓΥΣ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ



# Υπερουριχαιμία: ορισμός, επιπολασμός, αίτια

- 98% βρίσκεται υπό μορφή ουρικού άλατος (pH 7,4)
- Άνδρες: > 7mg/dl
- Γυναίκες: > 6,5 mg/dl

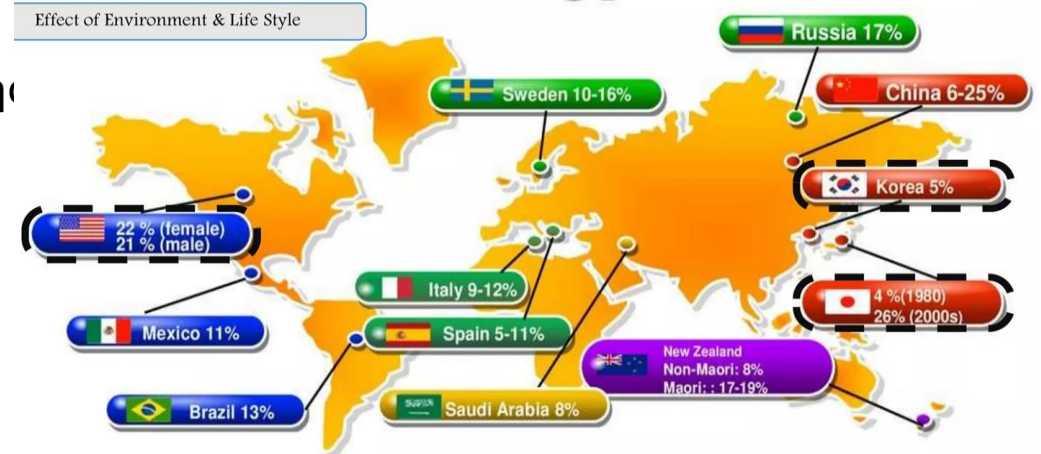


## Αίτια:

- Πλούσια σε πουρίνες διαίτα
- Αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης (μπύρα, κρασί, πατάτες)
- Γενετικές διαταραχές
- Λύση όγκων
- Σπασμοί
- Ραβδομύλυση
- Υπερκαταβολισμός
- Φάρμακα (ασπιρίνη, κυκλοσπορίνη, MMF)

Αίτια > 90% μειωμένη αποβολή  
Ουρικό οξύ ούρων <600mg/24h

## Prevalence of Hyperuricemia



Smith E ACR 2015 Presentation Number: 2236

Επίδραση περιβάλλοντος και τρόπου ζωής

4%-25%

# Μηχανισμοί πρόκλησης νεφρικής βλάβης από την υπερουριχαιμία

Review Article

## Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury

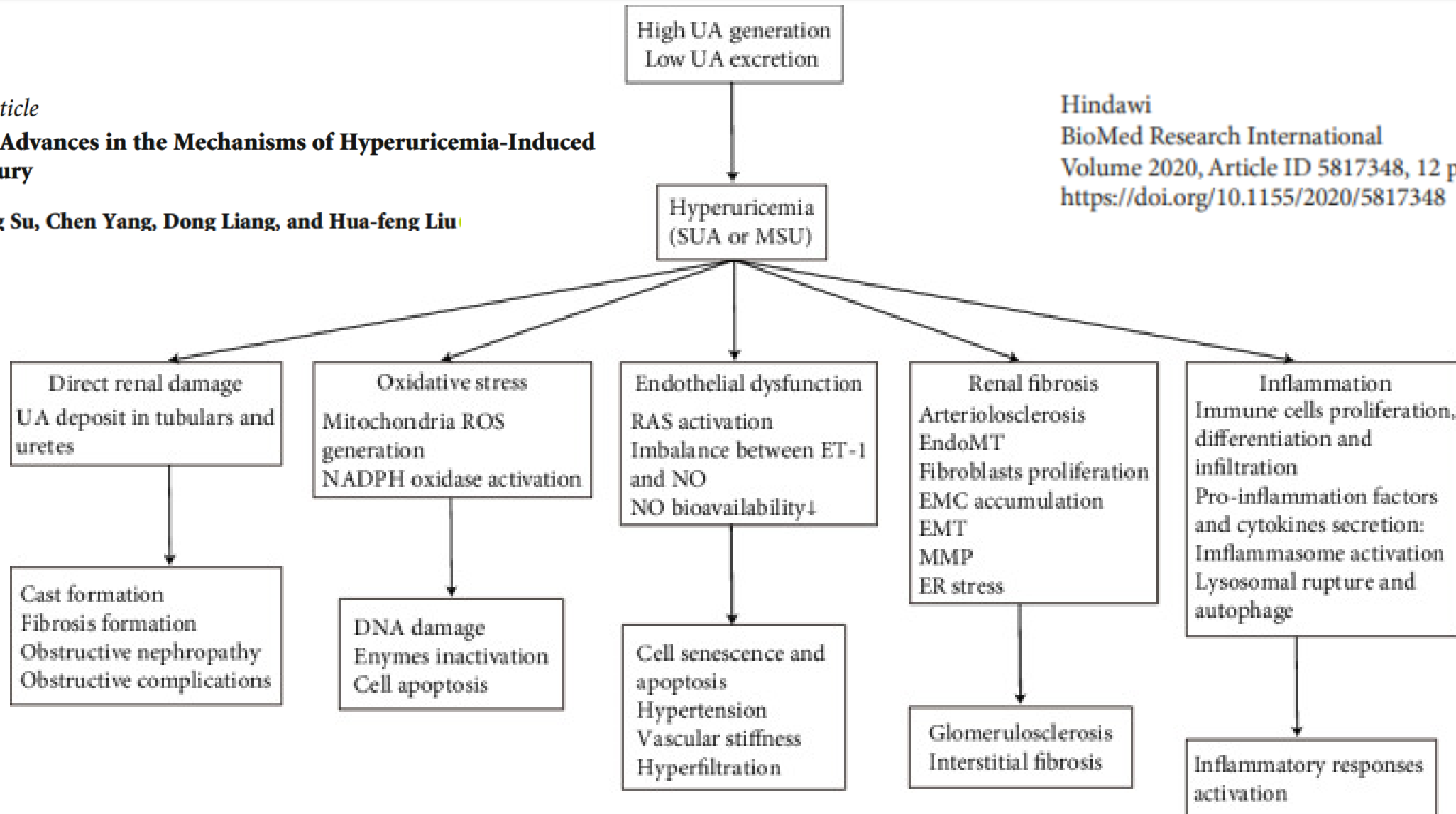
Hong-yong Su, Chen Yang, Dong Liang, and Hua-feng Liu

Hindawi

BioMed Research International

Volume 2020, Article ID 5817348, 12 pages

<https://doi.org/10.1155/2020/5817348>



# Υπερουριχαιμία στην κλινική πράξη

Άτομα με  
αυξημένο ουρικό  
οξύ αίματος χωρίς  
συμπτώματα

Ασθενείς με  
συμπτωματική  
υπερουριχαιμία

Ασθενείς με  
υπερουριχαιμία  
και συνοδά  
νοσήματα

## Συμπτωματική υπερουριχαιμία

## Συνοδά νοσήματα

- **Ουρική αρθρίτιδα:** οξεία φλεγμονώδης αρθρίτιδα προκαλούμενη από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος στις αρθρώσεις
- **Ουρικοί Τόφοι:** χρόνια εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος σε μαλακούς ιστούς που οδηγεί σε οζώδεις μάζες
- **Ουρική νεφροπάθεια:** Οξεία η χρόνια νεφρική βλάβη προκαλούμενες από τους κρυστάλλους ουρικού οξέος
- **Ουρολιθίαση:** σχηματισμός λίθων ουρικού οξέος

## **ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

- Παχυσαρκία
- Υπερτριγλυκεριδαιμία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Στεφανιαία νόσος
- Υπέρταση
- Αθηρωμάτωση
- Υποθυρεοειδισμός
- **Χρόνια Νεφρική Νόσος**



# Ασυμπτωματική Υπερουριχαιμία και Θεραπεία

STATE-OF-THE-ART REVIEW

OPEN ACCESS

Check for updates

## Hyperuricemia, the heart, and the kidneys – to treat or not to treat?

Tadej Petreski<sup>a,b</sup>, Robert Ekart<sup>b,c</sup>, Radovan Hojs<sup>a,b</sup> and Sebastjan Bevc<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Nephrology, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia; <sup>b</sup>Faculty of Medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia; <sup>c</sup>Department of Dialysis, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

### ABSTRACT

**Background:** Hyperuricemia is a state in which the serum levels of uric acid are elevated. As such it has a pronounced effect on vascular and renal function with their consequences, while also showing some antioxidant effects that show to be beneficial.

**Summary:** Hyperuricemia has shown to have a J-shaped relationship with mortality, is frequently associated with development and progression of heart and kidney disease, and is correlated with malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome, although several Mendelian studies have failed to show an association with morbidity and mortality. Hyperuricemia is usually associated with gout flares and tophi development but can also present as asymptomatic hyperuricemia. It is still uncertain whether asymptomatic hyperuricemia is an independent risk factor for cardiovascular or renal disease and as such its treatment is questionable.

**Key messages:** Some possible tools for future decision making are the use of noninvasive techniques such as pulse wave analysis, urinary sediment analysis, and joint ultrasound, which could help identify individuals with asymptomatic hyperuricemia that could benefit from urate lowering therapy most.

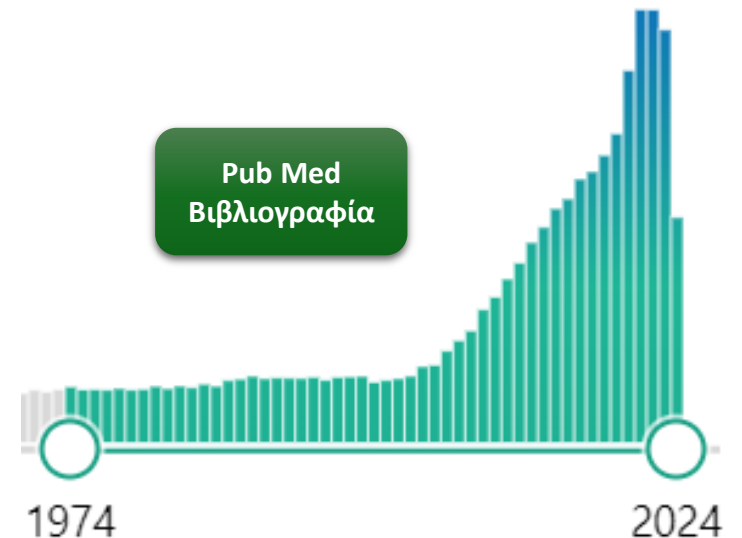
### ARTICLE HISTORY

Received 14 May 2020  
Revised 25 August 2020  
Accepted 6 September 2020

### KEYWORDS

Uric acid; asymptomatic hyperuricemia; chronic kidney disease; cardiovascular disease; hyperuricemia treatment

Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία παραμένει αβέβαιο κατά πόσο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά προβλήματα ή χρόνια νεφρική νόσο.



# Συσχέτιση Υπερουριχαιμίας και ΧΝΝ

- 48.000 Ιάπωνες
- Παρακολούθηση 7 χρόνια
- Παρουσία ή όχι υπερουριχαιμίας

5707 άτομα

## Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do



Richard J. Johnson<sup>1</sup>, Laura G. Sanchez Lozada<sup>2</sup>, Miguel A. Lanaspá<sup>1</sup>, Federica Piani<sup>3</sup> and Claudio Borghi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA; <sup>2</sup>Department of Cardio-Renal Physiopathology, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez," Mexico City, Mexico; and <sup>3</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

### Hyperuricemia Increases the Risk as well as Correlates with the Severity for CKD

a Risk For Dialysis According to Baseline

b 60

Prevalence of CKD Stage 3 (%)

Ενδέχεται να υπάρχουν συγκεκριμένες υποομάδες ατόμων με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία που θα επωφεληθούν, συμπεριλαμβανομένων αυτών, με τεκμηριωμένη εναπόθεση κρυστάλλων στις αρθρώσεις, τα αγγεία και τους νεφρούς ή κρυσταλουρία και/η λίθους ουρικού οξέος.

## Φαρμακευτική φαρέτρα

<b>Drug</b>		<b>Mechanism</b>
Allopurinol	1966	XO inhibitor
Oxypurinol		XO inhibitor
Febuxostat	2008	XO inhibitor
Probenecid		URAT I inhibitor
Benzbromarone		URAT I inhibitor
<b>Recent new drugs</b>		<b>Mechanism</b>
DHNB		XO inhibitor
Lesinurad		URAT I inhibitor
Pegloticase		PEGylated uricase
Pegadricase		PEGylated uricase

---

# Φεβουξοστάτη: εισαγωγή

- Ισχυρός **μη πουρινικός** εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης (XO)
- Για την αντιμετώπιση της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις **όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί** (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).
- Δισκία των 80 mg και 120 mg μια φορά την ημέρα
- Εκτενείς κλινικές μελέτες:
  - 3 μελέτες φάσης III: APEX, FACT, CONFIRMS
  - 2 μελέτες ανοιχτής επέκτασης: EXCEL, FOCUS
  - Περισσότερα από 4.000 άτομα έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση φεβουξοστάτης (10-300 mg/ημέρα)
  - Μελέτες παρατήρησης:
  - Οι μελέτες CACTUS και FORTE πραγματοποιήθηκαν σε πραγματικές συνθήκες με περισσότερα από 9.000 άτομα

*Tausche A-K, et al. In J Rheumatol 2014;2014;123105.*

*Richette P, et al. Eur Rev Med Pharmacol Science 2015;19:630-639.*

# 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<sup>1</sup>
  - $C_{max}$ : ~2.8-3.2 μg/ml (80 mg), 5.0-5.3 μg/ml (120 mg)
  - $T_{max}$ : 1,0-1,5 ώρες
  - μέση ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ): ~5-8 ώρες
- Τα επίπεδα του sUA σταθερής κατάστασης ύφεσης γενικά επιτυγχάνονται εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας<sup>1</sup>
  - επιτρέπει την εξέταση του sUA 2 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας
- Μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως φαγητού<sup>1,2</sup>
- Μπορεί να ληφθεί με αντιόξινα<sup>1,2</sup>

# Φεβουξοστάτη: κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση

- **Κατανομή**
  - Δέσμευση πρωτεΐνης στο πλάσμα ~99,2% (πρωτοπαθώς στην αλβουμίνη)
- **Μεταβολισμός**
  - Μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ μέσω του συστήματος ενζύμων UGT και οξείδωσης μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP)
  - 4 φαρμακολογικά δραστικοί υδροξυ-μεταβολίτες
- **Απέκκριση**
  - Απεκκρίνεται δια της ηπατικής και της νεφρικής οδού

# Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ειδικούς πληθυσμούς και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

+

•

○

## Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για:

- 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 έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία eGFR <30 ml/min

## Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για άτομα που λαμβάνουν:

- κολχικίνη
- ινδομεθακίνη
- ναπροξένη
- υδροχλωροθειαζίδη
- δεσιπραμίνη ή λοιπά υποστρώματα του CYP2D6
- βαρφαρίνη

Η χρήση φεβουξοστάτης **δεν συνιστάται** σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

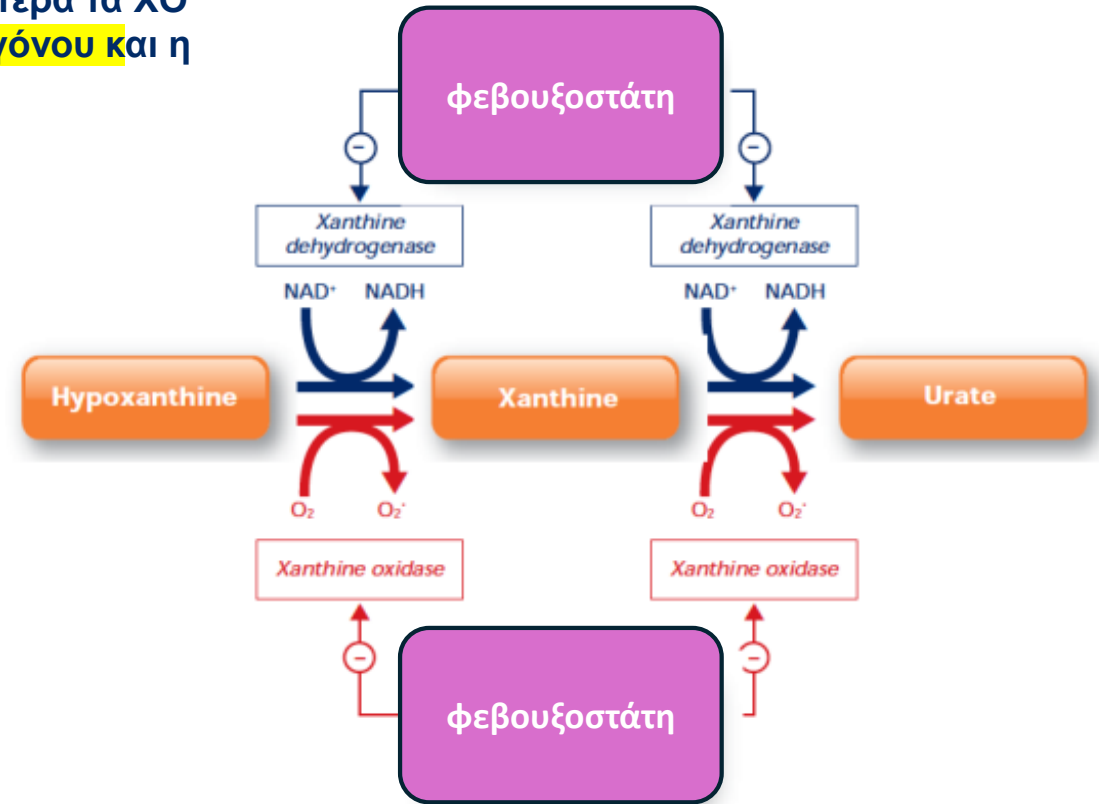
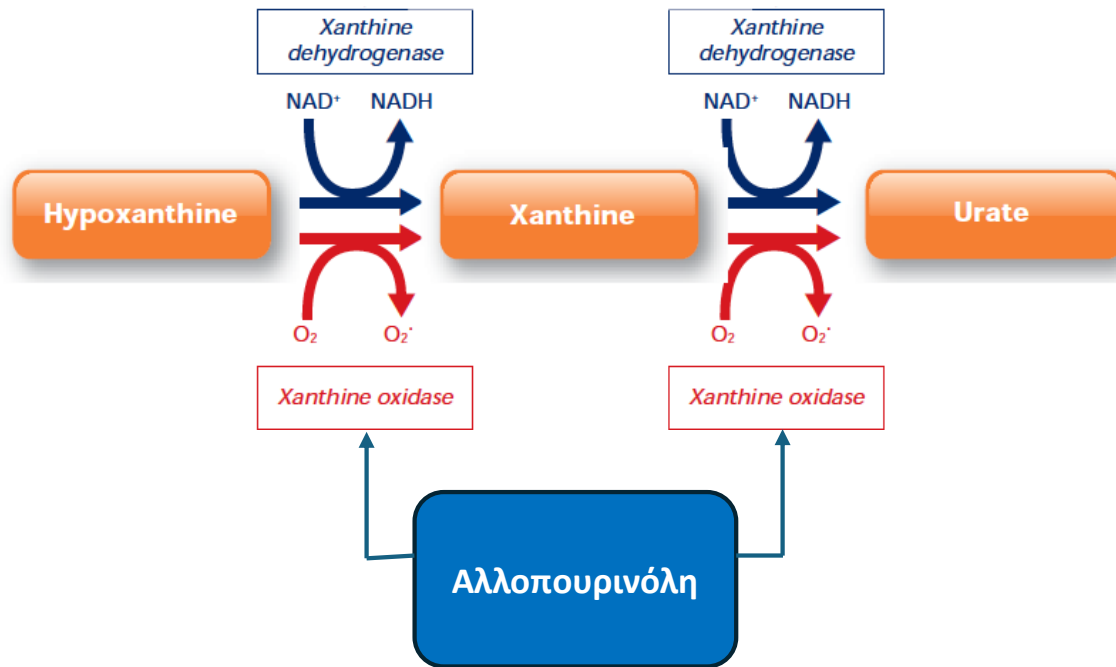
# Φεβουξοστάτη vs Αλλοπουρινόλη

	Φεβουξοστάτη	Αλλοπουρινόλη
Εκλεκτικότητα	Εκλεκτικός αναστολέας οξειδάσης της ξανθίνης	Μη εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης
Χημική δομή	Μη πουρινική	Ανάλογο πουρίνης
Εύρος αναστολής	Αναστέλλει τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις αναχθείσες μορφές της οξειδάσης της ξανθίνης	Αναστέλλει μόνον τις αναχθείσες μορφές της οξειδάσης της ξανθίνης
Απέκκριση	Ηπατική και νεφρική*	Νεφροί

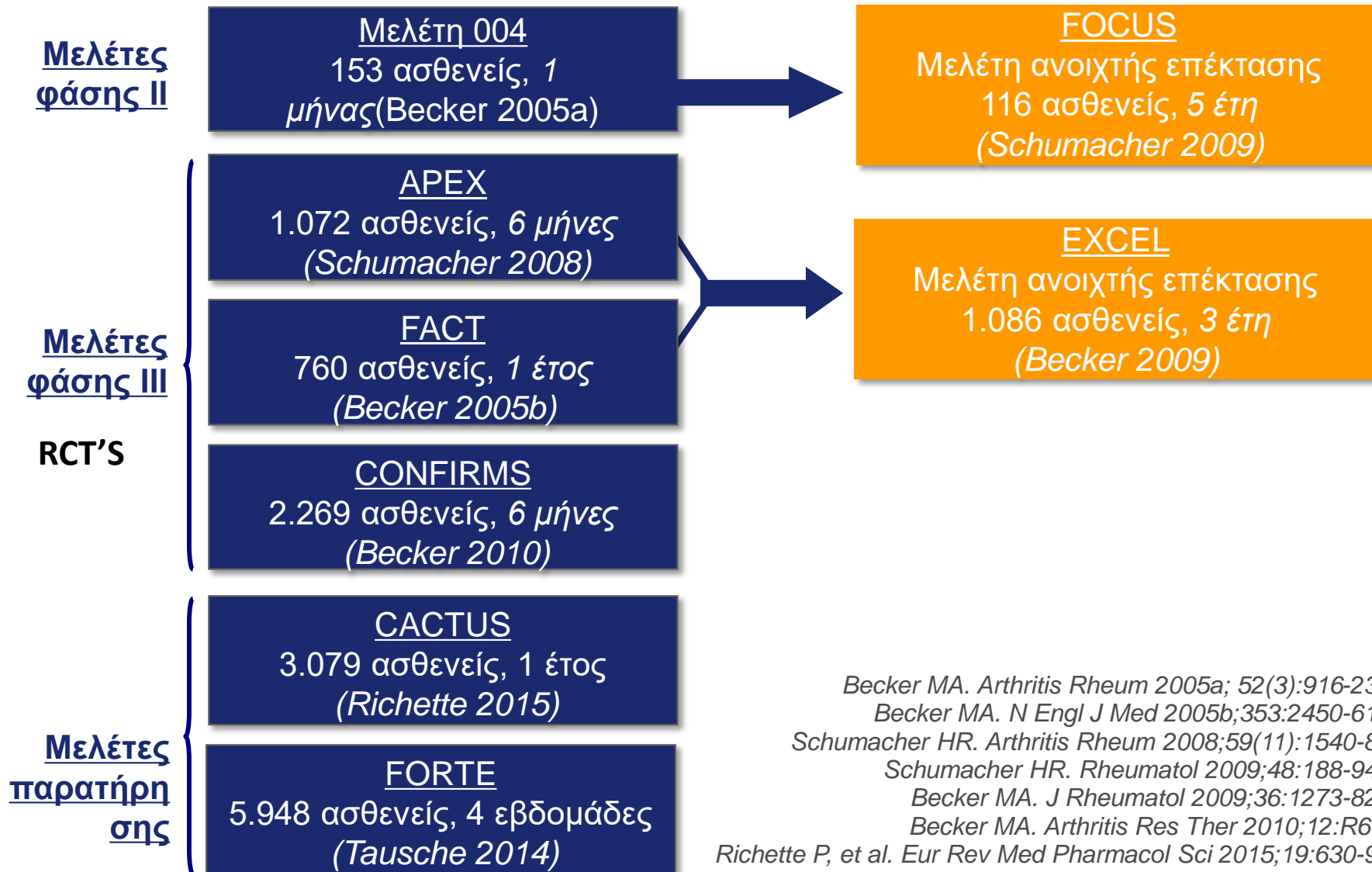


# Φεβουξοστάτη: καινοτόμος δράση

Σε αντίθεση με την αλλοπουρινόλη, η φεβουξοστάτη αναστέλλει αμφότερα τα ΧΟ και ΧDH ώστε να κατασταλλεί ο σχηματισμός αντιδρώντων ριζών οξυγόνου και η φλεγμονή που προάγεται από το οξειδωτικό στρες



# Επισκόπηση κλινικών μελετών



Becker MA. Arthritis Rheum 2005a; 52(3):916-23.

Becker MA. N Engl J Med 2005b;353:2450-61.

Schumacher HR. Arthritis Rheum 2008;59(11):1540-8.

Schumacher HR. Rheumatol 2009;48:188-94.

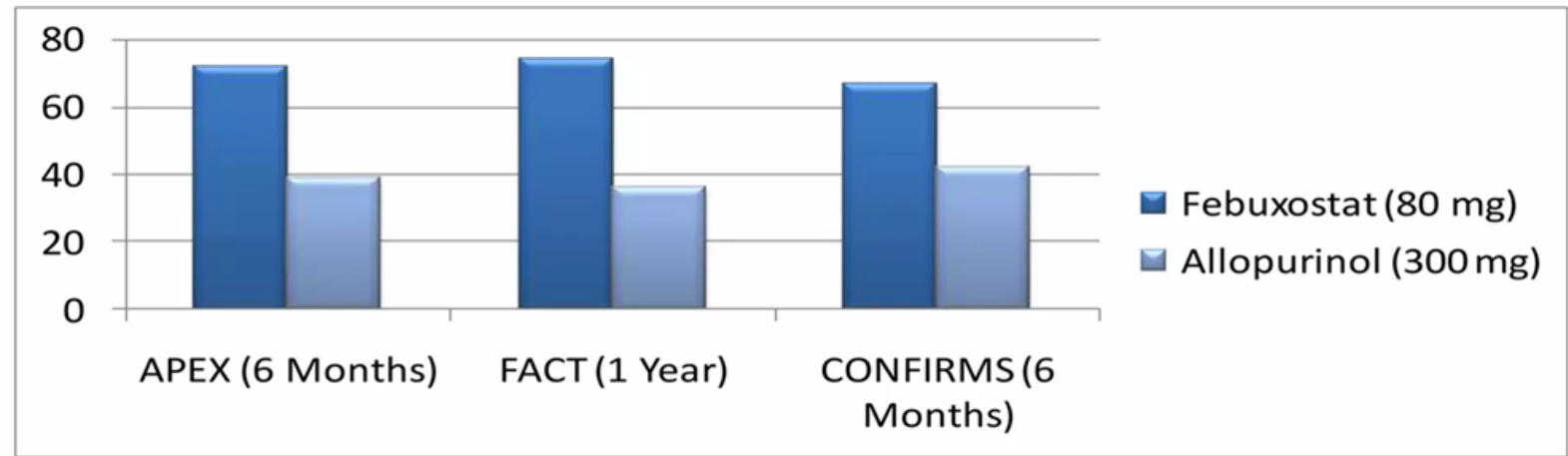
Becker MA. J Rheumatol 2009;36:1273-82.

Becker MA. Arthritis Res Ther 2010;12:R63

Richette P, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:630-9.

Tausche A-K, et al. Int J Rheumatol 2014;2014:123105.

Συγκριτικές μελέτες  
φάσης III ασφάλειας και  
αποτελεσματικότητας  
Φεβουξοστάτη vs  
Αλλοπουρινόλη σε  
αθενείς με  
συμπτωματική  
υπερουριχαιμία



**APEX study (6 months):**

- 72% of patients on Febuxostat (80 mg) reached a healthy uric acid level.
- 39% of patients on Allopurinol (300 mg) reached a healthy uric acid level.

**FACT study (1 year):**

- 74% of patients on Febuxostat (80 mg) reached a healthy uric acid level.
- 36% of patients on Allopurinol (300 mg) reached a healthy uric acid level.

**CONFIRMS study (6 months):**

- 67% of patients on Febuxostat (80 mg) reached a healthy uric acid level.
- 42% of patients on Allopurinol (300 mg) reached a healthy uric acid level.

# Η φεβουξοστάτη είναι καλά ανεκτή στην καθ' ημέρα κλινική πράξη (Μελέτη FORTE)

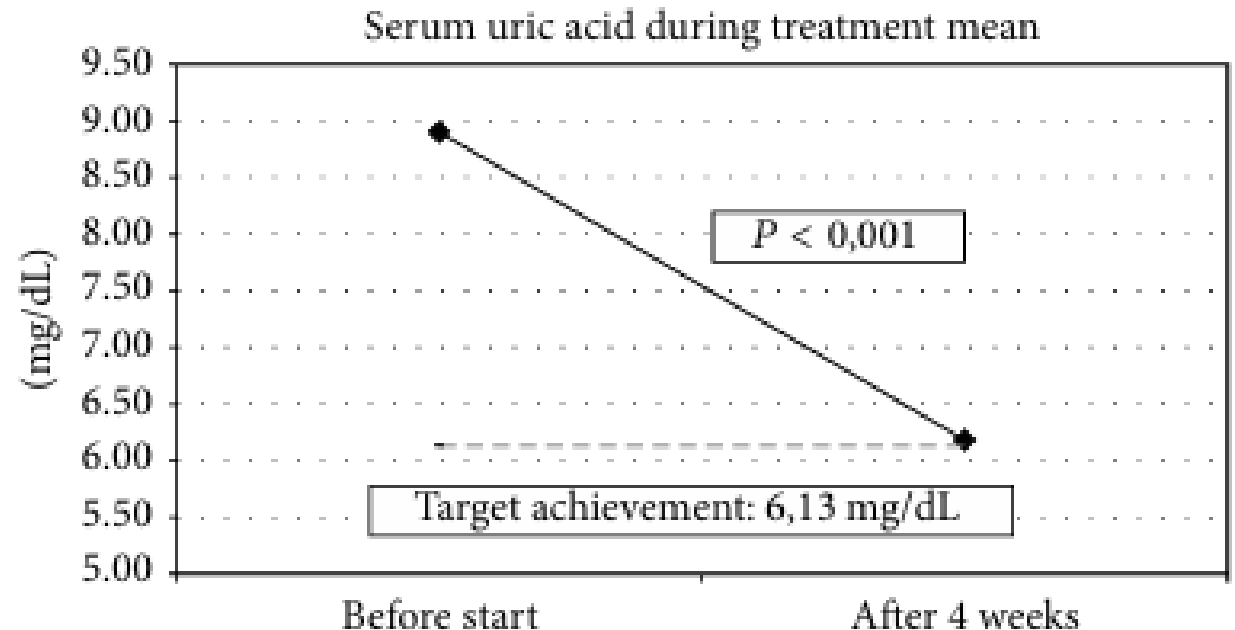
## Clinical Study

### Urate Lowering Therapy with Febuxostat in Daily Practice—A Multicentre, Open-Label, Prospective Observational Study

Anne-Kathrin Tausche,<sup>1</sup> Monika Reuss-Borst,<sup>2</sup> and Ute Koch<sup>3</sup>

- Η μελέτη FORTE αξιολόγησε τη θεραπεία με φεβουξοστάτη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ήταν μια πολυκεντρική (1672 κέντρα) προοπτική ανοιχτού τύπου μελέτη παρατήρησης κατά την οποία αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Φεβουξοστάτης σε 5.592 ασθενείς κατά την έναρξη και την 4η εβδομάδα θεραπείας.
- Συνολικά, τα δεδομένα της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι η φεβουξοστάτη είναι καλά ανεκτή στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, κάτι το οποίο συνάδει με τα αποτελέσματα των πιλοτικών μελετών.

Τα μέσα επίπεδα sUA μειώθηκαν σημαντικά στην τιμή-στόχο με τη φεβουξοστάτη σε διάστημα 4 εβδομάδων ( $p < 0.001$ ) σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα



# Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial



Isla S Mackenzie, Ian Ford, George Nuki, Jesper Hallas, Christopher J Hawkey, John Webster, Stuart H Ralston, Matthew Walters, Michele Robertson, Raffaele De Caterina, Evelyn Findlay, Fernando Perez-Ruiz, John J V McMurray, Thomas M MacDonald, on behalf of the FAST Study Group\*

**AIM** to demonstrate the non-inferiority of Febuxostat in reaching the Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) cardiovascular endpoint as a composite of:

hospitalisation for non-fatal MI/biomarker positive acute coronary syndrome (ACS)	non-fatal stroke
	cardiovascular death



**Eligible patients** were 60 years or older, already receiving Allopurinol, and had at least one additional cardiovascular risk factor

**+ Allopurinol + cardiovascular risk factor**



### Trial countries

Scotland  
England  
Sweden  
Denmark



Η μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκρινόμενη με τη θεραπεία με Αλλοπουρινόλη

**6128 ασθενείς**  
Μέση ηλικία 71 έτη  
Διάμεση τιμή Χρόνου παρακολούθησης **1467** ημέρες

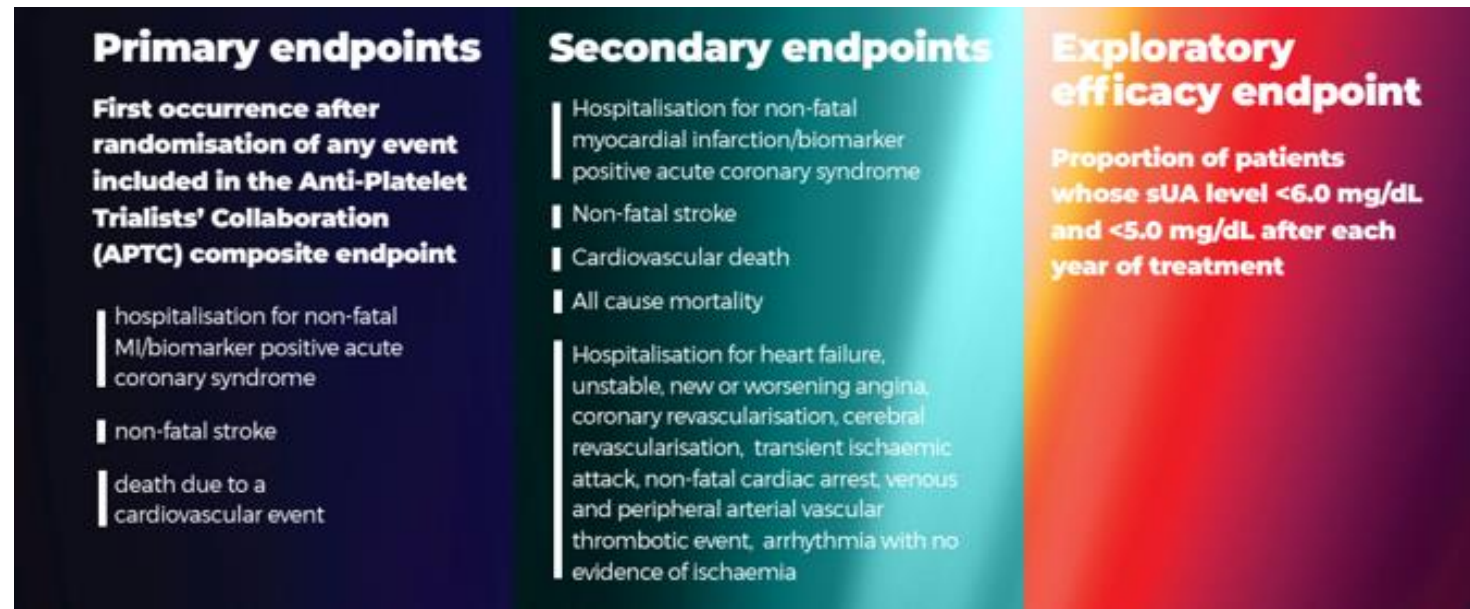
### ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

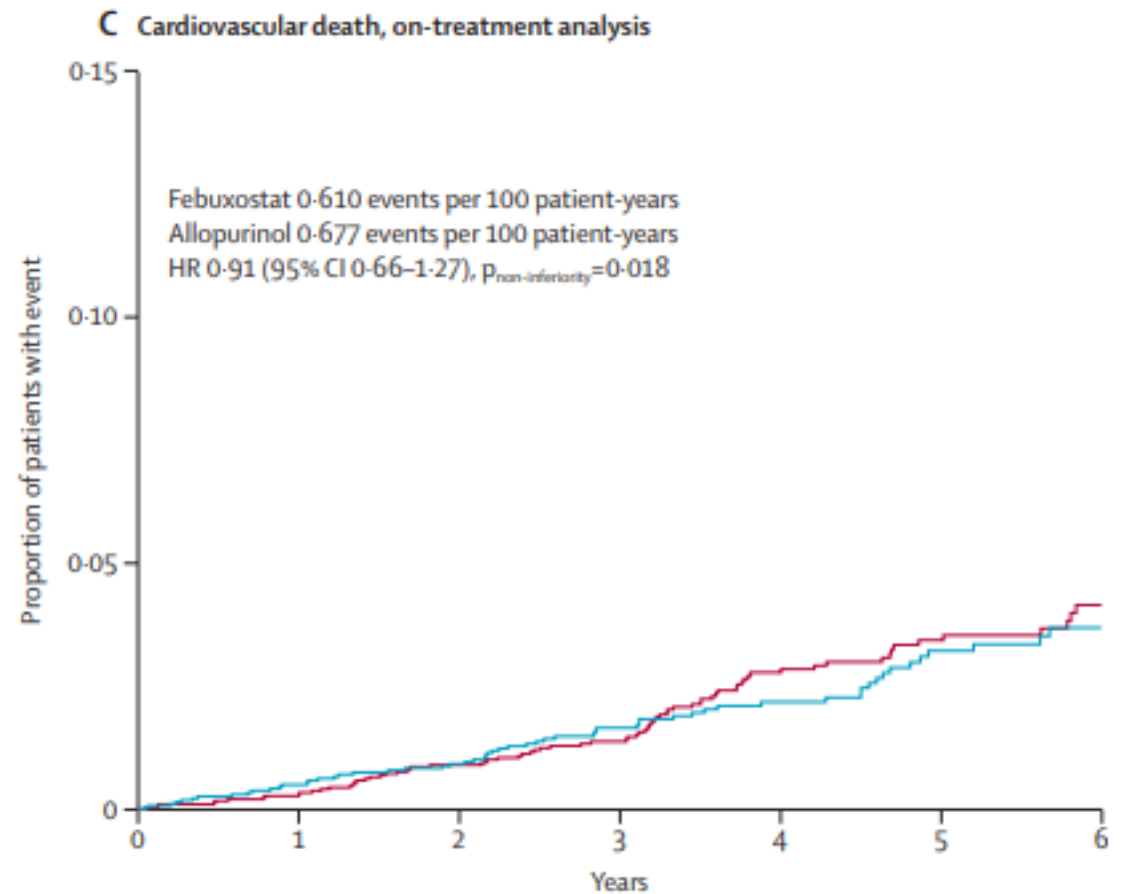
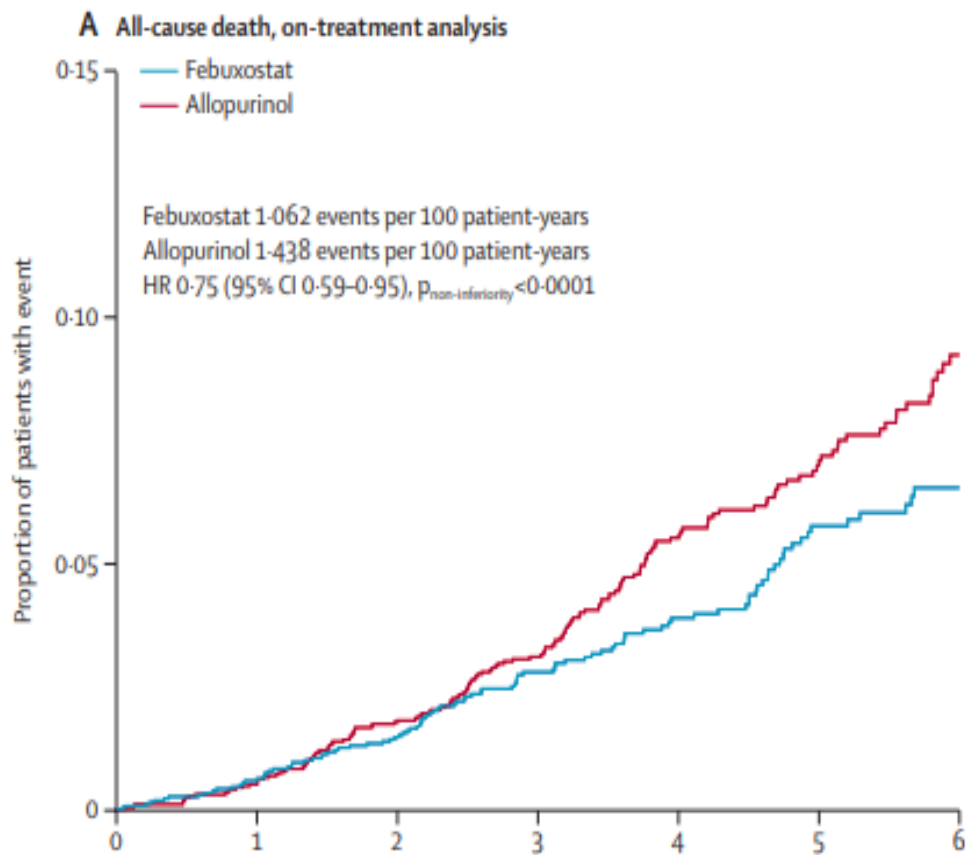
- Νοσηλεία για ΟΕΜ/ επιβεβαιωμένο στεφανιαίο επεισόδιο
- Μη θανατηφόρο Εγκεφαλικό
- Θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάτα



All patients had an annual follow-up visit during which serum urate, urea, creatinine, and electrolyte concentrations were measured and liver function tests were done. In addition, all patients had follow-up contacts every 2 months with the study team.

**Median follow-up time was 1467 days and median on-treatment follow-up period was 1324 days.**





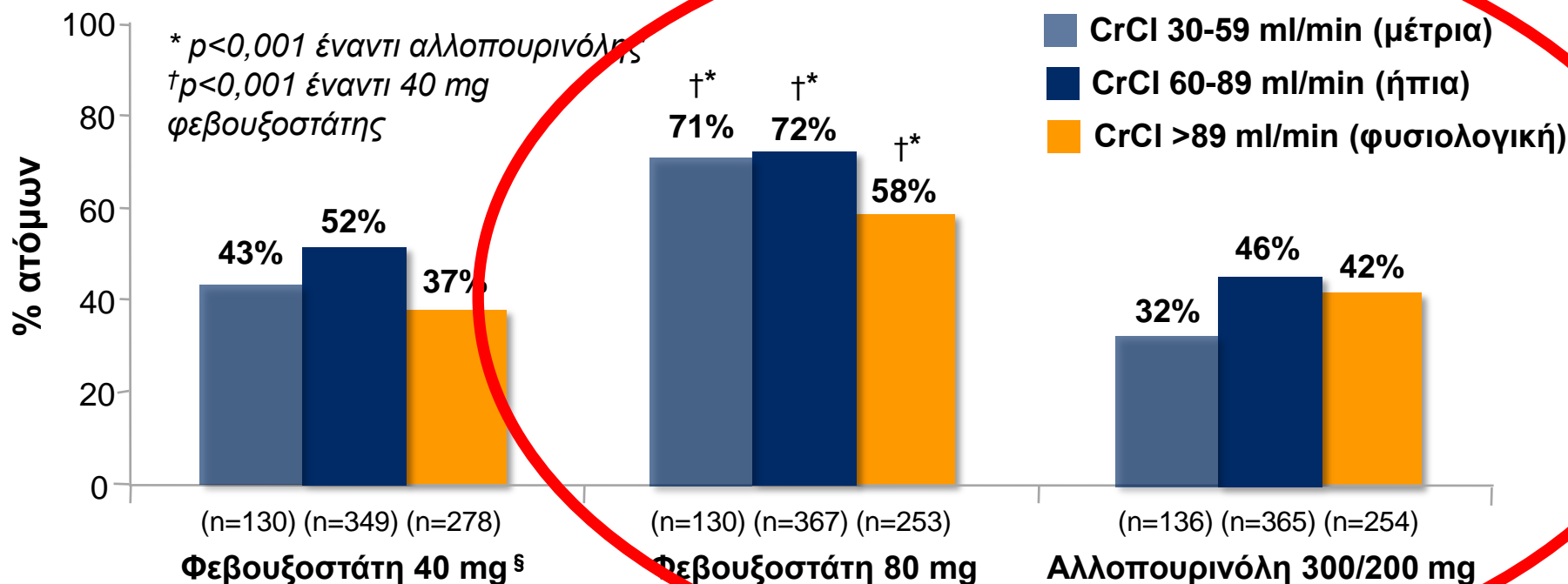
- 1** Febuxostat was non-inferior to Allopurinol with regard to the occurrence of major cardiovascular outcomes, including the primary outcome of hospitalisation for non-fatal myocardial infarction or biomarker-positive acute coronary syndrome, non-fatal stroke, or death due to a cardiovascular event in both the primary on-treatment and intention-to-treat analyses
- 2** No signal of increased death, with lower incidences of all cause death and cardiovascular death reported in the Febuxostat group than in the Allopurinol group
- 3** No increased risk of adverse cardiovascular events was found in the FAST subgroup of patients with previous myocardial infarction, stroke, or acute coronary syndrome

Η θεραπεία σε ασθενείς με προϋπάρχουσες μείζονες καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ασταθής στηθάγχη) θα πρέπει να ασκείται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

# Ειδικοί πληθυσμοί: άτομα με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς ουρική αρθρίτιδα

## Μελέτη CONFIRMS:

Ποσοστό των ατόμων με ουρική αρθρίτιδα και sUA <6,0 mg/dl στην τελική επίσκεψη, το οποίο αναλύεται ανά νεφρική λειτουργία: μέτρια έναντι ήπιας έναντι φυσιολογικής



<sup>§</sup> Τα 40 mg φεβουξοστάτης δεν κυκλοφορούν στην Ευρώπη.

Πληθυσμός ITT: άτομα με ουρική αρθρίτιδα και επίπεδο ουρικού στον ορό  $\geq 8,0$  mg/dl την ημέρα -4.



# Ικανότητα μείωσης του ουρικού οξέος σε ασθενείς ασυμπτωματικούς και προχωρημένη ΧΝΝ

Clinical and Experimental Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s10157-018-1652-5>

ORIGINAL ARTICLE



## The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5

Xuemei Liu<sup>1</sup> · Huifang Wang<sup>1</sup> · Ruixia Ma<sup>1</sup> · Leping Shao<sup>1</sup> · Wei Zhang<sup>1</sup> · Wei Jiang<sup>1</sup> · Congjuan Luo<sup>1</sup> · Tingting Zhai<sup>1</sup> · Yan Xu<sup>1</sup>

### Prospective cohort single center

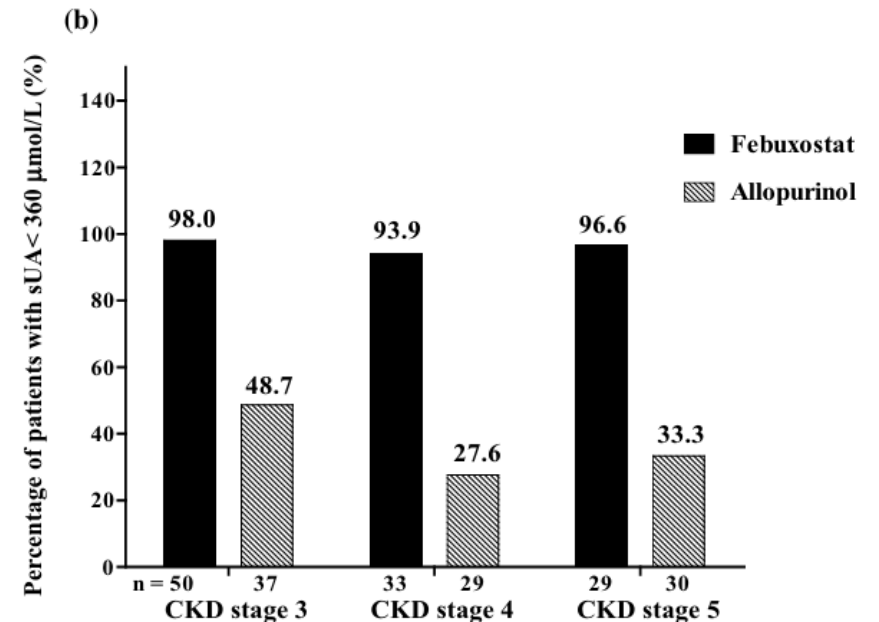
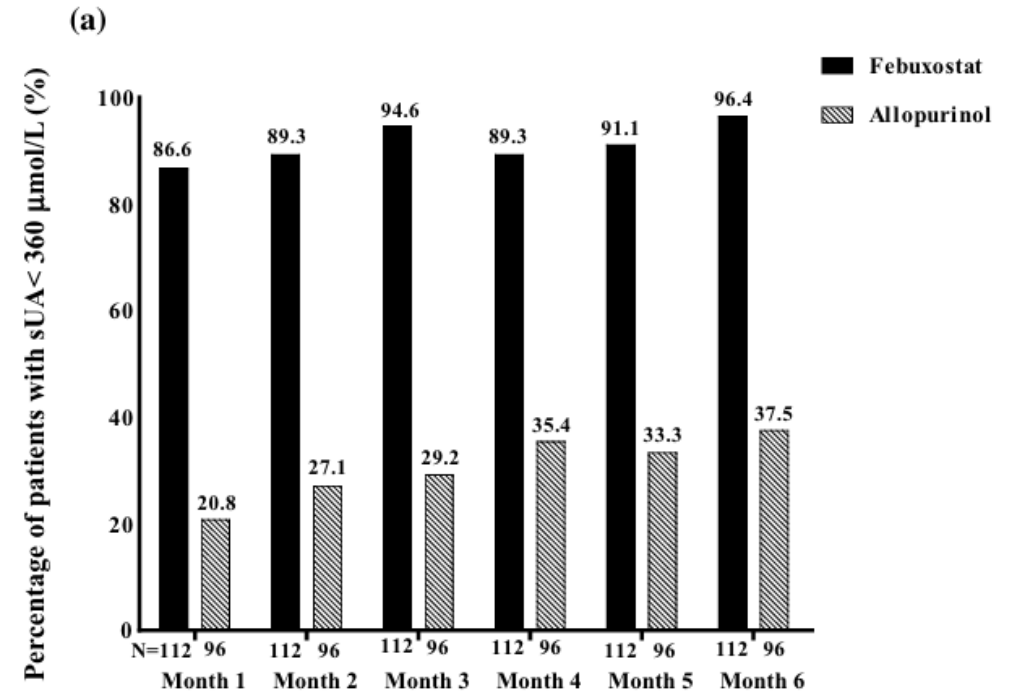
CKD stage 3-5

Non dialysis

FEBUXOSTAT: 122

ALLOPOURINOL: 96

Duration: 6 months

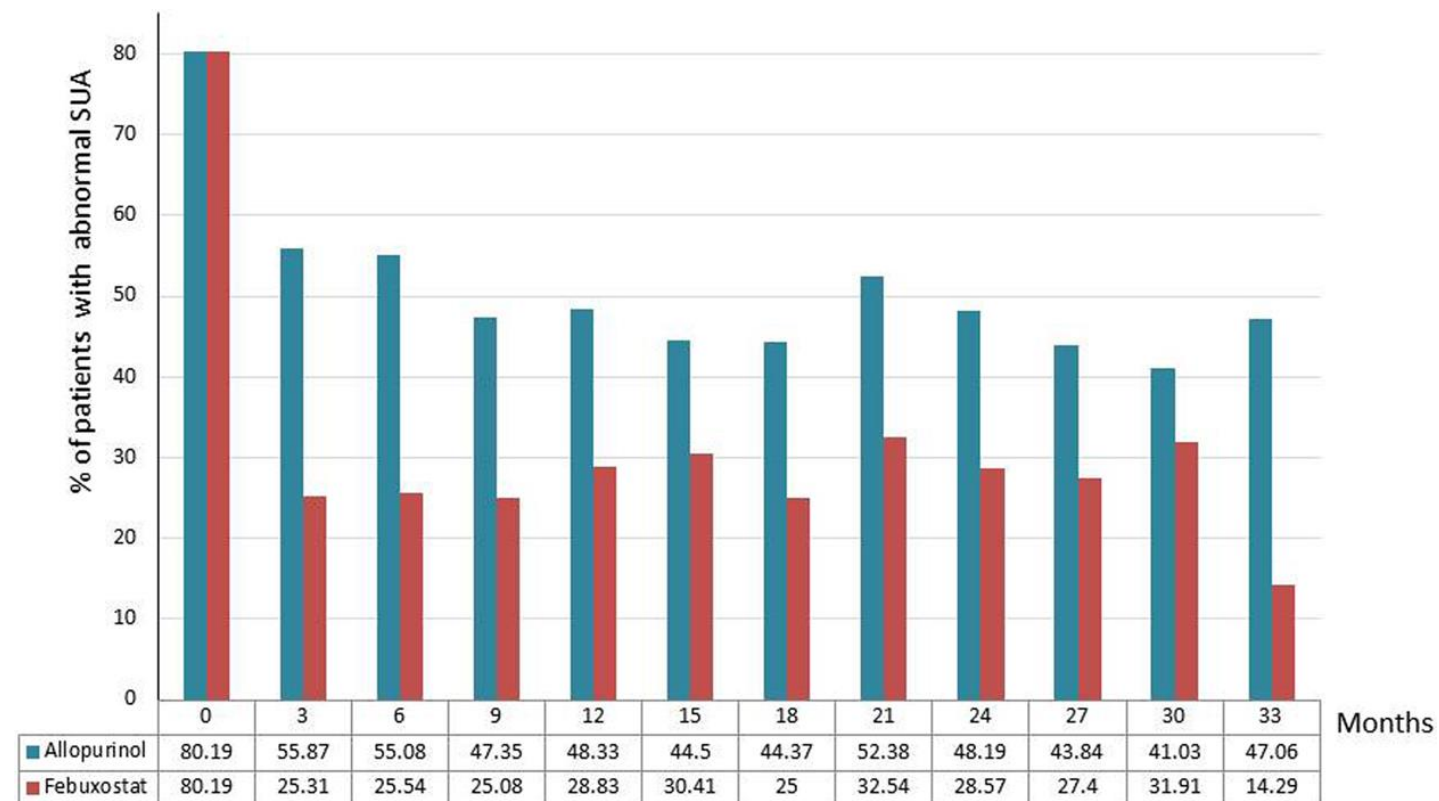
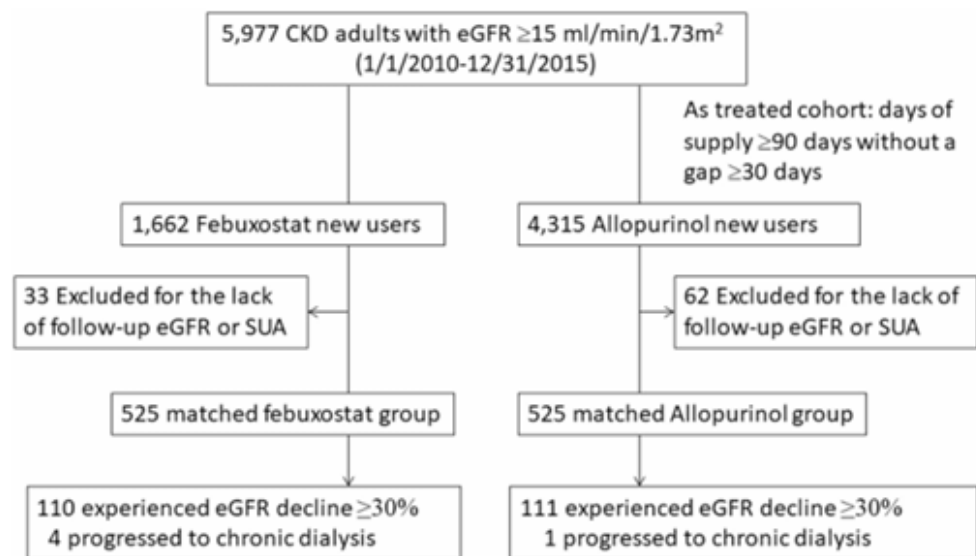


# ΧΝΝ: Σύγκριση αποτελεσματικότητας Φεβουξοστάτη vs Αλλοπουρινόλη

OPEN **Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease**

Yueh-Lung Peng<sup>1,2</sup>, You-Lin Tain<sup>3</sup>, Chien-Te Lee<sup>4</sup>, Yi-Hsn Yang<sup>1</sup>, Yaw-Bin Huang<sup>1</sup>, Yen-Hsia Wen<sup>1</sup> & Chien-Ning Hsu<sup>1,5</sup>✉

Febuxostat was associated with greater reduction in SUA level than allopurinol in patients with CKD



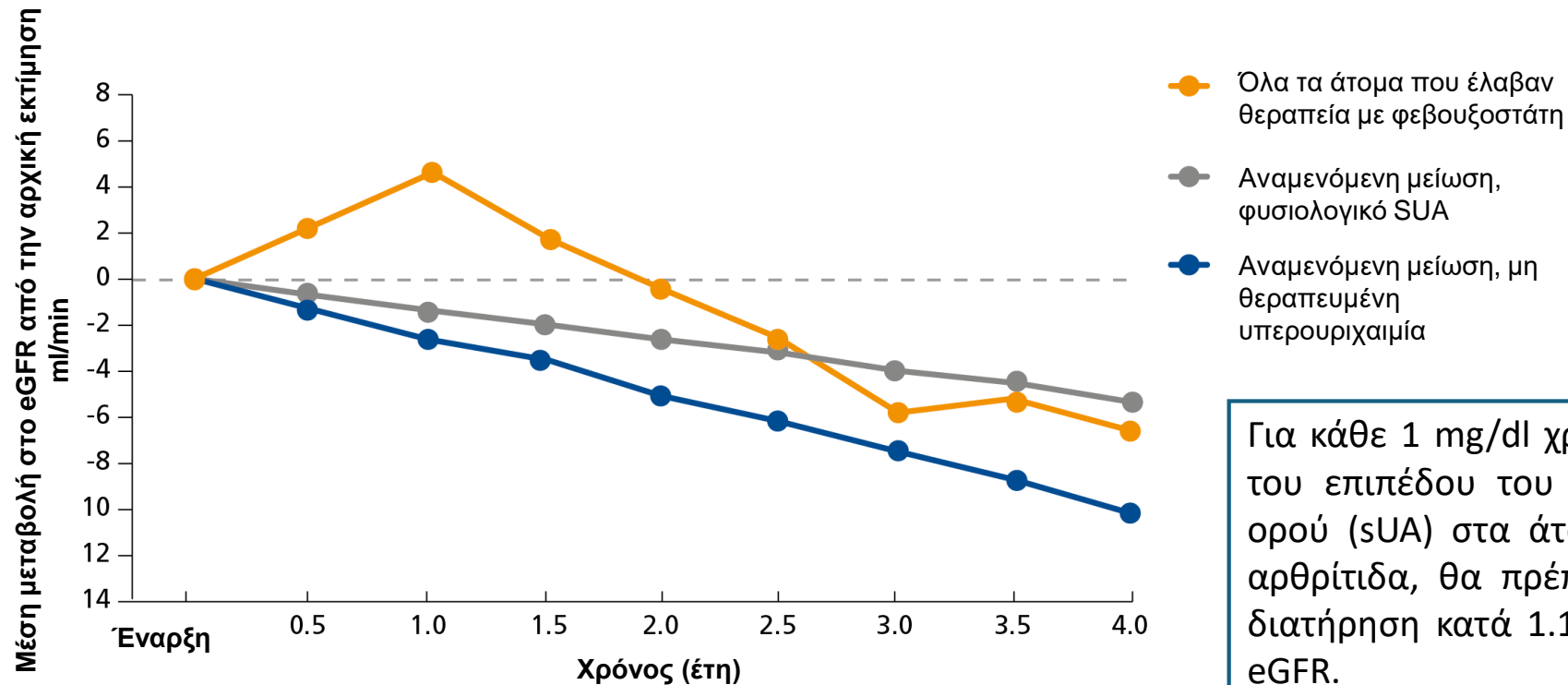
Αναδρομική Μελέτη

# Υπερουριχαιμία και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου: ο ρόλος της φεβουξοστάτης.

Φεβουξοστάτη vs Αλλοπουρινόλη



# Μεταβολή eGFR σε σχέση με φυσιολογικό ουρικό οξύ και υπερουριχαιμία: υπό φεβουξοστάτη vs μη θεραπευμένη



Στη post-hoc ανάλυση των δεδομένων από τις μελέτες FACT και APEX, η παρατεταμένη θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού με τη φεβουξοστάτη φάνηκε να εμποδίζει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

## EFFICACY AND SAFETY OF ORAL FEBUXOSTAT IN SUBJECTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD): ONE-YEAR RESULTS

Vassilis Filiopoulos<sup>1</sup>, Nikolaos Manolios<sup>1</sup>, Dimitrios Hadjiyannakos<sup>1</sup>, Dimitrios Arvanitis<sup>1</sup>, Konstantinos Panagiotopoulos<sup>2</sup>, Dimosthenis Vlassopoulos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrology and <sup>2</sup>Biochemistry Department, 'Amalia Fleming' General Hospital, Athens, Greece

**INTRODUCTION:** Hyperuricemia is currently considered an independent cardiovascular risk factor and an important mediator in renal disease development and progression. Febuxostat, a novel non-purine selective xanthine oxidase inhibitor, is more effective than allopurinol and equally safe in the management of chronic hyperuricemia. However, insufficient safety and efficacy data are available for Febuxostat administration to subjects with hyperuricemia and impaired renal function.

**AIM OF THE STUDY:** This study was designed to prospectively evaluate efficacy and safety of oral Febuxostat in hyperuricemic subjects with chronic kidney disease (CKD) stages 3-4.

### PATIENTS AND METHODS:

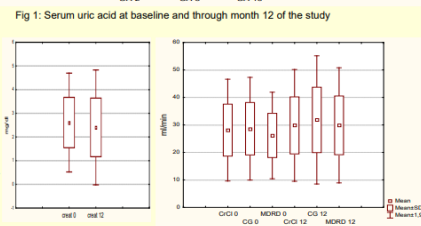
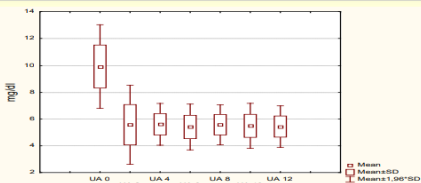
- Nineteen patients, male/female 12/7, age 70 (41-86) years with serum uric acid (sUA)  $\geq 8.0$  mg/dl and serum creatinine (sCr)  $\geq 2.0$  mg/dl received Febuxostat for one year.
- Nine out of 19 patients were previously on allopurinol and, due to intolerance, hypersensitivity or lack of efficacy, were switched to Febuxostat after a 15-day washout period.
- Patients with renal transplantation, active liver disease, alcohol abuse, concomitant treatment with azathioprine, mercaptopurine, theophylline or severe, life threatening medical condition were excluded.
- Febuxostat starting dose was 80 mg orally every other day with creatinine clearance estimated by Cockcroft-Gault formula (eCrCl C-G)  $\geq 30$  ml/min and 80 mg every third day with  $< 30$  ml/min. This dose was adjusted to achieve target sUA levels of  $< 6$  mg/dl.
- Hematology and biochemistry blood tests and creatinine clearance with 24-hr urine collection (24hr-CrCl) were performed and eCrCl C-G as well as eGFR MDRD<sub>4</sub> were calculated at baseline and monthly thereafter. Adverse events were recorded.

Table: Patients characteristics

Number of patients	19
Male/female	12/7
Age (median, range) years	70 (41-86)
Serum uric acid at baseline (mg/dl)	9.90 $\pm$ 1.59
Serum creatinine at baseline (mg/dl)	2.60 $\pm$ 1.06
24hr-CrCl at baseline (ml/min)	28.10 $\pm$ 9.45
eCrCl C-G at baseline (ml/min)	28.60 $\pm$ 9.54
eGFR at baseline (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	26.20 $\pm$ 8.04
Primary renal disease:	
Diabetic nephropathy	4
Chronic glomerulonephritis	2
Interstitial nephropathy-Nephrolithiasis	1
Scleroderma	1
Unknown nephropathy	11

### RESULTS:

- sUA was significantly reduced already by month 1 of the study (5.6 $\pm$ 1.5 vs. 9.9 $\pm$ 1.6 mg/dl at baseline, p<0.001). This significant difference remained throughout the study period with stable and within target sUA levels up to month 12 (5.4 $\pm$ 0.8 mg/dl, p<0.001). Target sUA at the end of the study was achieved in 16/19 (84.21%) patients.
- Renal function, assessed by sCr, 24hr-CrCl and eGFR C-G remained unchanged through month 12 vs. baseline (2.4 $\pm$ 1.2 vs. 2.6 $\pm$ 1.0 mg/dl, 29.80 $\pm$ 10.37 vs. 28.10 $\pm$ 9.45 ml/min and 31.80 $\pm$ 11.90 vs. 28.60 $\pm$ 9.54 ml/min, respectively), whereas eGFR MDRD<sub>4</sub> was found significantly higher by the end of follow-up period (29.84 $\pm$ 10.69 vs. 26.16 $\pm$ 8.04 ml/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline, p=0.03).
- No significant differences were observed for the rest of the studied parameters, including C-reactive protein (CRP), proteinuria and liver tests.
- Febuxostat weekly dose variation was similar throughout the study in all patients.
- No significant differences were observed in the Febuxostat sUA lowering effect or in renal function evolution during treatment between males and females, diabetics and non-diabetics as well as CKD 3 and 4 patients.
- Gastrointestinal adverse events in 2/19 patients were mild.



### CONCLUSIONS:

Febuxostat, administered over one-year period in significantly reduced dosage, appears to be effective and safe with minimal side effects in the management of chronic hyperuricemia for patients with moderate-to-severe CKD. Larger studies with longer follow-up might conclusively determine potential beneficial impact of treatment with Febuxostat on renal function.

# Φεβουξοστάτη και ΧΝΝ : μια Ελληνική μελέτη

- Η Φεβουξοστάτη, χορηγούμενη για πάνω από ένα χρόνο σε σημαντικά μειωμένη δόση, φαίνεται να είναι αποτελεσματική και ασφαλής με ελάχιστες παρενέργειες, στη διαχείριση της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με μέτρια προς βαριά ΧΝΝ. Μεγαλύτερες μελέτες και με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης μπορεί να καθορίσουν τις πιθανές ωφέλειες της θεραπείας με φεβουξοστάτη στη νεφρική λειτουργία.

# FEBUXOSTAT vs PLACEBO σε ασθενείς με ΧΝΝ

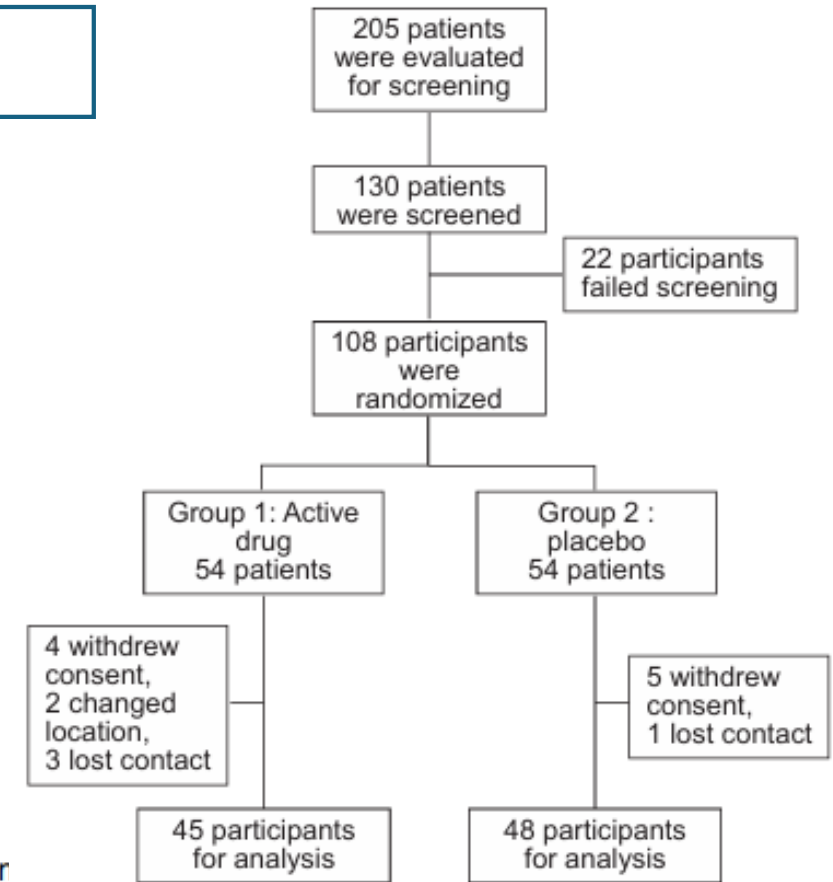
AJKD

Original Investigation

## Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Dipankar Sircar, MD, DM,<sup>1</sup> Soumya Chatterjee, MD,<sup>2</sup> Rajesh Waikhom, MD, DM,<sup>3</sup> Vishal Golay, MD, DM,<sup>1</sup> Arpita Raychaudhury, MD, DM,<sup>1</sup> Suparna Chatterjee, MD,<sup>2</sup> and Rajendra Pandey, MD, DM<sup>1</sup>

CKD stage 3-4  
Febuxostat 40mg/d



**Table 2.** Changes in eGFRs in the Febuxostat and Placebo Groups Over 6 Months

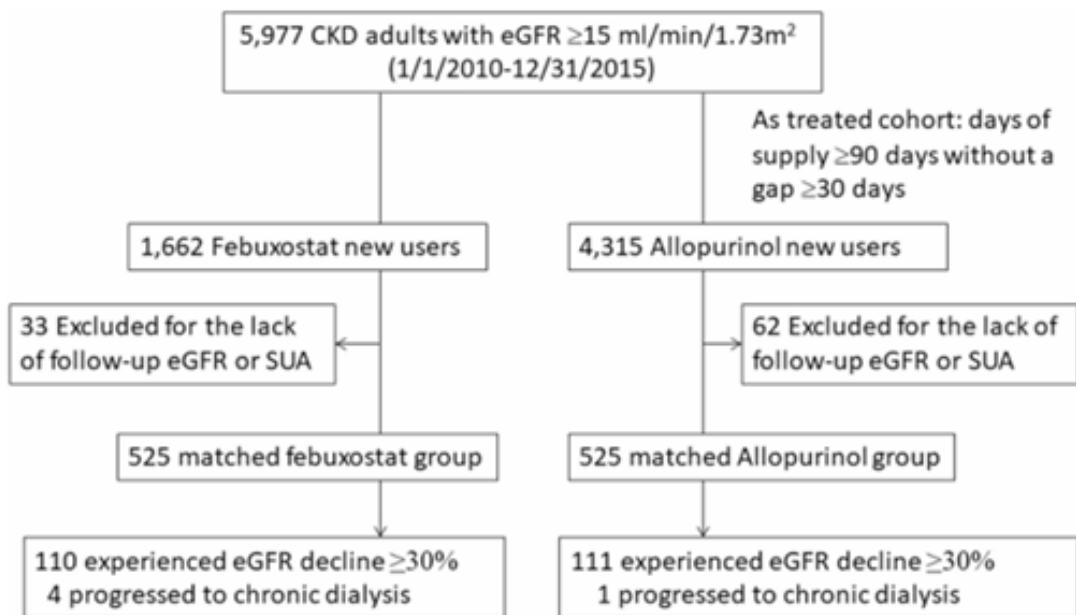
eGFR	Febuxostat Group	Placebo Group	Difference (95% CI of difference)	Between-Group <i>P</i>
Baseline	31.5 ± 13.6	32.6 ± 11.6	-1.1 (-6.4 to 4.1)	0.7
Month 3	33.7 ± 16.6	30.0 ± 9.4	3.7 (-1.9 to 9.2)	0.2
Month 6	34.7 ± 18.1	28.2 ± 11.5	6.5 (0.08 to 12.8)	0.05
<i>P</i> <sup>a</sup>	0.3	0.003		



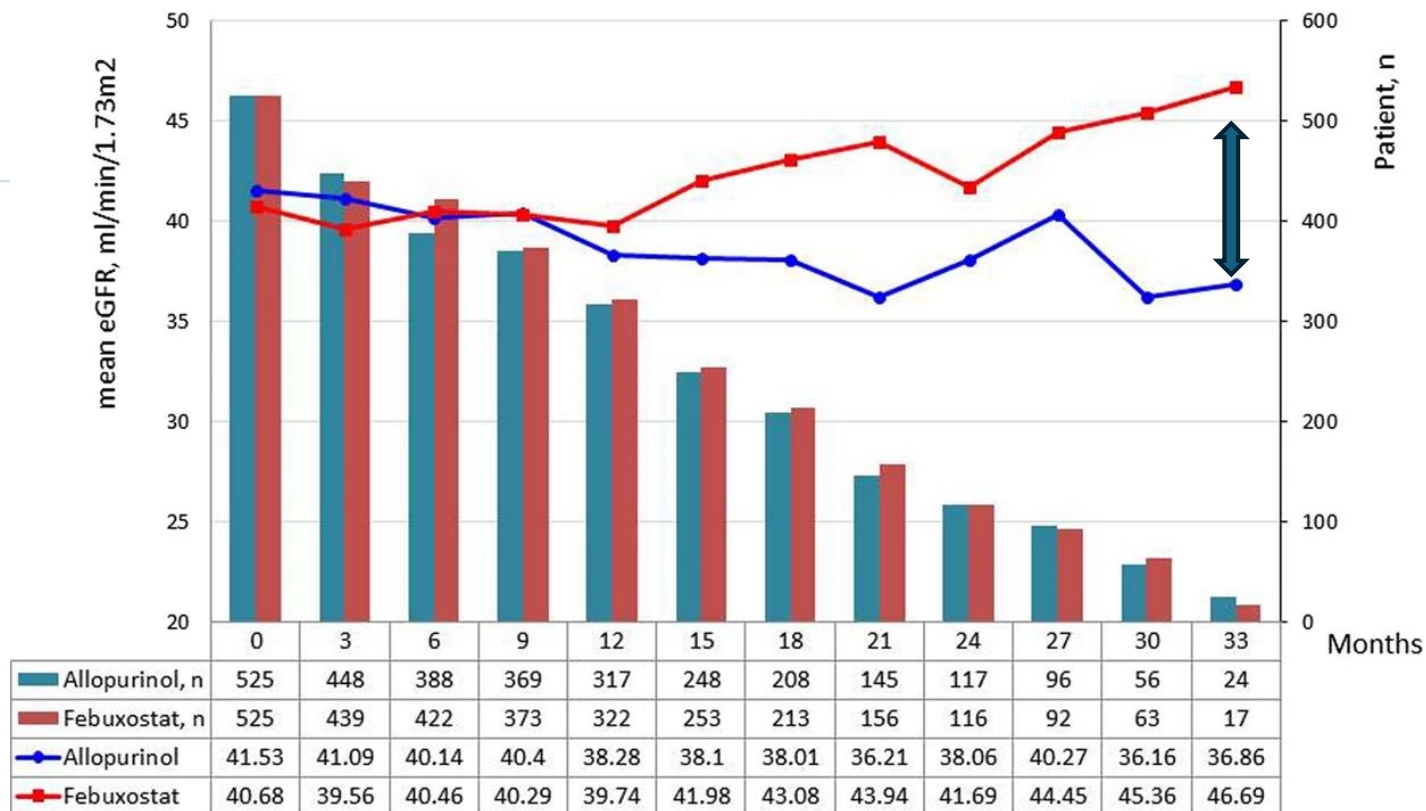
# FEBUXOSTAT VS ALLOPOURINOL

## OPEN Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease

Yueh-Lung Peng<sup>1,2</sup>, You-Lin Tain<sup>3</sup>, Chien-Te Lee<sup>4</sup>, Yi-Hsn Yang<sup>1</sup>, Yaw-Bin Huang<sup>1</sup>, Yen-Hsia Wen<sup>1</sup> & Chien-Ning Hsu<sup>1,5</sup>✉



Febuxostat was associated with greater reduction in SUA level than allopurinol in patients with CKD. However, febuxostat and allopurinol showed no difference in renal function changes during study follow-up. These findings require further investigation with long-term follow up in CKD patients with hyperuricemia



Αναδρομική Μελέτη

[www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)

**SCIENTIFIC REPORTS**  
nature research

# Φεβουξοστάτη vs Αλλοπουρινόλη : αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με ΧΝΝ

Clinical and Experimental Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s10157-018-1652-5>

ORIGINAL ARTICLE



The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5

Xuemei Liu<sup>1</sup> · Huifang Wang<sup>1</sup> · Ruixia Ma<sup>1</sup> · Leping Shao<sup>1</sup> · Wei Zhang<sup>1</sup> · Wei Jiang<sup>1</sup> · Congjuan Luo<sup>1</sup> · Tingting Zhai<sup>1</sup> · Yan Xu<sup>1</sup>

## Prospective cohort single center

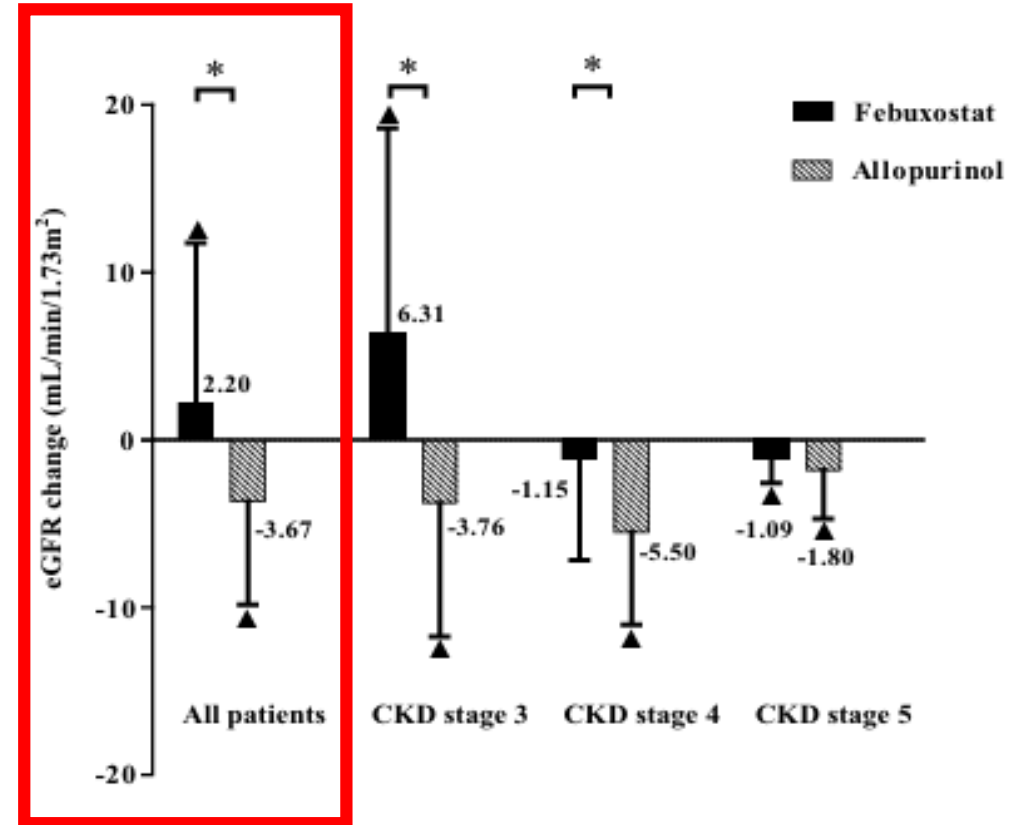
CKD stage 3-5

Non dialysis

FEBUXOSTAT: 122

ALLOPOURINOL: 96

Duration: 6 months



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min,).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία



# Μετα-ανάλυση: Φεβουξοστάτη και εξέλιξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine®

OPEN

## Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials

A PRISMA-compliant article

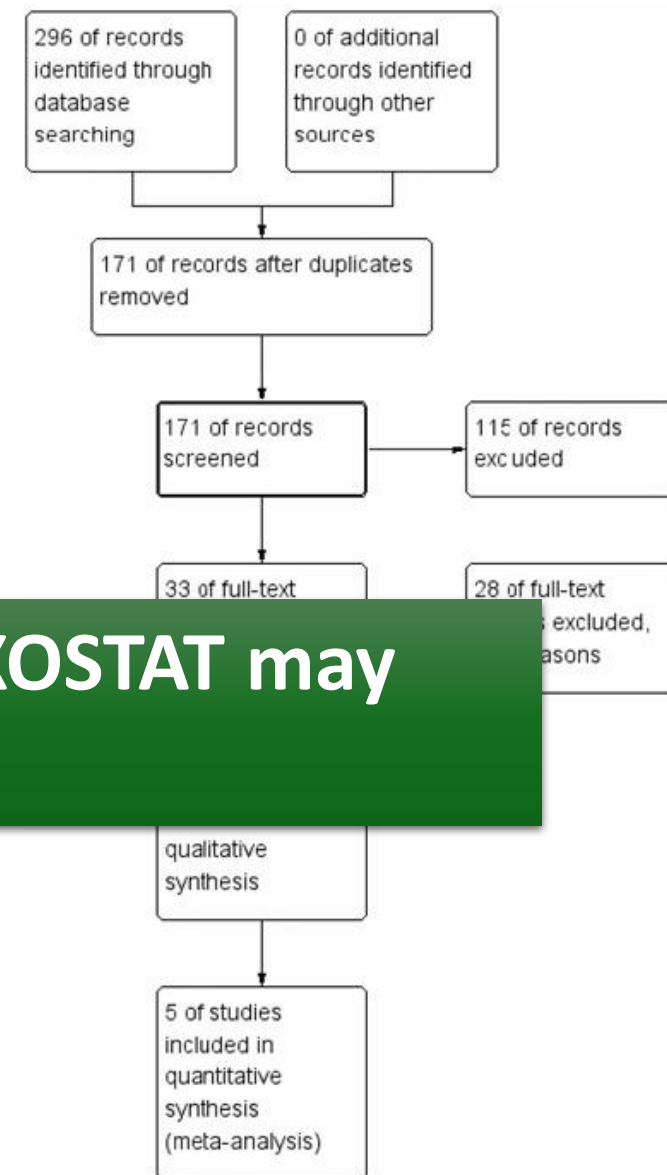
Xiang Xia Zeng, MS<sup>a</sup>, Yunliang Tang, MS<sup>b</sup>, Kaixiang Hu, MS<sup>a</sup>, Xi Zhou, MS<sup>a</sup>, Jiao Wang, MS<sup>a</sup>, Lingyan Zhu, MD<sup>a</sup>, Jianying Liu, MD<sup>a</sup>, Jixiong Xu, MD, PhD<sup>a,\*</sup>

Ab  
Ba  
ran

Me  
lite

intervals (CIs). We conducted subgroup analysis, sensitivity analysis, and analyzed publication bias, to comprehensively estimate the renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with CKD.

**Results:** Among 296 retrieved studies, 5 relevant RCTs were included in the meta-analysis. The result showed that serum estimated glomerular filtration rate (eGFR) was improved after febuxostat treatment in hyperuricemic patients with CKD, with an SMD (95% CI) of 0.24 [-0.17 to 0.43] and  $P = .67$  (fixed-effects model). No heterogeneity was observed across studies ( $I^2 = 0\%$  and  $P = .67$ ). Subgroup analysis suggested that treatment-related reductions in serum eGFR levels were not related to drug doses, intervention times, or region.



The present meta-analysis suggests that FEBUXOSTAT may slow the progression of mild to moderate CKD

# Μετα-ανάλυση: Φεβουξοστάτη και Χρόνια Νεφρική Νόσος vs Αλλοπουρινόλη

Clinical Rheumatology  
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05079-3>

REVIEW ARTICLE

## Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review

Anna M. Hu<sup>1</sup> · Jamie N. Brown<sup>1</sup>

### Conclusion

Febuxostat may be more renoprotective than allopurinol in patients with both hyperuricemia and CKD based on evidence from small long-term retrospective studies with serious risk of bias. More methodologically rigorous studies are needed to determine the clinical applicability of these results.

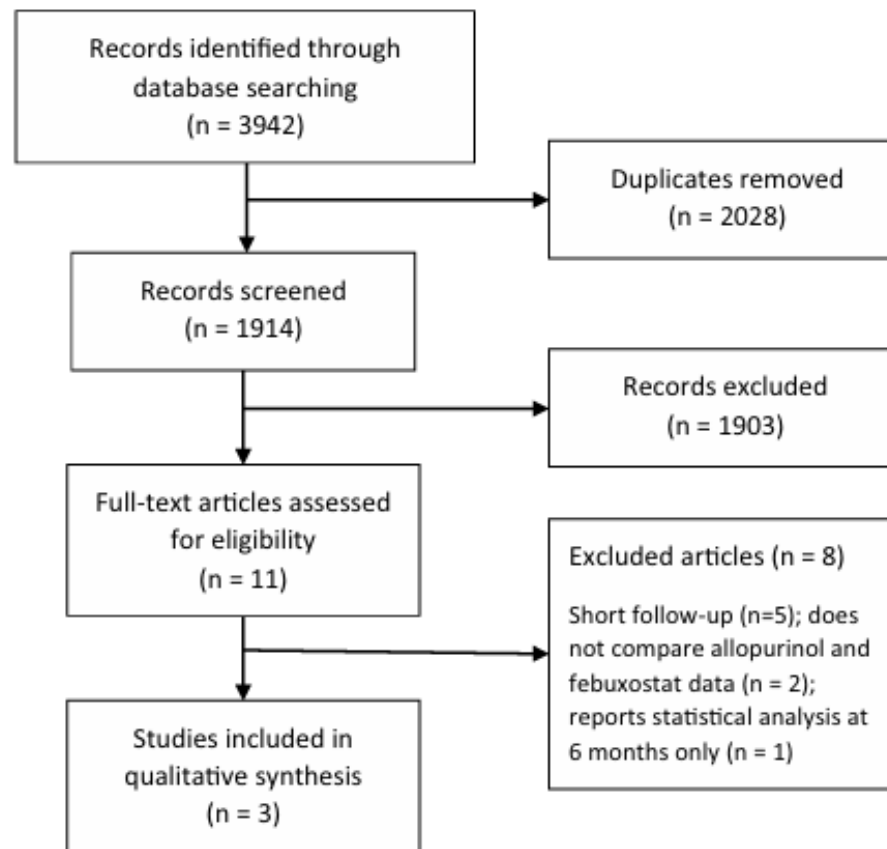


Identification

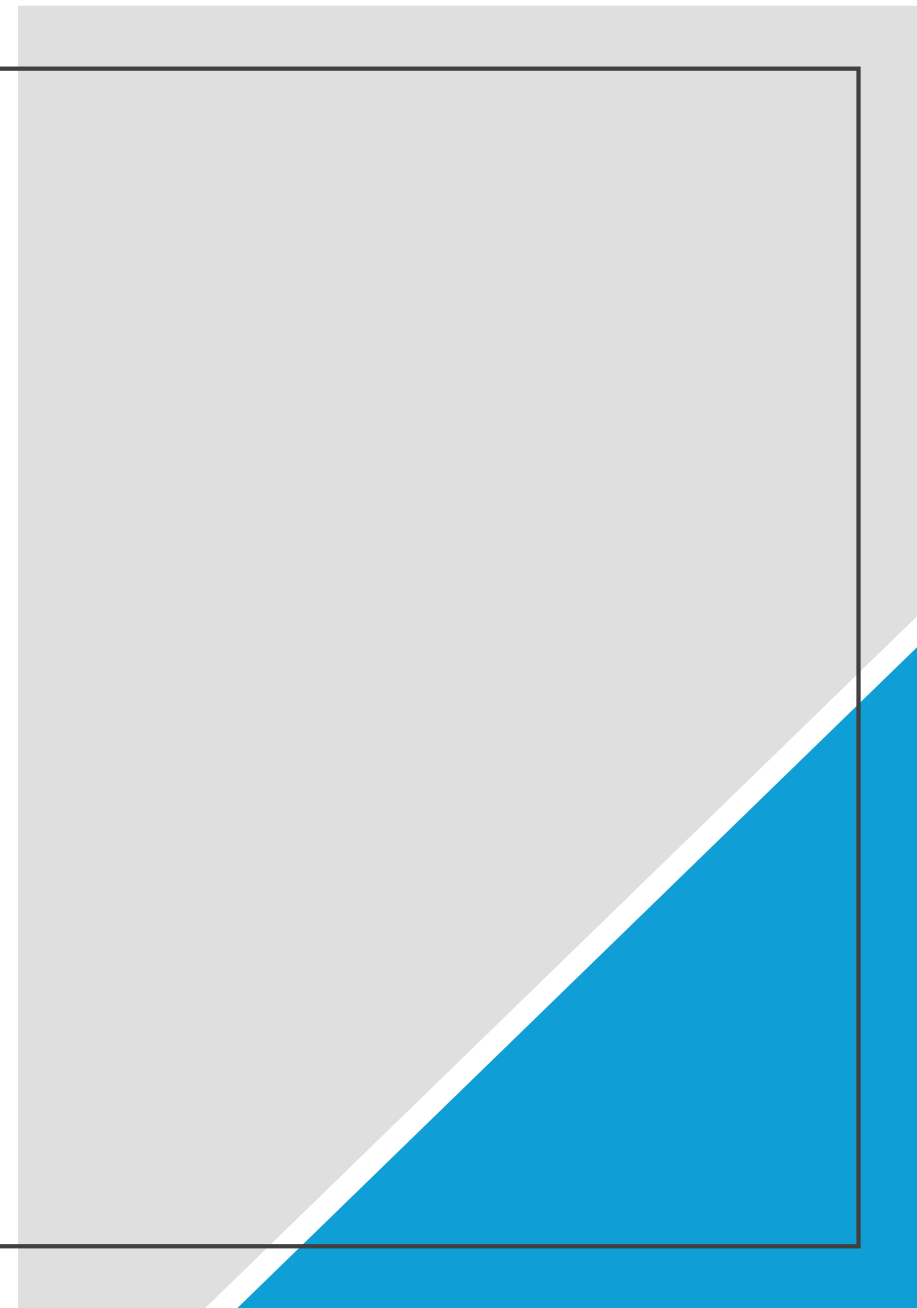
Screening

Eligibility

Included



Φεβουξοστάτη  
και  
κατευθυντήριες  
οδηγίες

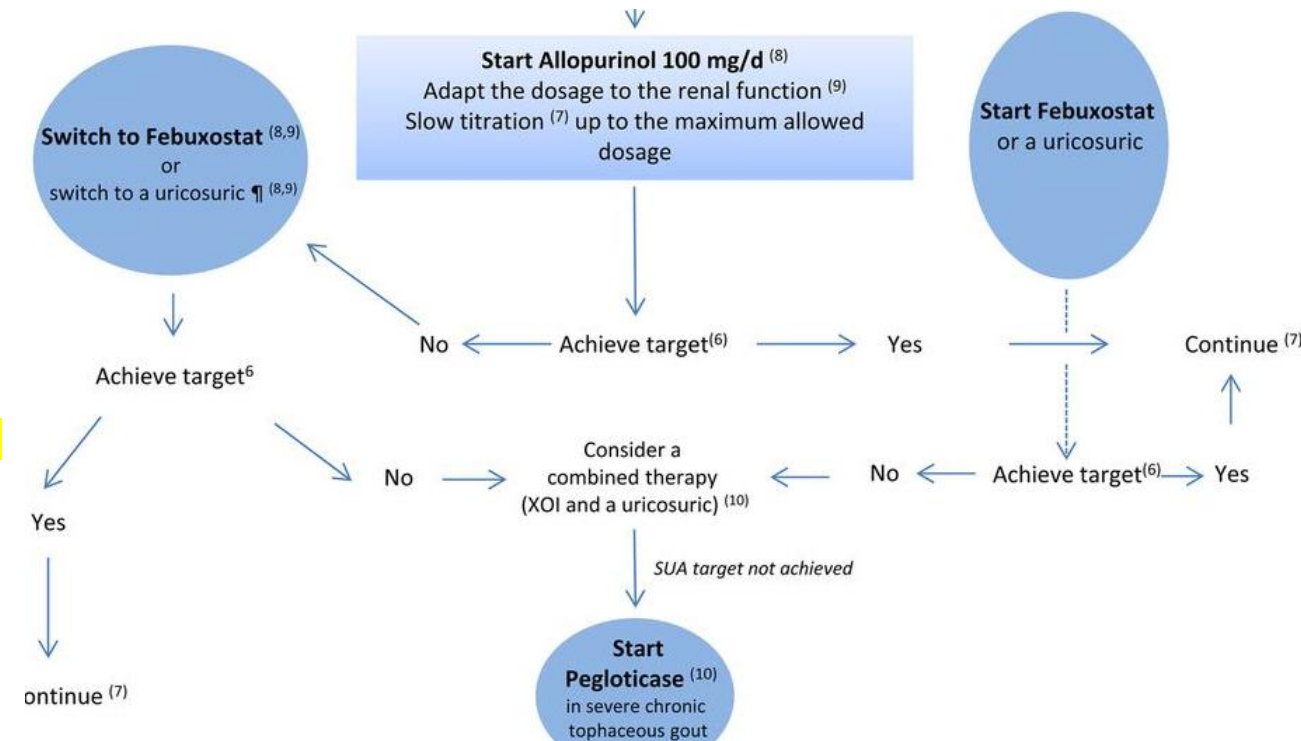


## 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

- 8 In patients with normal kidney function, allopurinol is recommended for first-line ULT, starting at a low dose (100 mg/day) and increasing by 100 mg increments every 2–4 weeks if required, to reach the uricaemia target. If the SUA target cannot be reached by an appropriate dose of allopurinol, allopurinol should be switched to febuxostat or a uricosuric or combined with a uricosuric. Febuxostat or a uricosuric are also indicated if allopurinol cannot be tolerated.
- 9 In patients with renal impairment, the allopurinol maximum dosage should be adjusted to creatinine clearance. If the SUA target cannot be achieved at this dose, the patient should be switched to febuxostat or given benzbromarone with or without allopurinol, except in patients with estimated glomerular filtration rate <30 mL/min.

□ “EULAR recommends allopurinol first and then febuxostat with failure to achieve the predetermined SUA target. As indicated previously, this recommendation was not supported by efficacy data, but rather took into account the cost and effectiveness of both drugs at their optimal dosage as well as regulatory rules endorsed in several European countries”

□ “Febuxostat has been found more effective in patients with CKD than allopurinol given at doses adjusted to creatinine clearance and therefore can be used in these patients”



# Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease: Strategies for Management



#NephJC

## When to treat?



CKD and symptomatic hyperuricemia should be offered uric acid–lowering intervention.



Consider initiating uric acid lowering therapy for people with CKD after their first episode of gout.



## How to treat?



Prescribe xanthine oxidase inhibitors in preference to uricosuric agents.

**Acute gout:** Low-dose colchicine or intra-articular/oral glucocorticoids are preferable to NSAIDs.



**Avoid:** alcohol, meats, and high-fructose corn syrup intake.

**Recommended:** low-fat dairy, and high-fibre and plant-based diets.



## When not to treat?



Do not use uric acid lowering agents in people with CKD and asymptomatic hyperuricemia to delay CKD progression.



## Ελληνικές Συστάσεις

**B.1** Θεραπεία 2<sup>ου</sup> βήματος είναι η χορήγηση **φεμπουξοστάτης**. Παρότι έχει ένδειξη θεραπείας πρώτης γραμμής, η **ισορροπία - κόστους οφέλους επιβάλλει τη χρήση της στις παρακάτω περιπτώσεις ασθενών με ένδειξη αντι-υπεουριχαιμικής θεραπείας:**

- ✓ Επί μη ανταπόκρισης στην αλλοπουρινόλη (σε συνήθεις δόσεις έως 300mg)
- ✓ Επί ανεπιθύμητης ενέργειας ή δυσανοχής στην αλλοπουρινόλη
- ✓ Επί αντένδειξης χρήσης της αλλοπουρινόλης ή συγχορήγησης μη συμβατών φαρμάκων (π.χ. α-ΜΕΑ)
- ✓ **Επί νεφρικής ανεπαρκείας** ή ηπατικής ανεπαρκείας (ήπιας ή μέτριας)



# Συμπεράσμα

- Η φεβουξοστάτη ενδείκνυται για τη 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).
- Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη.
- Η Φεβουξοστάτη είναι ισχυρό, αποτελεσματικό και καλά ανεκτό φάρμακο για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπερουριχαιμίας
- Η Φεβουξοστάτη είναι πολύ πιο δραστικό φάρμακο από την αλλοπουρινόλη ως προς την αντιμετώπιση της συμπτωματικής υπερουριχαιμίας.
- Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η Φεβουξοστάτη βοηθά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ, αλλά όχι ομοφωνία.
- Η Φεβουξοστάτη δεν χρήζει τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με διαπιστωμένη νεφρική ανεπάρκεια ( $GFR > 30$  ml/min), σε αντίθεση με την αλλοπουρινόλη
- Η θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μείζονα καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ασταθής στηθάγχη) θα πρέπει να ασκείται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο  
Συνέδριο

# ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

W W W . 2 5 P S N . G R



ΜΕΓΑΡΟ  
ΔΙΕΘΝΕΣ  
ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ  
ΚΕΝΤΡΟ



19-21 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

A Θ Η Ν Α



ΟΡΓΑΝΙΣΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ:  
C.T.M. International S.A.  
Ποσειδών 151, 151 23 Αθήνα  
Τηλ: 210 3344732 / Φακ: 210 3350440  
E-mail: info@ctm.gr