

“Υπερουριχαιμία: Μια μεταβολική διαταραχή με αναδυόμενες προεκτάσεις. Ουρική νόσος και νεότερα δεδομένα”

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΒΟΣΒΟΤΕΚΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

Υπεύθυνος Ρευματολογικού Τμήματος
EUROMEDICA – Γενική Κλινική, Θεσ /νίκης
Ακαδημαϊκός Υπότροφος
Α΄ Παθ. Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ
ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
(ΕΠΕΜΥ)

9^ο
Ετήσιο Επιστημονικό
Συμπόσιο **ΕΠΕΜΥ**

Συνέργειες των ιατρικών
ειδικοτήτων στις συστηματικές
παθήσεις που επηρεάζουν
το μυοσκελετικό σύστημα

2-5
Ιουνίου
2017

Rodos
Palace

Ρόδος

Τριήμερο Αγίου Πνεύματος

Σύγκρουση συμφερόντων “Conflict of interest”

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Roche, UCB, MSD, Pfizer, , Novartis, Abbvie

Διάρκεια:

25'

Σκοπός:

Κατανόηση της σημαντικότητας της ουρικής νόσου καθώς και της σημασίας της μεταβολικής διαταραχής που ευθύνεται

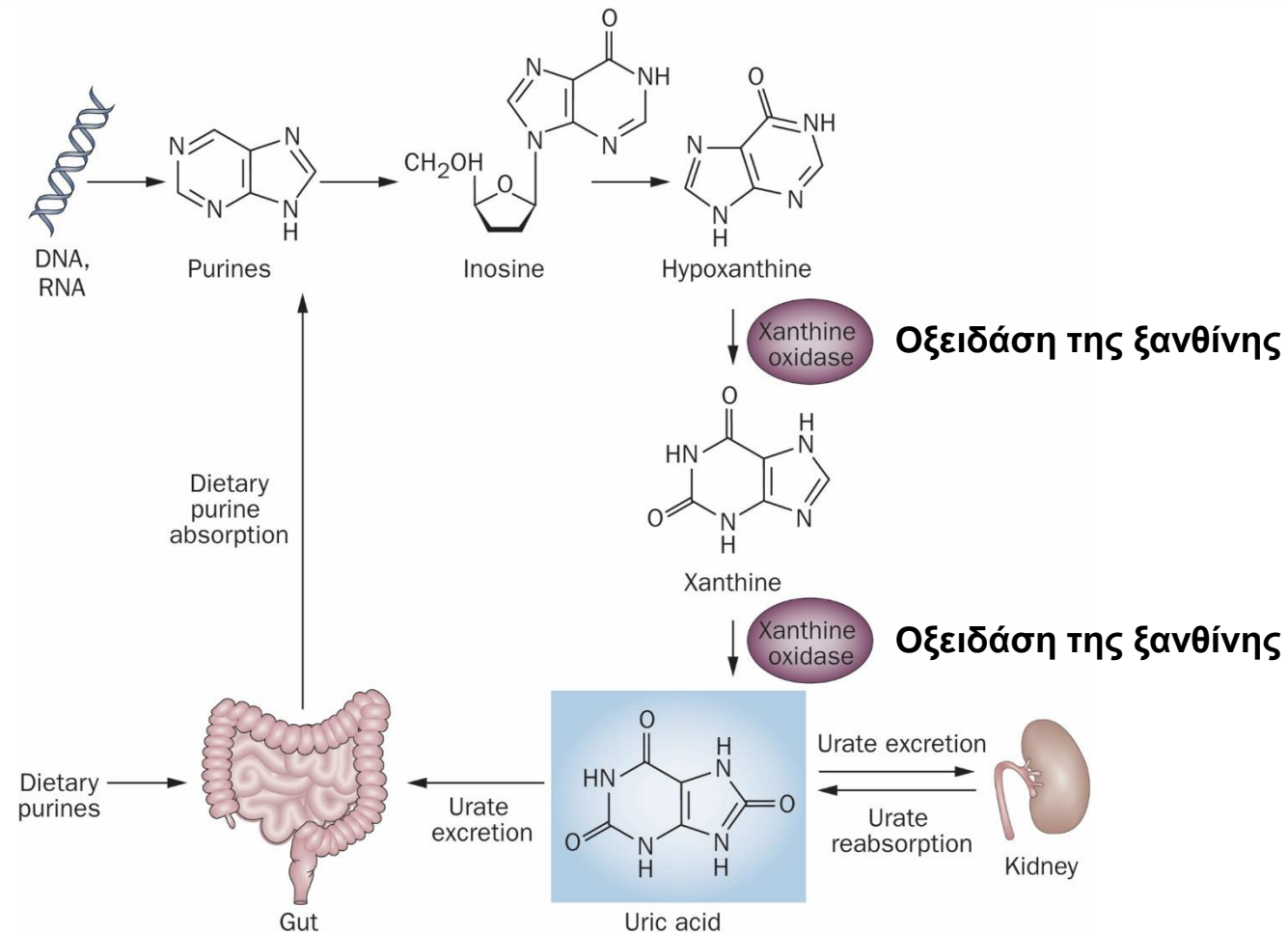
Οφέλη:

Αρτιότερη και πληρέστερη αντιμετώπιση των ασθενών

Θεματικές ενότητες:

- Παθοφυσιολογία της υπερουριχαιμίας
- Αναδυόμενες προεκτάσεις της μεταβολικής διαταραχής
- Νέες κατευθυντήριες οδηγίες-Νέα “φιλοσοφία” αντιμετώπισης
- Νεότερα φάρμακα

Μεταβολισμός του Ουρικού Οξέος και ομοιόσταση



Ορισμός Υπερουριχαιμίας

“Δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός της υπερουριχαιμίας.

Προτείνουμε ως ορισμό της, κάθε τιμή ουρικού οξέος του ορού μεγαλύτερη των 6mg/dl.

Η τιμή αυτή δείχνει να είναι το όριο πάνω από το οποίο πιθανά θα έχουμε την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων Ουρικής Αρθρίτιδας”.

Χαρακτηριστικά στάδια

- Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία
- Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα
- Υποτροπιάζουσα οξεία ουρική αρθρίτιδα
- Προχωρημένη ουρική νόσος (Τοφώδης ουρική αρθρίτιδα)

Υπερουριχαιμία & Ουρική Αρθρίτιδα

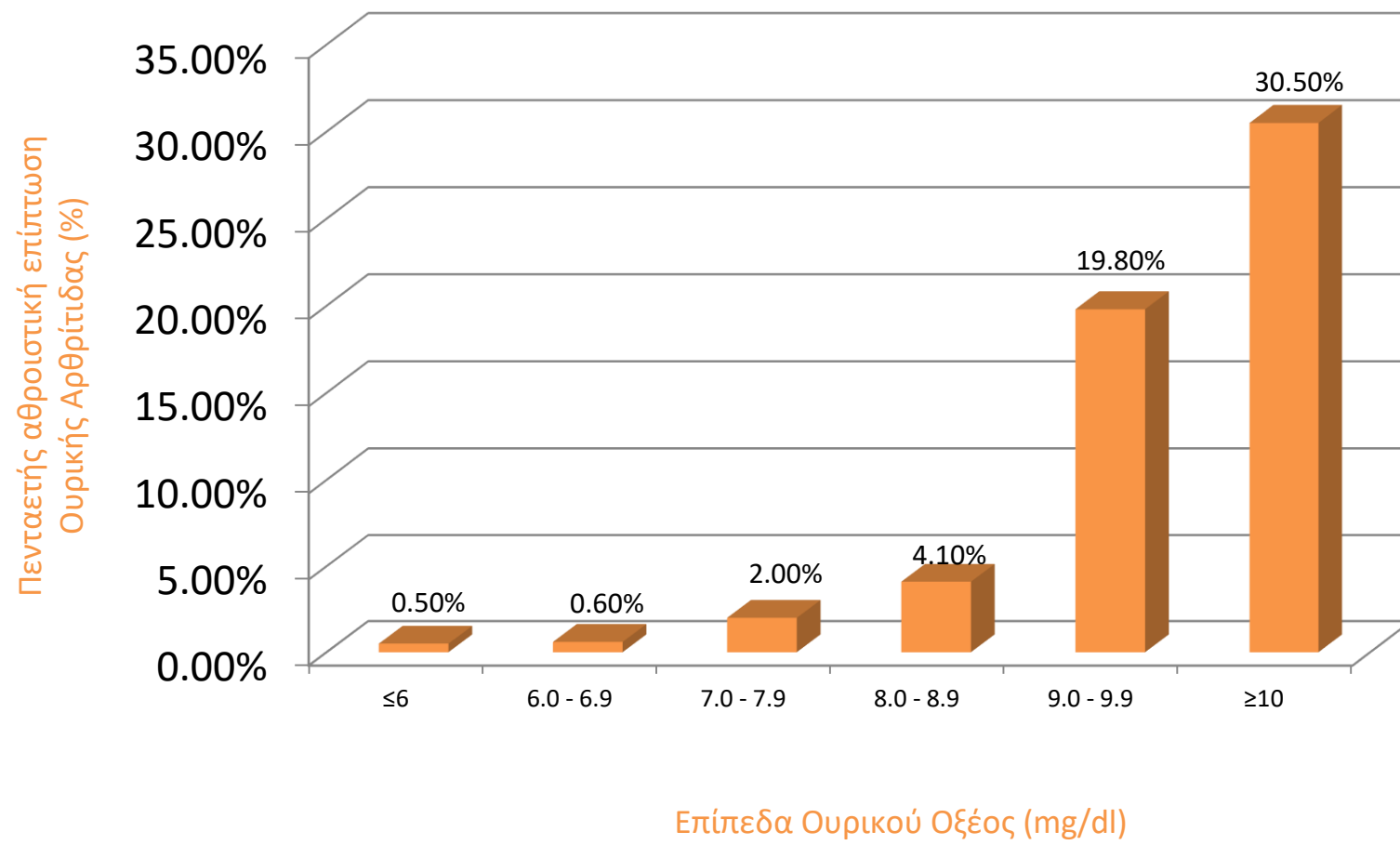
- Δύο πολύ συναφείς αλλά ταυτόχρονα διαφορετικές κλινικές οντότητες¹
- 85-90% των ασθενών με υπερουριχαιμία δεν θα παρουσιάσουν κλινικά συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας (ασυμπτωματική υπερουριχαιμία)²
- Ο βαθμός υπερουριχαιμίας έχει αναλογική συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας³

1. *Campion Ew, et al. Ann J Med 1987;82:421-426*

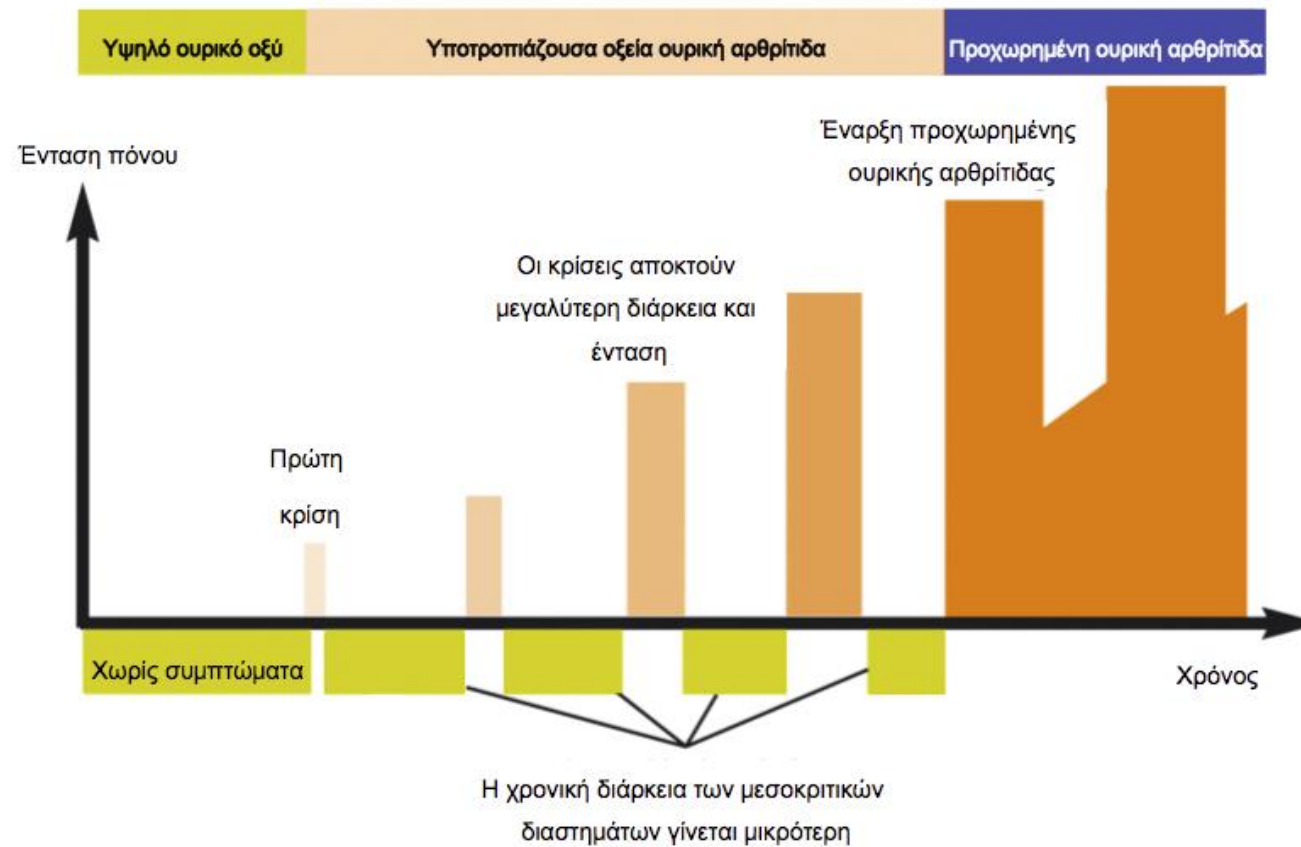
2. *Lin KC, et al. J Rheumatol 2000;27:1501-1505*

3. *Braner Gw et al. Ann Rheum Dis 1978;37:466-472*

Συσχέτιση Υπερουριχαιμίας και Ουρικής Αρθρίτιδας



Χαρακτηριστική εξέλιξη της νόσου



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



Μεταβολική διαταραχή Υπερουριχαιμία

85-90%

10-15%

*Δια βίου **Ασυμπτωματική** υπερουριχαιμία
(χωρίς καμιά κλινική επιβάρυνση?)*

***Συμπτωματική** υπερουριχαιμία.
Ουρική αρθρίτιδα **μόνο**?
(Χωρίς καμιά επιπλέον κλινική
επιβάρυνση?)*

Ουρική νόσος

→ αύξηση 30% θνησιμότητας του
πάσχοντος

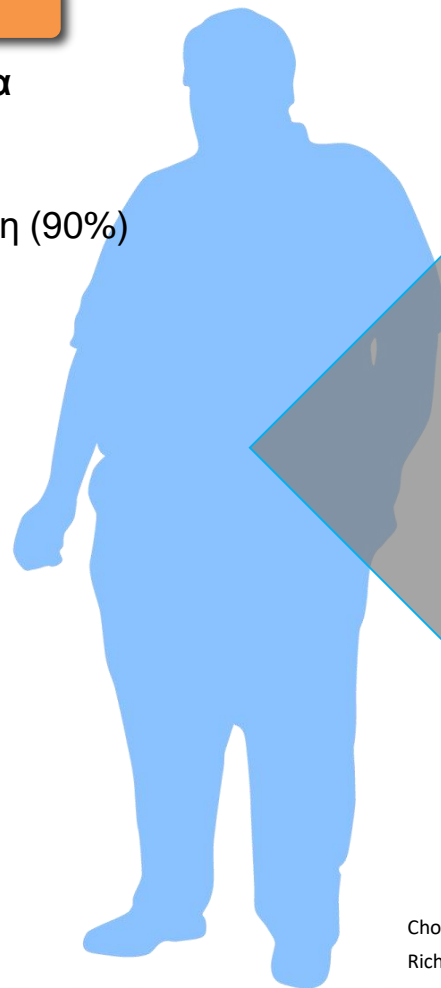
Ουρική νόσος είναι **ΜΟΝΟ** η ουρική Αρθρίτιδα;

Υπερουριχαιμία και Ουρική Νόσος

Οργανισμός

Αυξημένα επίπεδα Ουρικού Οξέος

- ↓ Νεφρική απέκκριση (90%)
- ↑ Παραγωγή (10%)



Ουρική Νόσος σύνολο των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών διαταραχών, που οφείλονται σε διαταραχή του μεταβολισμού η οποία έχει ως αποτέλεσμα την **υπερουριχαιμία** και την **εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου** στους ιστούς.

EXTENDED REPORT

GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes

Akiyoshi Nakayama,¹ Hirofumi Nakaoka,² Ken Yamamoto,³ Masayuki Sakiyama,^{1,4} Amara Shaukat,⁵ Yu Toyoda,⁶ Yukinori Okada,^{7,8,9} Yoichiro Kamatani,⁸ Takahiro Nakamura,¹⁰ Tappei Takada,⁶ Katsuhisa Inoue,¹¹ Tomoya Yasujima,¹² Hiroaki Yuasa,¹² Yuko Shirahama,³ Hiroshi Nakashima,¹³ Seiko Shimizu,¹ Toshihide Higashino,¹ Yusuke Kawamura,¹ Hiraku Ogata,¹ Makoto Kawaguchi,¹ Yasuyuki Ohkawa,¹⁴ Inaho Danjoh,¹⁵ Atsumi Tokumasu,¹⁶ Keiko Ooyama,¹⁶ Toshimitsu Ito,¹⁷ Takaaki Kondo,¹⁸ Kenji Wakai,¹⁹ Blanka Stiburkova,^{20,21} Karel Pavelka,²¹ Lisa K Stamp,²² Nicola Dalbeth,²³ Eurogout Consortium
Yutaka Sakurai,¹³ Hiroshi Suzuki,⁶ Makoto Hosoyamada,²⁴ Shin Fujimori,²⁵ Takashi Yokoo,²⁶ Tatsuo Hosoya,^{26,27} Ituro Inoue,² Atsushi Takahashi,^{8,28} Michiaki Kubo,²⁹ Hiroshi Ooyama,¹⁶ Toru Shimizu,^{30,31} Kimiyoshi Ichida,^{27,32} Nariyoshi Shinomiya,¹ Tony R Merriman,⁵ Hirotaka Matsuo¹

Οι ασθενείς με ουρική νόσο (*gout*) πάσχουν από πολλαπλά συνοδά νοσήματα



1. Choi HK, et al. *Arthritis Rheum.* 2007;57:109-15. 2. Keenan RT, et al. *Am J Med.* 2011;124:155-63. 3. Pandya B, et al. *Arthritis Rheum.* 2010;62(suppl 10):879. 4. Colvine K, et al. *N Z Med J.* 2008;121:73-81. 5. Alvarez-Nemegyei J, et al. *J Rheumatol* 2005;32:2189-91.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Η σχέση ανάμεσα στην ουρική νόσο και τα συνοδά νοσήματα είναι περίπλοκη και αμφίδρομη

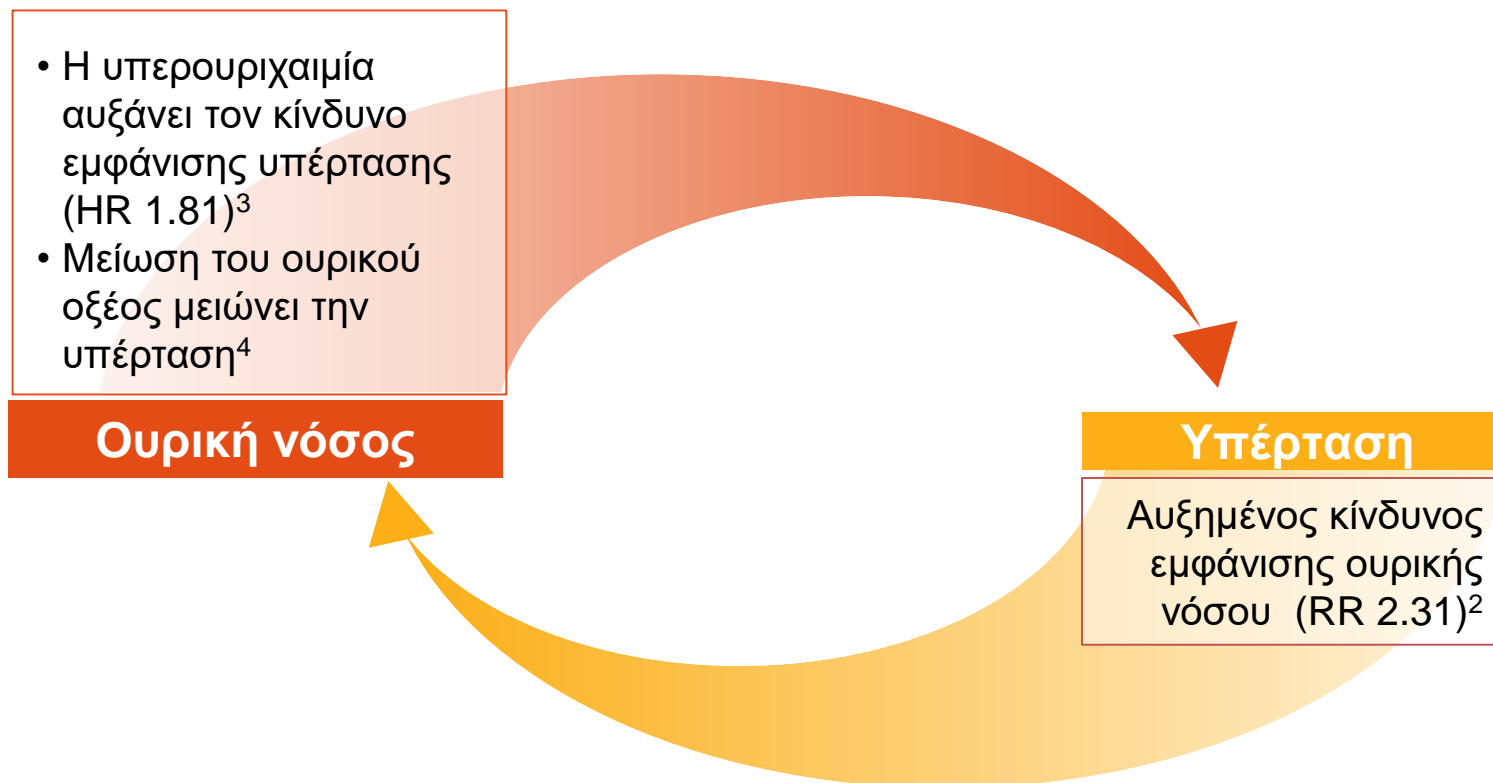


1. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2010;68:199-203.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Υπέρταση και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **89%**¹



1. Keenan, et al. *Am J Med.* 2011;124:155-63 2. Choi HK, et al. *Arch Intern Med.* 2005;165:742-8. 3. Krishnan E, et al. *Hypertension.* 2007;49:298-303. 4. Feig DI, et al. *JAMA.* 2008;300:924-32.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Χρόνια νεφρική νόσος και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **47%**¹

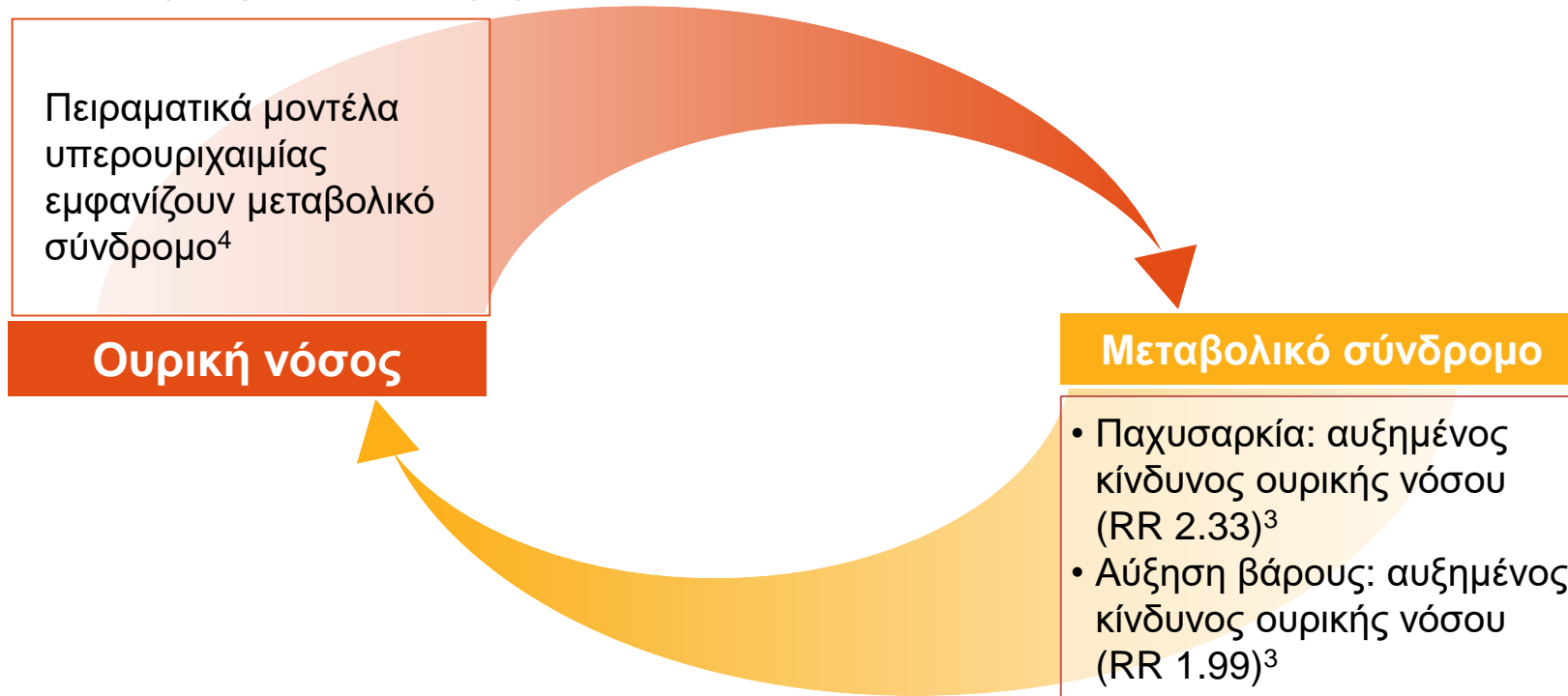


1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63. 2. Cea Soriano L, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13:R39. 3. Hovind P, et al. Diabetes. 2009;58:1668-71. 4. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis. 2010;56:264-72. 5. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:642-50.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Μεταβολικό σύνδρομο και Υπερουριχαιμία

- Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **87%**¹
- Οι ασθενείς με ουρική νόσο παρουσιάζουν αύξηση όλων των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου²

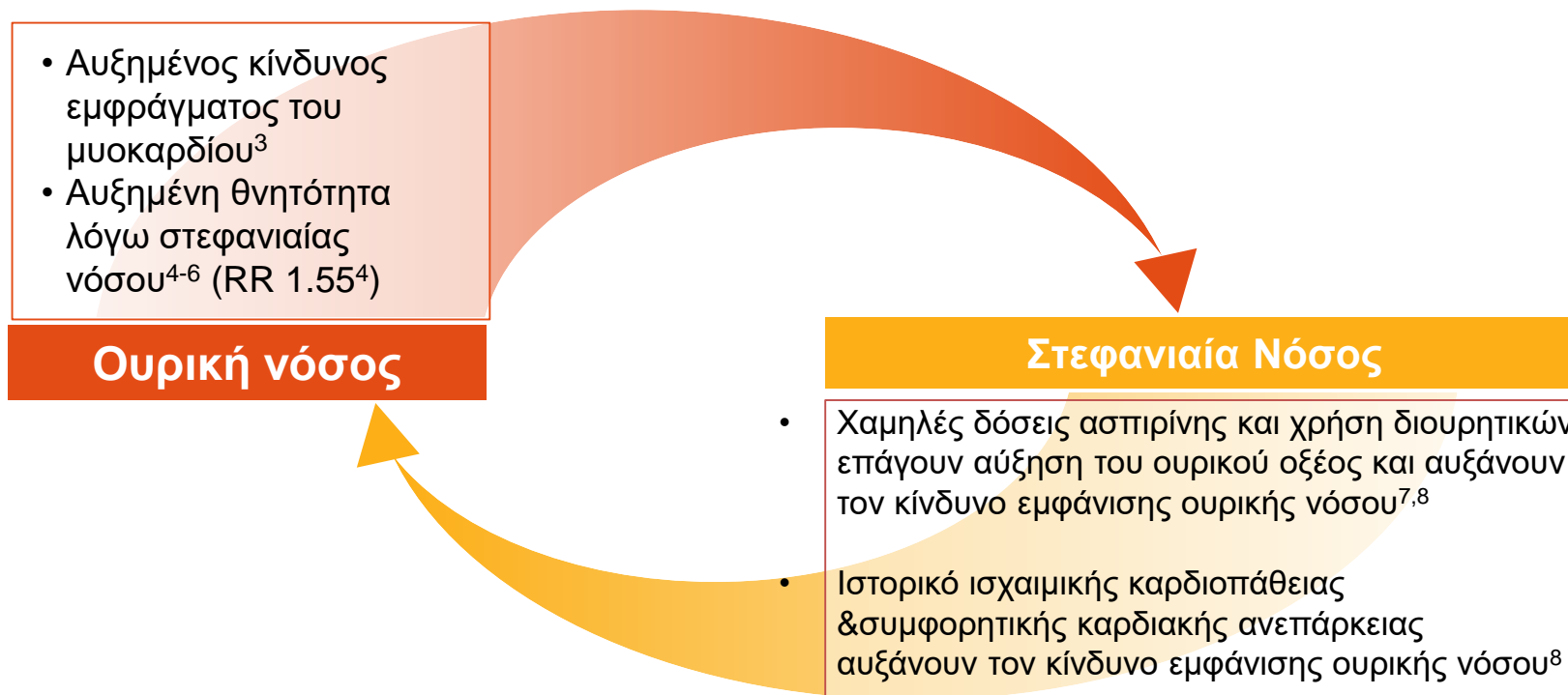


1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63 2. Choi HK, et al. Arch Intern Med. 2005;165:742-8. 3. Krishnan E, et al. Hypertension. 2007;49:298-303. 4. Feig DI, et al. JAMA. 2008;300:924-32.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Στεφανιαία νόσος και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **37%**¹



1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63. 2. Cea Soriano L, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13:R39. 3. Hovind P, et al. Diabetes. 2009;58:1668-71. 4. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis. 2010;56:264-72. 5. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:642-50.

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2006) 27, 1174–1181
doi:10.1093/eurheartj/ehi879

Clinical research
Coronary heart disease

Uric acid and inflammatory markers

Carmelinda Ruggiero^{1,2*}, Antonio Cherubini², Alessandro Ble¹, Angelo J.G. Bos¹, Marcello Maggio¹, Vishwa D. Dixit³, Fulvio Lauretani⁴, Stefania Bandinelli⁵, Umberto Senin², and Luigi Ferrucci¹

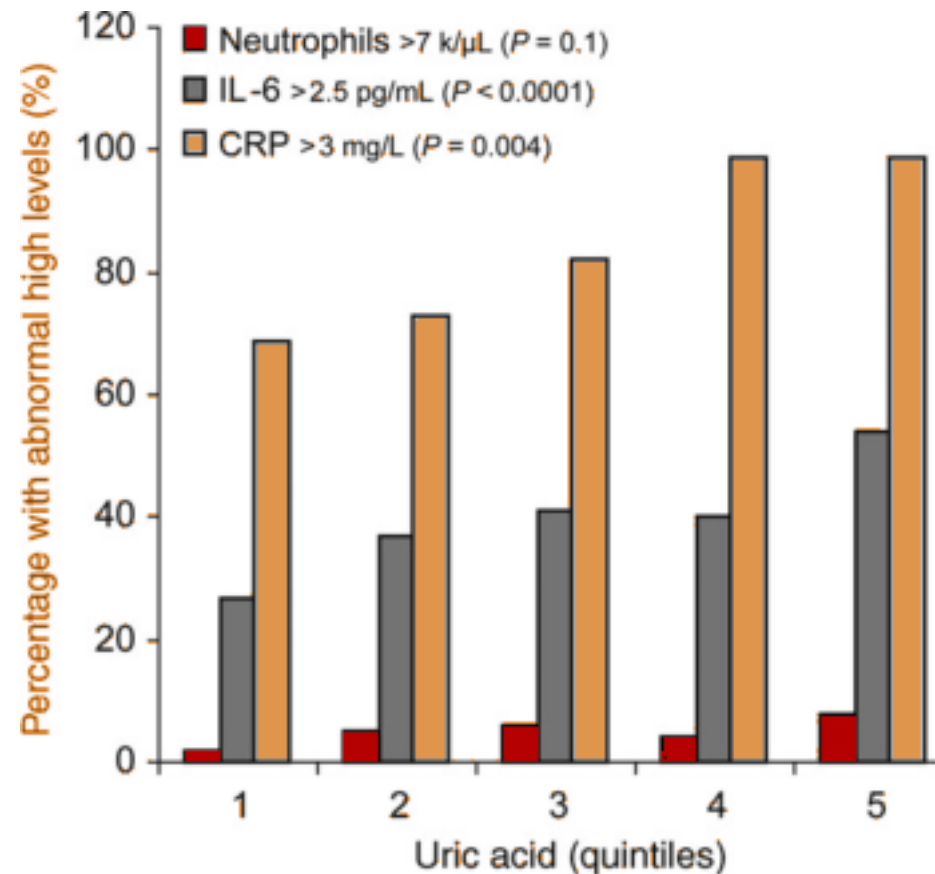
¹ Longitudinal Studies Section, Clinical Research Branch, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA; ² Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Gerontology and Geriatrics, University of Perugia Medical School, Perugia, Italy; ³ Clinical Immunology Section, Laboratory of Immunology, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA; ⁴ Tuscany Regional Health Agency, Florence, Italy; and ⁵ A.S.F. Geriatric Rehabilitation, Florence, Italy

Received 26 August 2005; revised 24 February 2006; accepted 23 March 2006; online publish-ahead-of-print 12 April 2006

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

Μετρήσεις βιοχημικών δεικτών φλεγμονής σε 957 ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα ουρικού οξέος



Ουρική νόσος και φλεγμονή

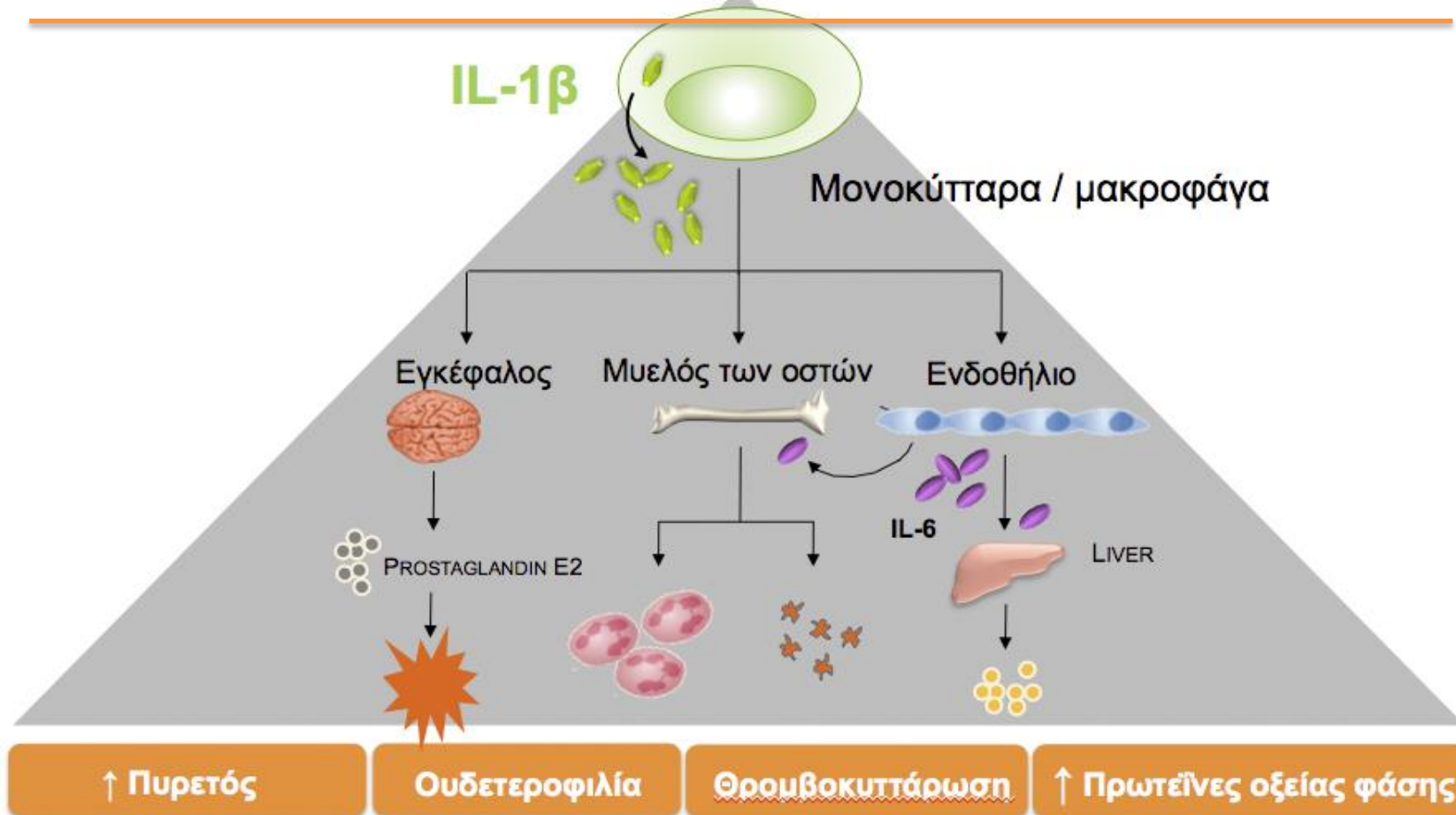
Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

*Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την παρουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων που παραπέμπουν ξεκάθαρα στην ύπαρξη κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις ή τους τένοντες **30-50%** ασθενών με μακράς διάρκειας ασυμπτωματική υπερουριχαιμία.*

*Ottaviani S, et al. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 816-821
Pineda C, et al. Arthritis Res Ther 2011; 13: R4*

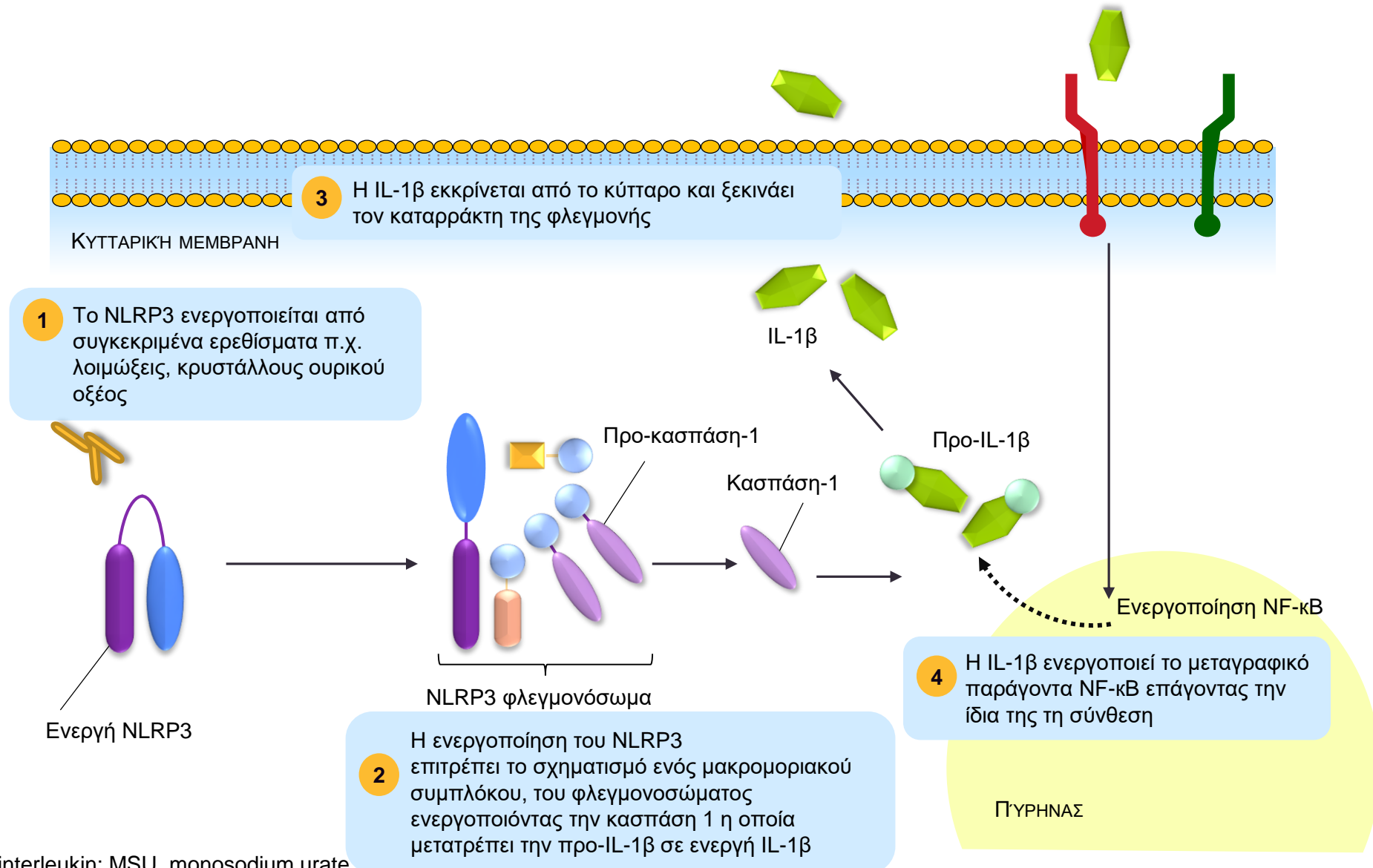
Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η IL-1β βρίσκεται στην κορυφή του καταρράκτη της φλεγμονής που προκαλεί τις συστηματικές εκδηλώσεις



Dinarelli C. J Exp Med. 2005;201:1355-9.

Η IL-1β παράγεται από το φλεγμονόσωμα

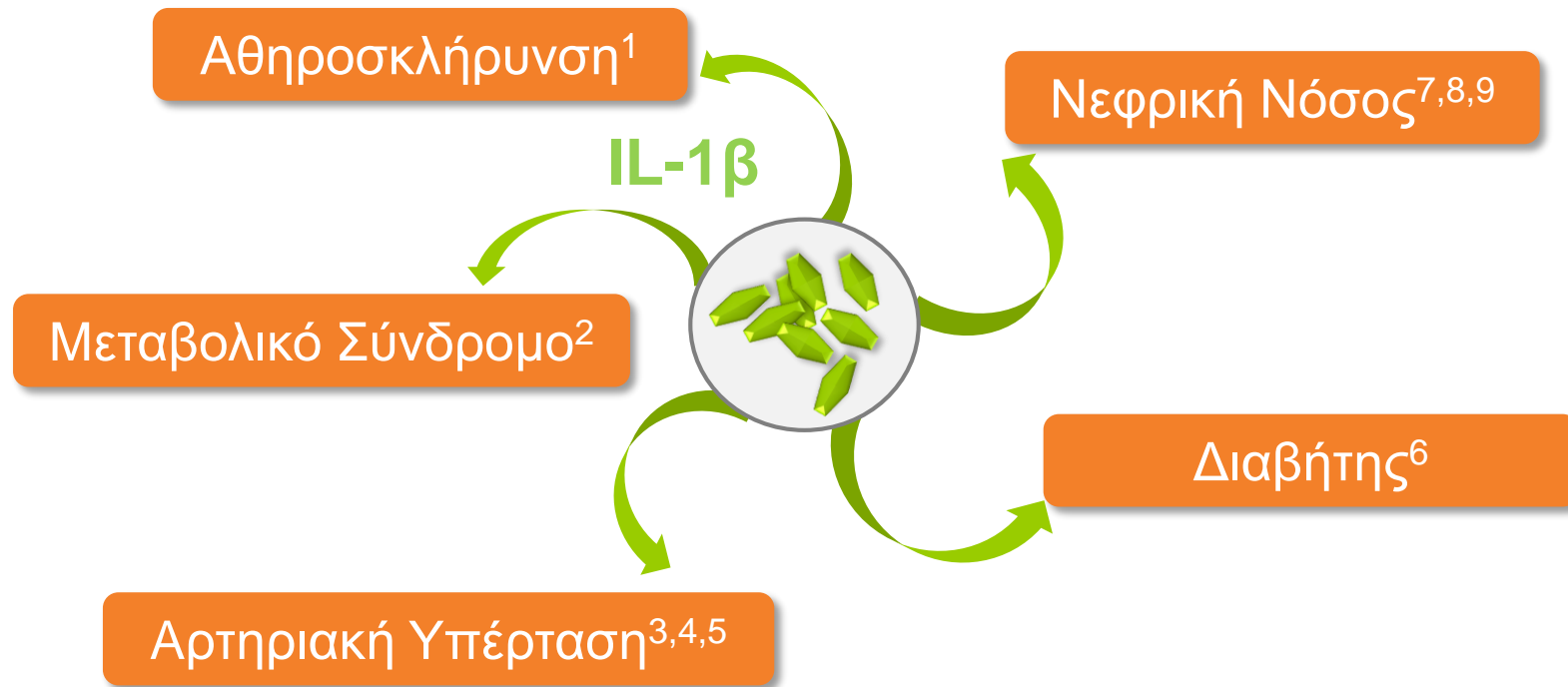


IL, interleukin; MSU, monosodium urate

NF-κΒ, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. Adapted from Church LD, McDermott M. *Exp Rev Clin Immunol*. 2010;6:831.

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η IL-1β παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών συνοδών νοσημάτων της ουρικής νόσου



1. Duwell, P. et al. *Nature* 464, 1357–1361 (2010). 2. Vandanmagsar, B. et al. *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011). 3. Dalekos, G. et al. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 300–308 (1997). 4. Dalekos, G. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 936–939 (1996). 5. Peeters, A. C. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 31–36 (2001) 6. Dinarello C. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):314-21, 7. Marwah RK. *J Investig Med.* 2011 Dec;59(8):1211-20, 8. Mulay SR et al. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46., 9. Anders HJ and Muruve DJ. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1007-18

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Στην ουρική νόσο η IL-1β ίσως συνδέει μοριακά την υπερουριχαιμία με πολλά από τα συνοδά νοσήματα



1. Duwell, P. et al. *Nature* 464, 1357–1361 (2010). 2. Vandanmagsar, B. et al. *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011). 3. Dalekos, G. et al. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 300–308 (1997). 4. Dalekos, G. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 936–939 (1996). 5. Peeters, A. C. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 31–36 (2001) 6. Dinarello C. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):314-21, 7. Marwah RK. *J Investig Med.* 2011 Dec;59(8):1211-20, 8. Mulay SR et al. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46., 9. Anders HJ and Muruve DJ. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1007-18 10. Rock, K. L. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012.143



- Τι συμβαίνει όμως στο **υπόλοιπο** 50% των ασθενών με χρόνια ασυμπτωματική υπερουριχαιμία στο οποίο δεν ανευρίσκονται κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου;
- Ποιος είναι ο πιθανός συμπληρωματικός επιβαρυντικός μηχανισμός σε αυτήν την ομάδα ασθενών;

Η μη θεραπευμένη υπερουριχαιμία σχετίζεται με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία

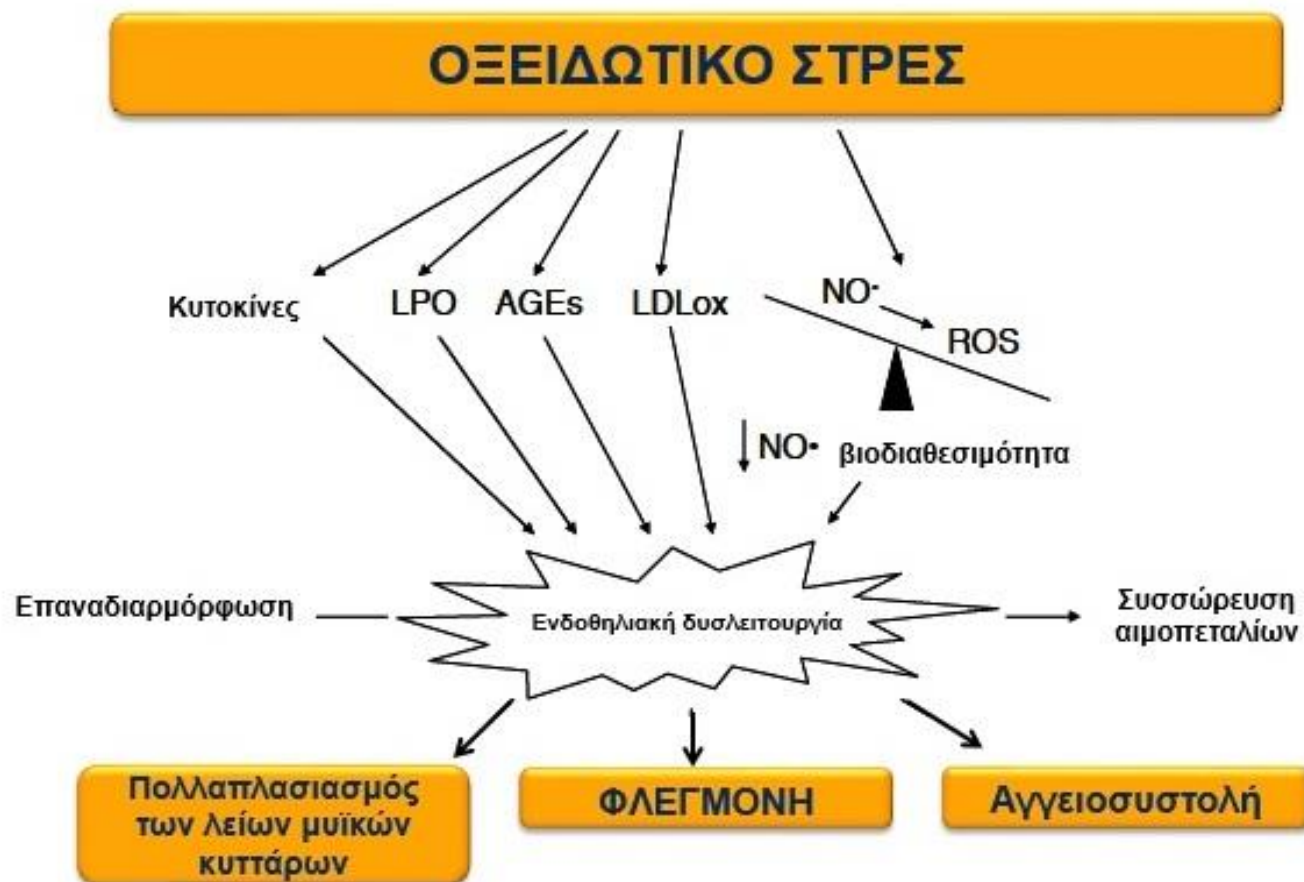
Η υπερουριχαιμία διαδραματίζει πολυπαραγοντικό ρόλο σε πολλές καρδιο-νεφρο-μεταβολικές διαταραχές



Perez-Ruiz F, et al. *Adv Ther.* 2015;32(1):31-41.

Desideri G, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1295-1306. Richette P, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:654-661.

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχει πολλές επιβλαβείς συνέπειες



Πότε και πώς ξεκινούμε να θεραπεύουμε τη
συμπτωματική υπερουριχαιμία;

Τι ισχύει για την **ασυμπτωματική**
υπερουριχαιμία;

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία

Έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας

Τιμή ουρικού οξέος στο αίμα ≥ 6 mg/dL και επί πλέον κάποιο από τα παρακάτω:

- Κλινική ή απεικονιστική παρουσία τόφων
- Συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας: ≥ 2 ανά έτος
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου ≥ 2
- Ουρολιθίαση από λίθους ουρικού μονοατρίου

Για την Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία: πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού στο αίμα >12 mg/dL στους άνδρες και >10 mg στις γυναίκες

Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας

- Συνίσταται θεραπεία όταν ουρικό οξύ $> 9\text{mg/dl}$
- Συνίσταται θεραπεία όταν ουρικό οξύ $> 8\text{mg/dl}$ και ταυτόχρονη παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία (συμπτωματική)

Φαρμακευτική θεραπεία υπερουριχαιμίας

A1. Χορήγηση Αλλοπουρινόλης

A2. Ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα

- Προβενεκίδη
- Σουλφινπυραζόνη
- Βενζοβρωμαρόνη

Τα σκευάσματα αυτά δεν κυκλοφορούν πλέον στην Ελλάδα (η προβενεκίδη έρχεται κατόπιν παραγγελίας από τον ΙΦΕΤ).

B1 Φεμπουξοστάτη:

Επί μη ανταπόκρισης στην αλλοπουρινόλη σε δόσεις ως 300mg

ACR Guidelines 2012

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446
DOI 10.1002/acr.21772
© 2012, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia

- Xanthine oxidase inhibitor (XOI) therapy with either allopurinol or febuxostat is recommended as the first-line pharmacologic urate-lowering therapy (ULT) approach in gout.

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία

Μη φαρμακευτική θεραπεία

✓ Δίαιτα

- Μείωση της πρόσληψης των πουρινών
- Μείωση ποτών που περιέχουν φρουκτόζη
- Αύξηση των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά
- Αύξηση πρωτεϊνούχων λαχανικών, κερասιών



✓ Μείωση αλκοόλ – αποφυγή κυρίως της μπύρας

✓ Ανάκτηση φυσιολογικού βάρους – αποφυγή ταχείας απώλειας (έως 1Kg/μήνα)

- ✓ Σε ασθενείς με νεφρολιθίαση
 - Πρόσληψη >2 λίτρα νερό/ημέρα
 - Αλκαλοποίηση των ούρων



✓ Διακοπή/αλλαγή φαρμάκων (ασπιρίνη, διουρητικά)

✓ Μέτρια καθημερινή άσκηση

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on July 26, 2016 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on July 25, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-209707

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

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

P Richette,¹ M Doherty,² E Pascual,³ V Barskova,⁴ F Becce,⁵ J Castañeda-Sanabria,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁶ T L Jansen,⁸ H Janssens,⁹ F Lioté,¹ C Mallen,¹⁰ G Nuki,¹¹ F Perez-Ruiz,¹² J Pimentao,¹³ L Punzi,¹⁴ T Pywell,⁷ A So,¹⁵ A K Tausche,¹⁶ T Uhlig,¹⁷ J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

Table 1 Overarching principles and final set of 11 recommendations for the treatment of gout*Overarching principles*

- A Every person with gout should be fully informed about the pathophysiology of the disease, the existence of effective treatments, associated comorbidities and the principles of managing acute attacks and eliminating urate crystals through lifelong lowering of SUA level below a target level.
- B Every person with gout should receive advice regarding lifestyle: weight loss if appropriate and avoidance of alcohol (especially beer and spirits) and sugar-sweetened drinks, heavy meals and excessive intake of meat and seafood. Low-fat dairy products should be encouraged. Regular exercise should be advised.
- C Every person with gout should be systematically screened for associated comorbidities and cardiovascular risk factors, including renal impairment, coronary heart disease, heart failure, stroke, peripheral arterial disease, obesity, hyperlipidaemia, hypertension, diabetes and smoking, which should be addressed as an integral part of the management of gout.

Final set of 11 recommendations

- 1 Acute flares of gout should be treated as early as possible. Fully informed patients should be educated to self-medicate at the first warning symptoms. The choice of drug (s) should be based on the presence of contraindications, the patient's previous experience with treatments, time of initiation after flare onset and the number and type of joint(s) involved.
- 2 Recommended first-line options for acute flares are colchicine (within 12 hours of flare onset) at a loading dose of 1 mg followed 1 hour later by 0.5 mg on day 1 and/or an NSAID (plus proton pump inhibitors if appropriate), oral corticosteroid (30–35 mg/day of equivalent prednisolone for 3–5 days) or articular aspiration and injection of corticosteroids. Colchicine and NSAIDs should be avoided in patients with severe renal impairment. Colchicine should not be given to patients receiving strong P-glycoprotein and/or CYP3A4 inhibitors such as cyclosporin or clarithromycin.
- 3 In patients with frequent flares and contraindications to colchicine, NSAIDs and corticosteroid (oral and injectable), IL-1 blockers should be considered for treating flares. Current infection is a contraindication to the use of IL-1 blockers. ULT should be adjusted to achieve the uricaemia target following an IL-1 blocker treatment for flare.
- 4 Prophylaxis against flares should be fully explained and discussed with the patient. Prophylaxis is recommended during the first 6 months of ULT. Recommended prophylactic treatment is colchicine, 0.5–1 mg/day, a dose that should be reduced in patients with renal impairment. In cases of renal impairment or statin treatment, patients and physicians should be aware of potential neurotoxicity and/or muscular toxicity with prophylactic colchicine. Co-prescription of colchicine with strong P-glycoprotein and/or CYP3A4 inhibitors should be avoided. If colchicine is not tolerated or is contraindicated, prophylaxis with NSAIDs at low dosage, if not contraindicated, should be considered.

- 5 ULT should be considered and discussed with every patient with a definite diagnosis of gout from the first presentation. ULT is indicated in all patients with recurrent flares, tophi, urate arthropathy and/or renal stones. Initiation of ULT is recommended dose to the time of first diagnosis in patients presenting at a young age (<40 years) or with a very high SUA level (>8.0 mg/dL; 480 μ mol/L) and/or comorbidities (renal impairment, hypertension, ischaemic heart disease, heart failure). Patients with gout should receive full information and be fully involved in decision-making concerning the use of ULT.
 - 6 For patients on ULT, SUA level should be monitored and maintained to <6 mg/dL (360 μ mol/L). A lower SUA target (<5 mg/dL; 300 μ mol/L) to facilitate faster dissolution of crystals is recommended for patients with severe gout (tophi, chronic arthropathy, frequent attacks) until total crystal dissolution and resolution of gout. SUA level <3 mg/dL is not recommended in the long term.
 - 7 All ULTs should be started at a low dose and then titrated upwards until the SUA target is reached. SUA <6 mg/dL (360 μ mol/L) should be maintained lifelong.
 - 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.
 - 10 In patients with crystal-proven, severe debilitating chronic tophaceous gout and poor quality of life, in whom the SUA target cannot be reached with any other available drug at the maximal dosage (including combinations), pegloticase is indicated.
 - 11 When gout occurs in a patient receiving loop or thiazide diuretics, substitute the diuretic if possible; for hypertension consider losartan or calcium channel blockers; for hyperlipidaemia, consider a statin or fenofibrate.
-

Hot spots

1. Προτείνεται ως πρώτη γραμμής θεραπεία η αλλοπουρινόλη έναντι της φεβουξοστάτης **όχι** γιατί υπάρχουν επαρκή δεδομένα από συγκριτικές μελέτες αλλά γιατί λαμβάνεται υπόψη το κόστος των δύο φαρμάκων καθώς και η αποτελεσματικότητά τους στην κατάλληλη δοσολογία
2. Στο σύνηθες δοσολογικό σχήμα της αλλοπουρινόλης (300mg/die), το **30-50%** των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία **δεν** επιτυγχάνει το θεραπευτικό στόχο $Ua (<6\text{mg/dL})$. Στη δόση των 600-900mg/die ένα 80% των ασθενών **μόνο** πετυχαίνει το θεραπευτικό στόχο

Hot spots

3. Στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία προτείνεται η προσαρμογή της δόσης της αλλοπουρινόλης σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, και αν δεν επιτευχθεί ο στόχος, η μετάβαση σε φεβουξοστάτη. Σημειώνεται ξεκάθαρα πάντως, ότι η φεβουξοστάτη έχει φανεί δραστικότερη σε νεφροπαθείς συγκριτικά με την αλλοπουρινόλη.
4. Προτείνεται ως όριο του $sUA < 6\text{mg/dL}$. Για τους ασθενείς με σοβαρή ουρική νόσο προτείνεται το όριο του $sUA < 5\text{mg/dL}$ προκειμένου να διαλυθούν γρηγορότερα οι κρύσταλλοι και να αποφευχθούν οι κρίσεις.

Hot spots

5. Για πρώτη φορά αναφέρεται ότι η θεραπεία θα πρέπει να διατηρηθεί **εφ' όρου ζωής**.
6. Αναφέρεται η συνήθης υποδοσολόγηση στις θεραπείες για τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος ως γενικό φαινόμενο.
7. Άμεση έναρξη υποουριχαιμικής θεραπείας ακόμη από το **πρώτο επεισόδιο**. Τα 8mg/dL αναφέρονται ως «πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού» (σημαντικό γιατί οι περισσότεροι γιατροί δεν προτείνουν καν φαρμακευτική αγωγή για τέτοια επίπεδα ουρικού)

Hot spots

8. Σημειώνεται ξεκάθαρα ότι οι μελέτες επανειλημμένως εντοπίζουν **αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο** όταν υπάρχει ουρική νόσος.
9. Αναφέρεται ότι η διαίτα και η αλλαγή τρόπου ζωής έχουν **μικρό** αποτέλεσμα στη μείωση του ουρικού
10. Για πρώτη φορά προτείνεται ξεκάθαρα ως θεραπευτική επιλογή η συνδυασμένη θεραπεία ουρικοσταστικών και ουρικοδιουρητικών φαρμάκων σε ανθεκτικές μορφές νόσου

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on May 13, 2017 - Published by group.bmj.com

Recommendation

EXTENDED REPORT

Treat-to-target (T2T) recommendations for gout

U Kiltz,¹ J Smolen,² T Bardin,³ A Cohen Solal,⁴ N Dalbeth,⁵ M Doherty,⁶ B Engel,⁷
C Flader,¹ J Kay,⁸ M Matsuoka,⁹ F Perez-Ruiz,¹⁰ G da Rocha Castelar-Pinheiro,¹¹
K Saag,¹² A So,¹³ J Vazquez Mellado,¹⁴ M Weisman,¹⁵ T H Westhoff,¹⁶
H Yamanaka,¹⁷ J Braun¹

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ουρικής νόσου

Μη Μεταβλητοί Παράγοντες

- Ηλικία^{1,2}
- Φύλο^{1,2}
- Γενετική προδιάθεση³

Μεταβλητοί Παράγοντες

- **Μεταβολικοί Παράγοντες**

Ουρικό οξύ⁷

- Διατροφή⁸
- Κατανάλωση αλκοόλ⁹
- Ασθένειες υψηλού κυτταρικού turnover¹⁰
- Φάρμακα που προδιαθέτουν (πχ διουρητικά, χαμηλής δόσης ασπιρίνη)¹⁰

- **Συνοδά νοσήματα**

- Υπέρταση⁴
- Χρόνια νεφρική νόσος⁵
- Παχυσαρκία⁶
- Μεταβολικό σύνδρομο⁴
- Σακχαρώδης Διαβήτης¹¹

1. Mikuls T, et al. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:267-72. 2. Wallace KL, et al. *J Rheumatol*. 2004;31:1582-87. 3. Riches P, et al. *Hum Mol Genet*. 2009;18:R177-84. 4. Choi HK, et al. *Arthritis Rheum*. 2007;57:109-15. 5. Edwards *Clev Clin J Med*. 2008;75(suppl 5):S13-6. 6. Choi HK, et al. *Arch Intern Med*. 2005;165:742-8. 7. Champion EW, et al. *Am J Med*. 1987;82:421-6. 8. Choi H, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-103. 9. Choi H, et al. *Lancet*. 2004;363:1277-81. 10. Richette P, Bardin T. *Lancet*. 2010;375:318-28. 11. Kushiyaama A et al. *World J Diabetes* 2014 December 15; 5(6): 787-795

Θεραπευτικοί στόχοι στην ουρική νόσο και την ουρική αρθρίτιδα

Βραχυπρόθεσμοι στόχοι

- **Αντιμετώπιση οξέων κρίσεων**¹⁻³
 - ΜΣΑΦ
 - Κολχικίνη
 - Κορτικοστεροειδή
 - Anakinra
 - Canakinumab

Μακροπρόθεσμοι στόχοι

- **Πρόληψη μελλοντικών Κρίσεων**¹⁻³
 - ΜΣΑΦ
 - Κολχικίνη
 - Αλλαγές στον τρόπο ζωής
- **Απομάκρυνση των κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου**¹⁻³
 - Αντι-υπερουριχαιμική αγωγή
 - Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Terkeltaub R, Edwards NL. Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia. 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications; 2010.
1. Schlesinger N. Drugs 2004;64(21):2399-2416. 2. Pascual E, Sivera F. Curr Opin Rheum. 2007;19:122-127. 3. Fels E, Sundry JS. Curr Opin Rheum. 2008;20:198-202. 4. Dalbeth N, et al. Rheumatology. 2007;46:1804-1807. 5. Becker MA, et al. J Rheumatol. 2009;36:1041-1048.

Παράγοντες μακροχρόνιας θεραπείας

«Στόχος είναι η μείωση του sUA κάτω από το σημείο κορεσμού που είναι τα 6,8 mg/dl (πχ. <math><6\text{mg/dl}^1</math> ή <math><5\text{mg/dl}^2</math>) για την πρόληψη εμφάνισης κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας»

Στρατηγικές φαρμακευτικής μείωσης του sUA

- **Ουρικοστατικά φάρμακα:** αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ουρικού οξέος.
- **Ουρικολυτικά φάρμακα:** Προάγουν τη μετατροπή του ουρικού οξέος στην πολύ πιο υδατοδιαλυτή αλλαντοΐνη
- **Ουρικοδιουρητικά φάρμακα:** Αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος αναστέλλοντας την επαναπορρόφησή του από τα νεφρικά σωληνάρια.

1. Ziang W, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;April 28:178-182
2. *Rheumatology* 2007 BSR Guidelines

Ουρικοσταστικά φάρμακα

Τι νεότερο;...

Φεβουξοστάτη:

Μετά από 40 χρόνια το πρώτο ΝΕΟ φαρμακευτικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας

Θεραπευτική ένδειξη:

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (80/120 mg)

(περιλαμβανομένου του ιστορικού ή της παρουσίας τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας στο σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS) (120 mg)


Ουρικολυτικά Φάρμακα

Ουρικάσες:

1. Ρασμπουρικάση (Elitek USA – Fasturtec EU)

- Χαρακτηριστικά
Ανασυνδυσασμένη μορφή της ουρικάσης
- IV χορήγηση
- Χρόνος ημιζωής 18 ώρες
- Χρόνος επαναληπτικής δόσης 19 ώρες
- Δοσολογικό σχήμα 0,2 mg/Kg/die

Ενδείξεις

- Αντιμετώπιση σύνδρομου λύσης όγκου  (Νεφρικής ανεπάρκειας από 25% → 1,4%)
- Αντιμετώπιση σοβαρών υπερουριχαιμιών οι οποίες προκαλούν εμμένουσες ανθεκτικές μορφές ουρικής αρθρίτιδας που δεν αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:



Αναφυλακτική αντίδραση, αιμόλυση, μεθαιμοσφαιριναιμία

Ουρικολυτικά Φάρμακα

Ουρικάσες:

2. Πεγκλοτικάση (Krystexa USA)

Χαρακτηριστικά

- Ανασυνδυασμένη μορφή της ουρικάσης
- IV χορήγηση
- Πεγκυλιωμένη ( χρόνος ημιζωής,  ανοσογονικότητα)
- Χρόνος επαναληπτικής δόσης 2-4 εβδομάδες

Ενδείξεις

- Εμμένουσα χρόνια ουρική αρθρίτιδα που αφορά στο 4% των περιπτώσεων υπερουριχαιμίας που δεν αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα (FDA 09/2010)

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αλλεργική αντίδραση σε IV χορήγηση

(Κόστος 60.000 ευρώ/έτος)

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

- Προβενεσίδη

- Σουλφινοπιραζόνη
- Βενζβρωμαρόνη



- Ασθενείς GFR > 70-80 ml/min
- Λήψη 2 lt/die
- Αλκαλοποίηση ούρων
- Όχι σε ασθενείς με αποβολή ουρικού οξέος > 800 mg/die

- Λοσαρτάνη
- Φενοφιμπράτη
- Στατίνη

Υπαρξη πολλών νέων μορίων υπό έρευνα

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Μελλοντικά φάρμακα

- **Lesinurad (RDEA 594)** → URAT 1 ^(1,2)
→ URAT 4
 - Αναστολέας ανάστροφης τρανσκριπτάσης, HIV
 - Συγχορήγηση με ουρικοστατικά (Αλλοπουρινόλη, Φεβουξοστάτη) ^{3,4}
- **RDEA 3170** → URAT1 (κλινικές μελέτες φάσης I & II) ⁵
- **Arhalofenate (MBX-102)** → URAT1
→ OAT4
→ OAT10
- **Tranilast** → URAT1 ⁶
→ GLUT9

1. Yeb L, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(supl3):320 – 2. Crittenden D, et al. *Ann Res Med* 2013;64:325-337 –
3. Perez – Ruiz F, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;709(supl3):104 – 4. Fleischmann R, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(supl3):188
5. Miner J, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:446 – 6. Mantal A, et al. *ACR Annual Scientific Meeting. Poster Session A. Atlanta GA, 2010*

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Συμπέρασμα

Τα ουρικοδιουρητικά μπορούν να αποτελέσουν δυνητικά ,φάρμακα πρώτης γραμμής ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία στη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη ή σε συγχορήγηση με τα τελευταία όταν η μονοθεραπεία σε αυτά δεν έχει αποδώσει.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ-ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- Είναι όντως το ουρικό οξύ ένας πιθανός μεσολαβητής και άλλων παθήσεων εκτός της ουρικής νόσου; Αν ναι, σε τι βαθμό;
- Τα υποουριχαιμικά φάρμακα θα μπορέσουν να παίξουν στο μέλλον ένα σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία και άλλων παθήσεων εκτός της ουρικής νόσου;
- Η αντιμετώπιση της **ασυμπτωματικής** υπερουριχαιμίας (σήμερα δε συνίσταται) θα έχει θέση ως πρακτική στην προληπτική και θεραπευτική στρατηγική του μέλλοντος;
- Ποια η πιθανή αιτία για την οποία τα νέα ουρικοδιουρητικά φάρμακα έχουν ως κύρια ένδειξη τη συγχορήγησή τους με τους αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης;

Ευχαριστώ
για την προσοχή σας