



Az időzített bomba



Újdonságok a köszvény diagnosztikában és terápiában



Dr. Pálinkás Márton

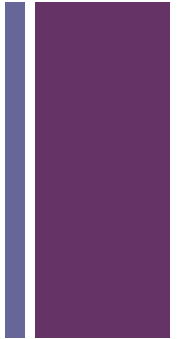
ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS
FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET

+ Bevezetés

Diagnosztika (klasszifikáció)

Terápiás ajánlás (ACR/EULAR)

Xantin-oxidáz inhibitorok





Definíció

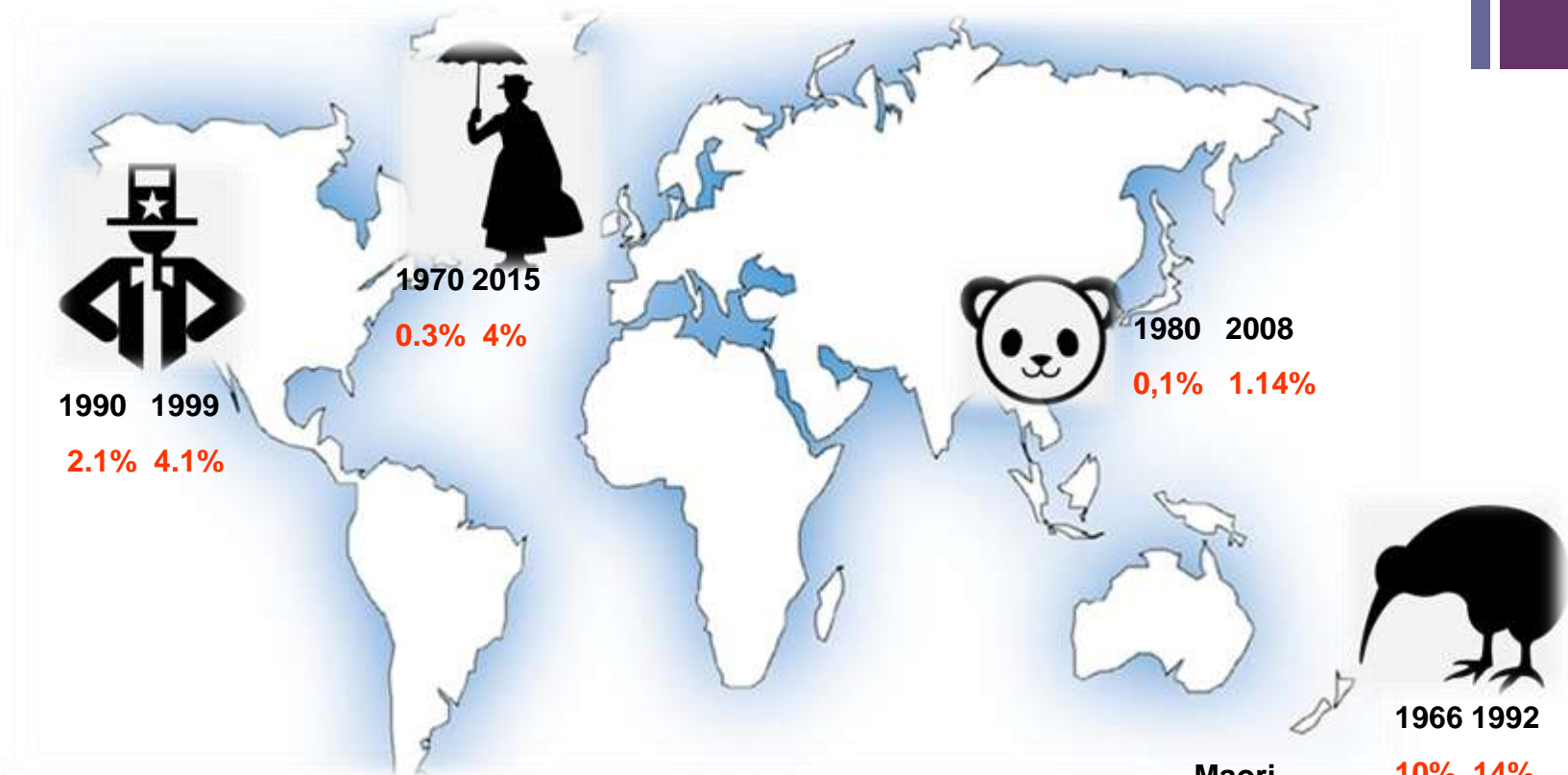
A köszvény mint szisztémás betegség

Hyperurikémia: Köszvény előtti állapot, melyben a szérum húgysavszint meghaladja az oldhatósági határát (férfiak $420 \mu\text{mol/l}$, nők $360 \mu\text{mol/l}$)

Köszvény: Ízületi és extraarticularis elváltozásokkal járó megbetegedés, melyet a purinanyagcsere zavara miatt keletkezett húgysavkristályok kicsapódása idéz elő



+ Epidemiológia



Kuo, C.-F. et al. Nat. Rev. Rheumatol, 2015

Bardin T et al Arthritis Care Res 2016;68:261-266

Miao Z et al. J Rheumatol 2008;35:1859-1864.

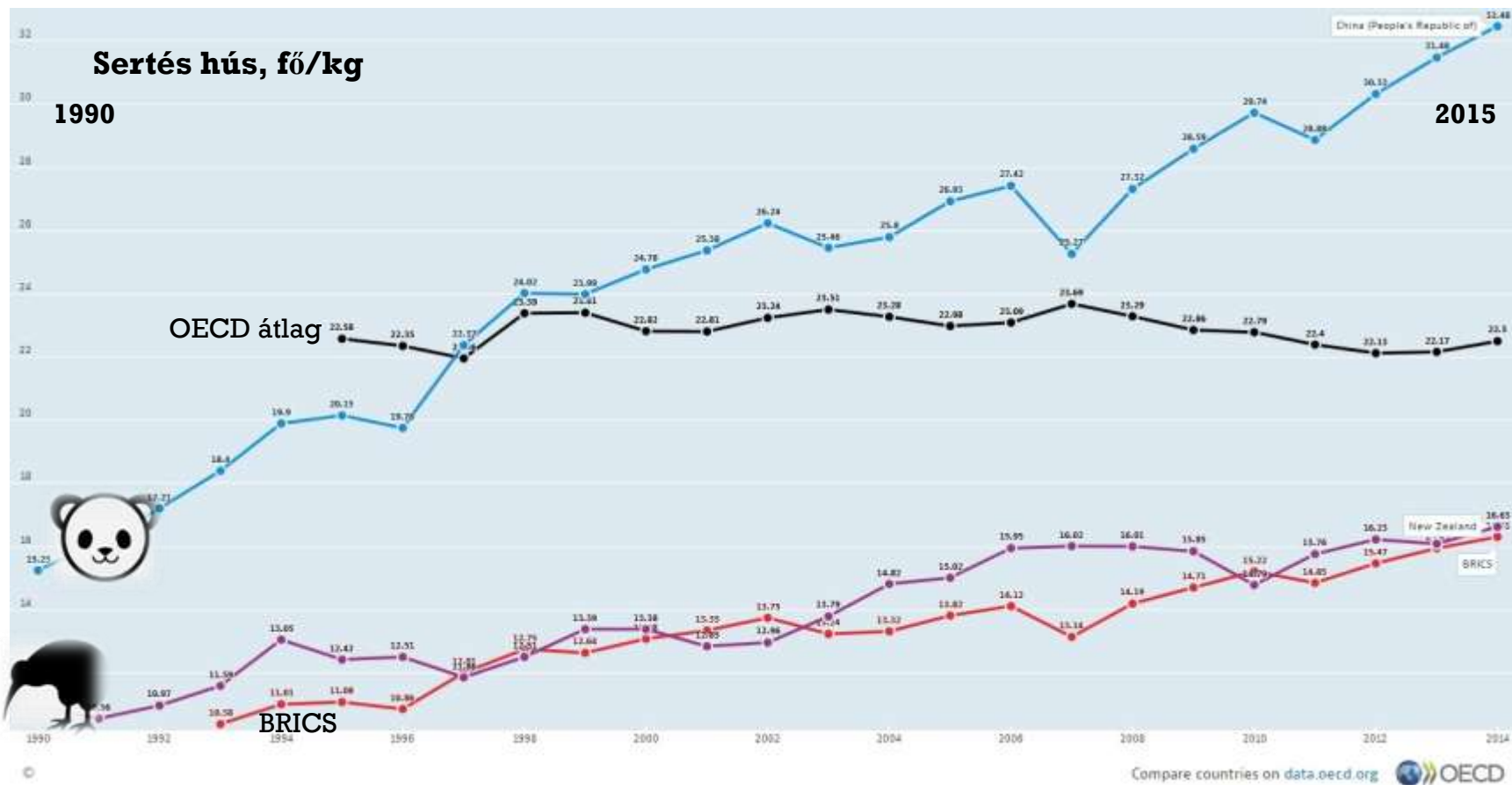
Wallace K et al. J Rheumatol 2004;31:1582-1587.

Annemans L et al. Ann Rheum Dis 2008; 67(7):960-966

Maori 10% 14%
Caucasian 2% 6%

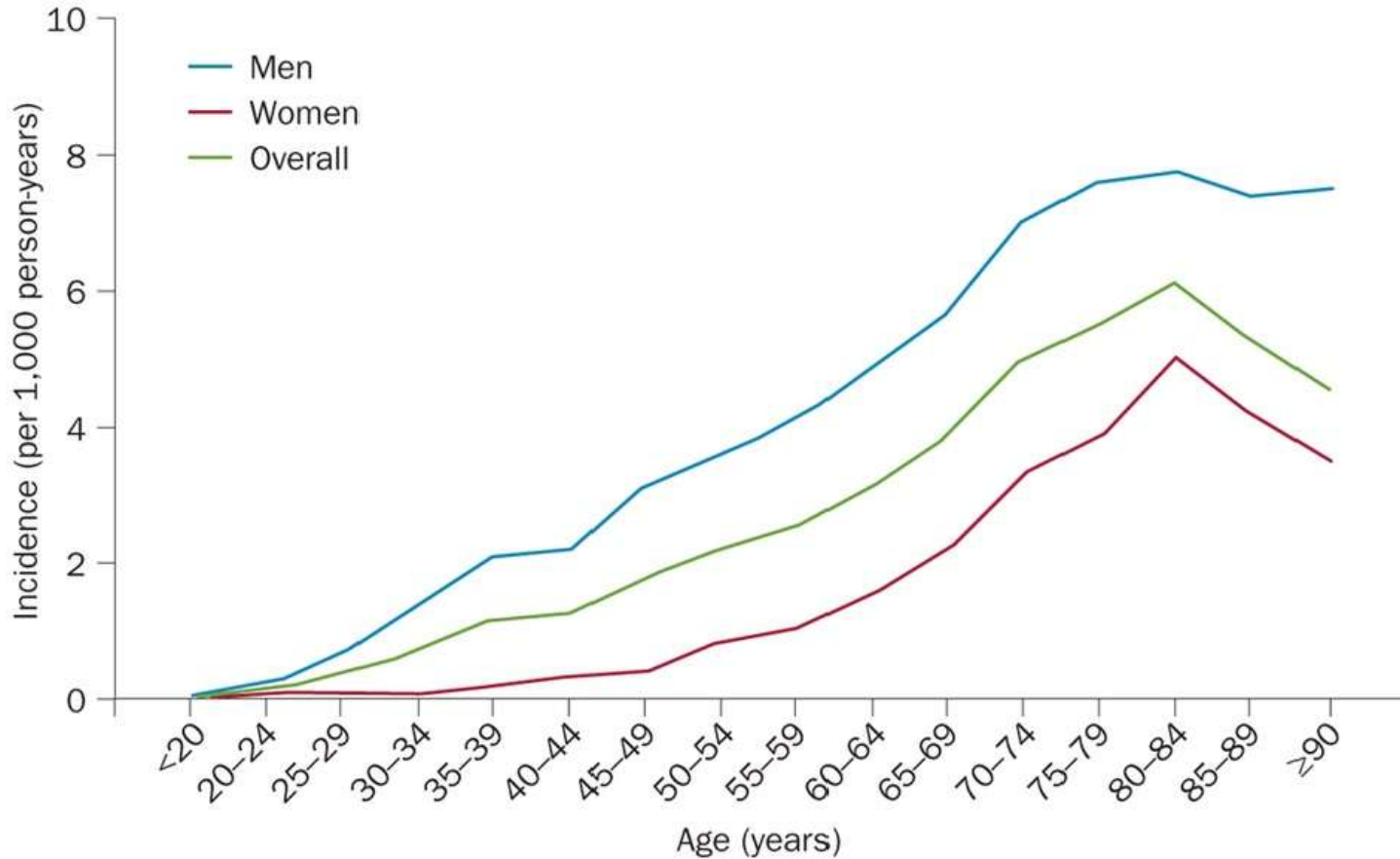
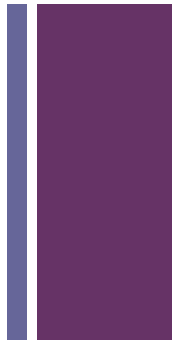


Egy főre eső hús fogyasztás változása



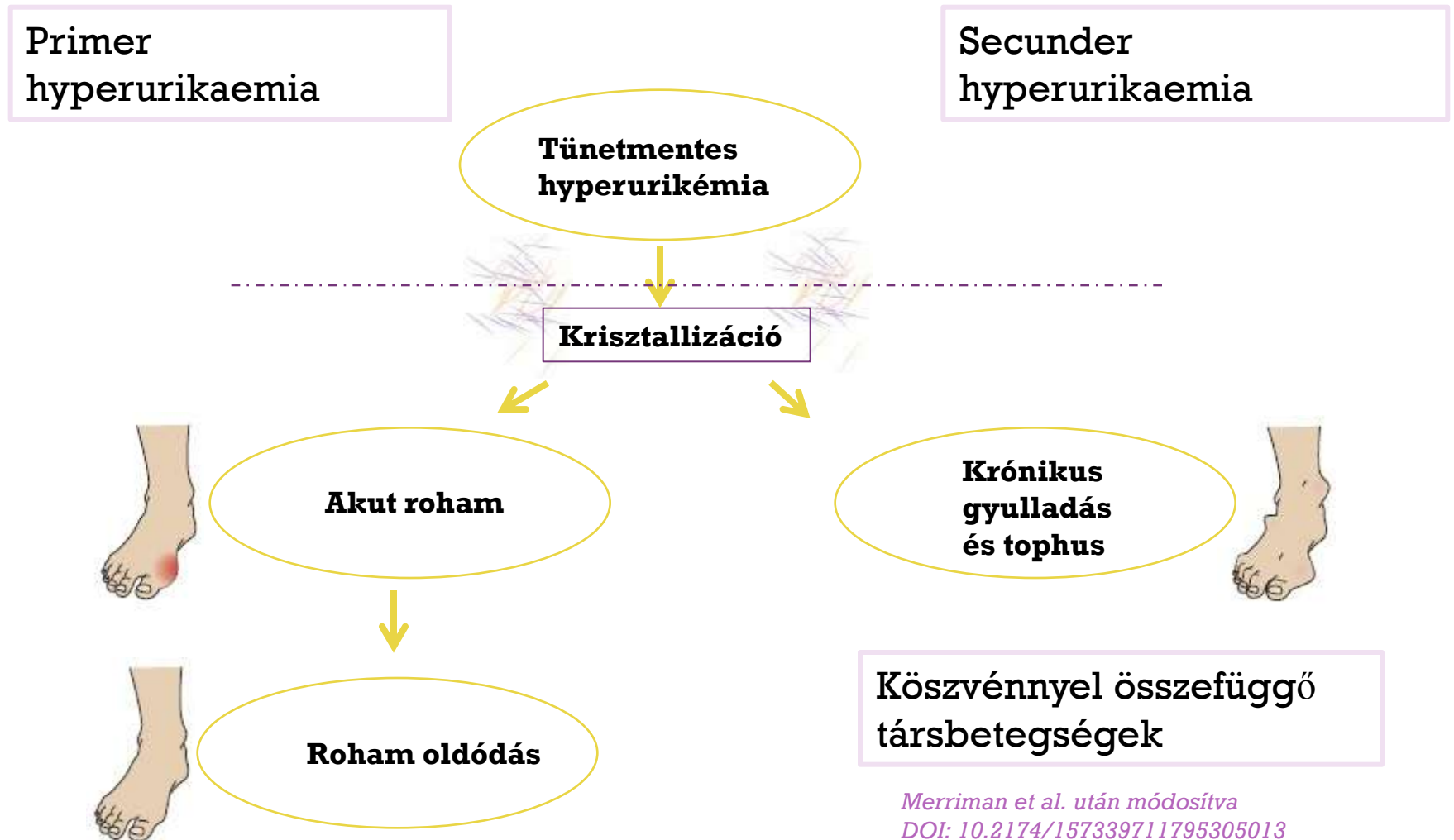


A köszvény prevalenciájának változása

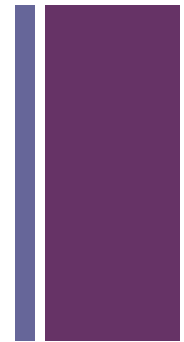


Kuo C. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors, Nature Reviews of Rheumatology 11, 649–662, 2015

+ A hyperurikaemia és köszvény patomechanizmusa



+ A köszvényes roham klinikuma

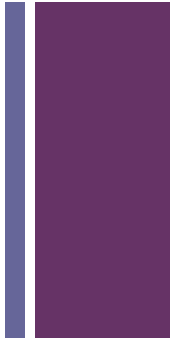
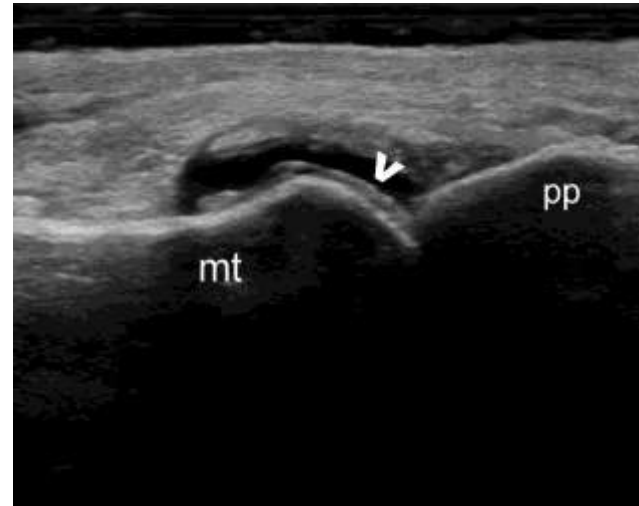
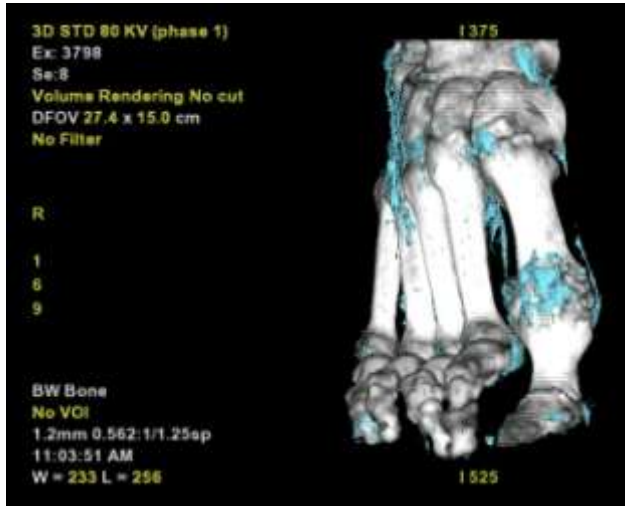
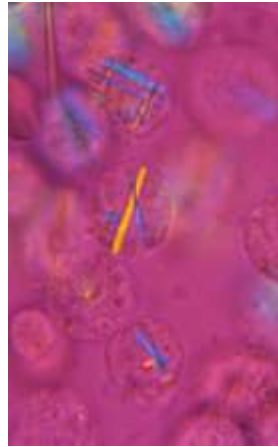
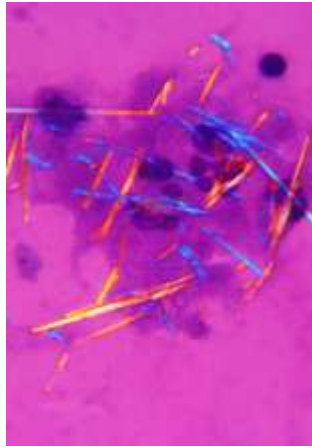




			Pontszám
Első lépcső: Belépési kritérium (A további kritériumok csak ennek teljesítése esetén értelmezhetők.)		Legalább egy alkalommal jelentkező perifériás ízületi és/vagy bursában megjelenő duzzanat, fájdalom vagy érzékenység.	
Második lépcső: Elégséges (abszolút) kritérium (Teljesítése esetén a köszvény diagnózis igazolt.)		MNUM kristály tünetes ízületből, bursából, illetőleg tophusból való kimutatása	
Harmadik lépcső: Klasszifikációs kritériumok (Amennyiben az elégséges kritérium nem teljesült)		Súlyos veseelégtelenség, hypertonia, gyógyszerhatás, ólom intoxikáció, (alkohol okozta) laktát acidosis, diabetes mellitus, etc.	
Klinikai kritériumok	Típusos ízületi gyulladás/bursitis (korábban meglévő is)	Boka, vagy lábtőcsontokra lokalizált mono/oligoartikuláris érintettség I. MTP ízület nélkül	1
		I. MTP ízületi érintettséggel	2
	Roham karakterisztika	Egy jellemző	1
	<ul style="list-style-type: none">ErythemaNyomásérzékenységJárásképtelenség (érintett ízületi mozgásfunkció jelentős csökkenése)	Két jellemző	2
		Három jellemző	3
A roham időbelisége	Egy tipikus epizód	1	
<ul style="list-style-type: none">24 óra alatt elért maximális fájdalomMax. 14 nap alatt oldódó panaszokRohamok közötti panaszmentesség	Tipikus recidív epizódok	2	
	Tophus megléte: Bőrön áttetsző krétaszerű szubkután csomó tipikus lokalizációval (ízület, fül, olecranon bursa, ujjak, Achilles-ín)	Igazolt	4
Laboratóriumi kritériumok	Szérum húgysav: húgysavanyagcserét befolyásoló gyógyszerek hiányában, legalább 4 héttel rohamkezdés után, lehetőség szerint kontrollálva, a legmagasabb értéket számításba véve Synovialis folyadék: (korábban) tünetes ízületből vett synovialis folyadék elemzése	<4 mg/dL (<240 μmol/L)	-4
		6–<8 mg/dL (360– <480 μmol/L)	2
		8–<10 mg/dL (480– <600 μmol/L)	3
		≥10 mg/dL (≥600 μmol/L)	4
		MNUM kristály negatív	-2
Képalkotó kritériumok	Képalkotó által igazolt MNUM kristály depozíció (valaha) tünetes ízületből/bursából: UH-al igazolt kettős kontúr vagy DECT-el igazolt urát depozíció Köszvényre jellemző ízületi destrukció: konvencionális röntgen vizsgálat által igazolt legalább 1 erózió a kézen és/vagy lábon	Igazolt (bármely modalitással)	4
		Igazolt	4



+ A köszvény diagnózisa



+ Újdonságok a köszvény kezelésében

Három általános alapelv

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-Sanabre,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁸ T L Jansen,⁹ 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 UH J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

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

+ Újdonságok a köszvény kezelésében

Három általános alapelv

1. Célértéken alapuló terápia

Köszvény esetén: 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl)



Súlyos és/vagy krónikus köszvény esetén: 300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl)

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,⁸ T L Jansen,⁹ 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 UH J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

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

+ Újdonságok a köszvény kezelésében

Három általános alapelv

1. Célértéken alapuló terápia
2. Komorbiditás kezelése

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-Sanabí,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁸ T L Jansen,⁹ 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 UH J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

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

+ Újdonságok a köszvény kezelésében

Három általános alapelv

1. Célértéken alapuló terápia
2. Komorbiditás kezelése
3. Életmód és környezeti rizikó

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-Sanabí,⁶ M Coyfish,⁷ S Guillo,⁸ T L Jansen,⁹ 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 UH J Zavada,¹⁸ W Zhang,² F Tubach,⁶ T Bardin¹

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

+ A hyperurikaemia vascularis hatásainak vázlatja

Hyperurikémia

Fokozott xantin-oxidoreduktáz aktivitás

Endothel diszfunkció

angiotensin II. ↑
endothelin-1 ↑
NO ↓

Proinflammatorikus hatás

oxigén-szabadgyökök ↑
thromboxán ↑
COX₂ ↑

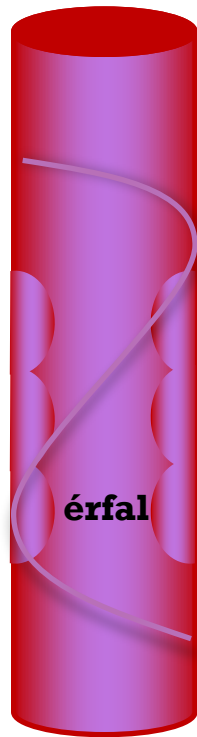
Intima-media proliferáció

PDGF ↑
RAAS ↑

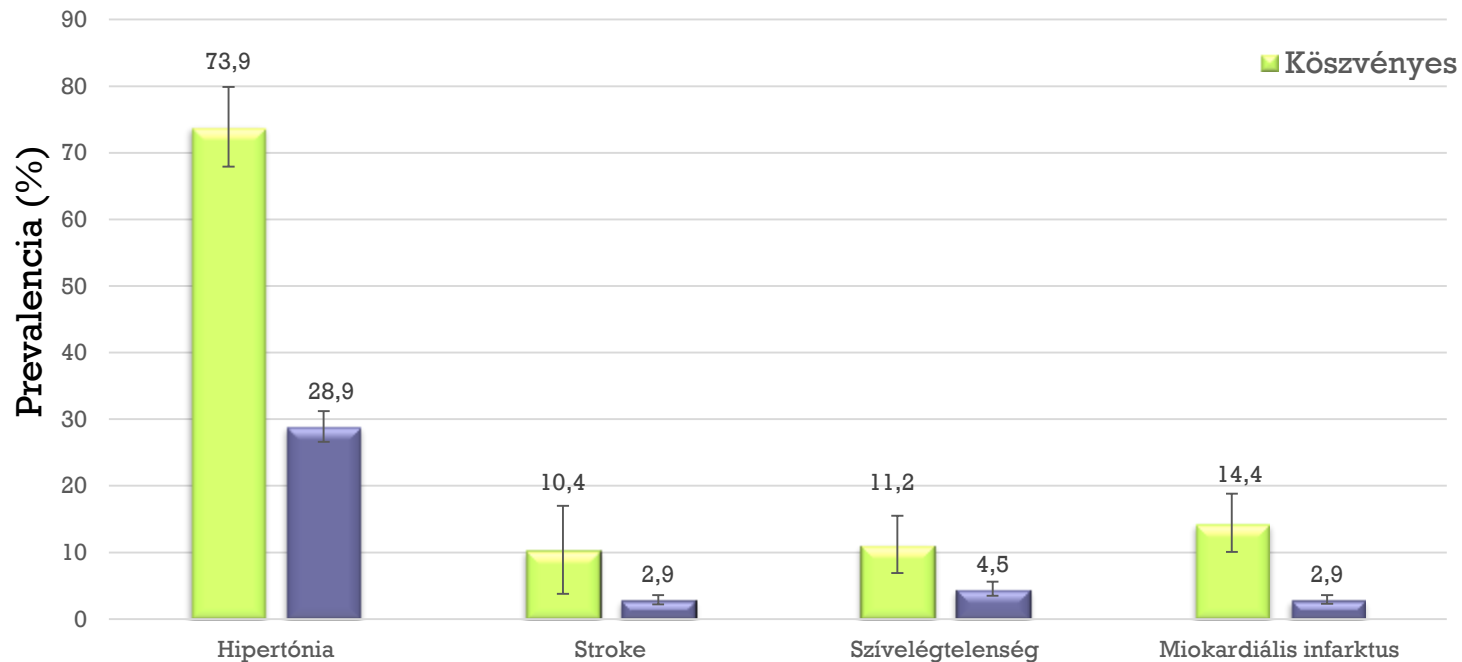
érfal

Plaque képződés

húgysav depozíció
LDL oxidáció ↑
kalcifikáció ↑



+ Cardio- és cerebrovascularis társbetegségek prevalenciája köszvényben





Gout and mortality

S. Y. Kim¹, M.A. De Vera^{2,3}, H.K. Choi^{2,3,4}

Gout and mortality / S.Y. Kim et al.

Table I. Studies of gout, CVD and mortality.

Study (ref.)	Population	Study design	No. subjects Gout (Total)	Follow-up Years	Outcomes	No. Subjects with outcome Gout (Total)	Adjusted effect size (95% CI)
Yu, 1980 (USA) (18)	A gout research clinic	Case Series	2,000	30	Mortality	382	N/A (Descriptive data)
Nishioka, 1981 (Japan) (10)	Gout patients	Case Series	104	8	CVD	28	N/A (Descriptive data)
Darlington, 1983 (UK) (11)	A rheumatology institute	Case Series	180	6	CVD mortality	5	N/A (O/I ratio, <i>ns</i>)
Abbot, 1988 (USA)* (13)	Framingham cohort	Cohort	94 (1,858)	32	CHD	37 (509)	1.60 (1.10-2.50) <i>s</i>
Gelber, 1997 (USA) (14)	Meharry-Hopkins cohort	Cohort	93 (1,624)	30	CHD	7 (182)	0.59 (0.24-1.46) <i>ns</i>
Janssens, 2003 (Netherlands)** (15)	Continuous morbidity Registration cohort	Case-control	170 (510)	11	CVD	44 (114)	0.98 (0.65-1.47) <i>ns</i>
Krishnan, 2006 (USA) (16)	Multiple Risk Factor Intervention Trial cohort	Cohort	1,123 (12,866)	6.5	a. Fatal MI b. All MI	22 (246) 118 (1108)	a. 0.96 (0.66-1.44) <i>ns</i> b. 1.26 (1.14-1.40) <i>s</i>
Chen, 2007 (Taiwan) (20)	Ho-Ping Gout database	Cross-sectional	22,572	N/A	QWMI	393	1.18 (1.01-1.38) • <i>s</i>
Choi, 2007 (USA) (21)	Health professionals Follow-up cohort	Cohort	2,773 (51,297)	12	a. All-cause mort. b. CVD mortality c. CHD mortality	645 (5825) 304 (2132) 238 (1576)	a. 1.28 (1.15-1.41) <i>s</i> b. 1.38 (1.15-1.66) <i>s</i> c. 1.55 (1.24-1.93) <i>s</i>
Krishnan, 2008 (USA) (19)	Multiple Risk Factor Intervention Trial cohort	Cohort	655 (9,105)	17	a. Fatal MI b. CHD mortality c. CVD mortality	36 (360) 78 (833) 110 (1241)	a. 1.35 (0.94-1.93) <i>ns</i> b. 1.35 (1.06-1.72) <i>s</i> c. 1.21 (0.99-1.49) <i>ns</i>
Cohen, 2008 (USA) (25)	US Renal Data System dialysis patients	Cohort	24,415 (234,794)	5	a. All-cause mort. b. CVD mortality	• •	a. 1.49 (1.43-1.55) <i>s</i> b. 1.47 (1.26-1.59) <i>s</i>

* Results reported for males only; **Results reported for gout cases with no prevalent CVD; • Effect size for frequency of gout attack on outcome; • No. of outcomes not reported.

CVD: cardiovascular disease; CHD: coronary heart disease; MI: myocardial infarction; O/I ratio: ratio of observed vs. expected deaths; QWMI: Q-wave myocardial infarction; s: gout is independent predictor of outcome; ns: gout is not independent predictor of outcome.



Köszvény és renális komorbiditás kapcsolata



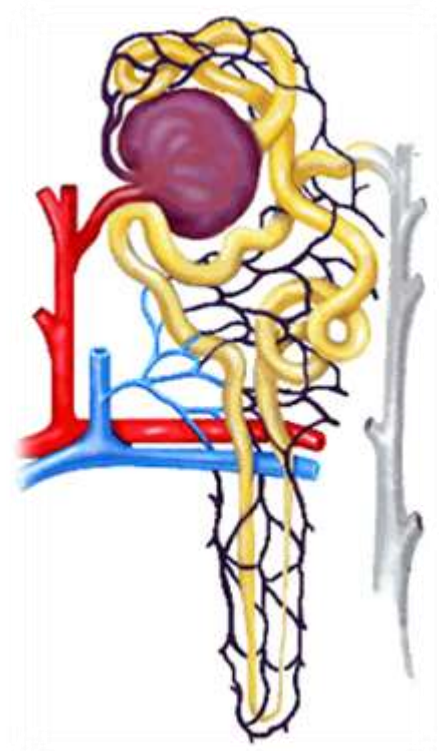
■ Nagy keresztmetszeti populációs vizsgálat

Zhu et al: Am J. Med 2012 (NHANES 2007-2008, Stg. 3 veseelégtelenség, OR:2,32)

■ Prospektív vizsgálatok

M. Goicoechea et al: CJASN 2010 (HS kontroll csökkenti a krónikus veseelégtelenség progresszióját, HR:0,53)

Kramer et al: Kidney Int 2003 (köszvény és vesekövesség társulása RR: 2,12, elsősorban hyperuricosuria és csökkent vizelet pH esetén)





Köszvény és metabolikus betegségek epidemiológiája



■ **Diabetes mellitus T2**

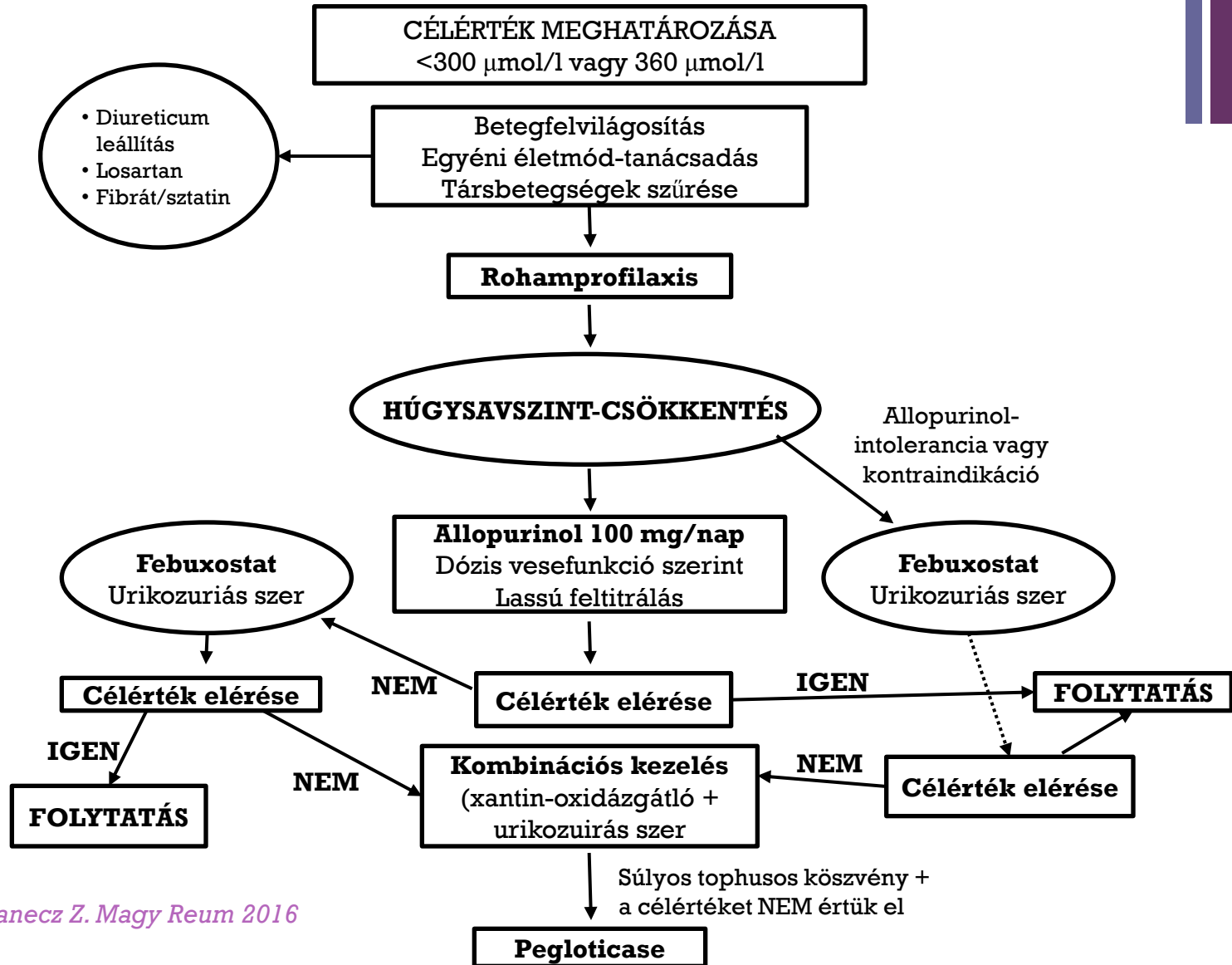
Zhu et al: Am J. Med 2012 (NHANES 2007-2008, T2DM
prevalencia köszvényben: 25,7% vs. 7,8%)

■ **Metabolikus szindróma**

Choi et al: Am J. Med 2007

(prevalencia köszvényben: 62,8% vs. 25,4%)

+ Krónikus húgysavcsökkentő terápia az ACR/EULAR ajánlás alapján köszvényben

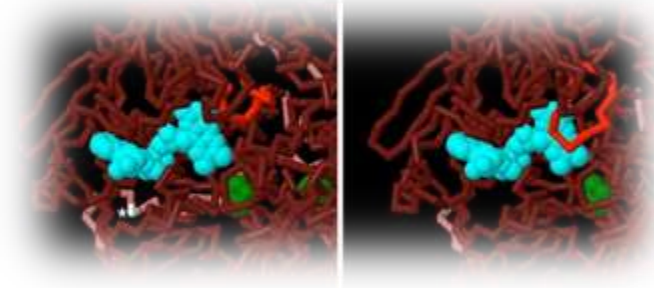




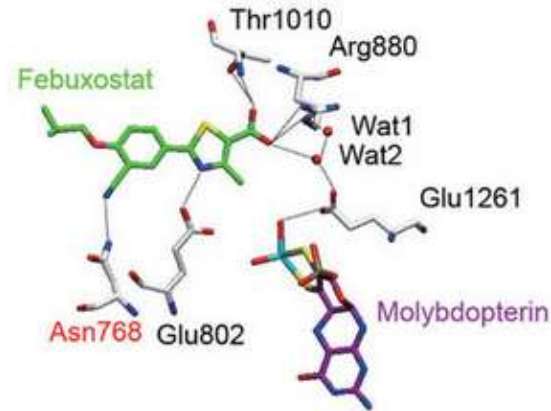
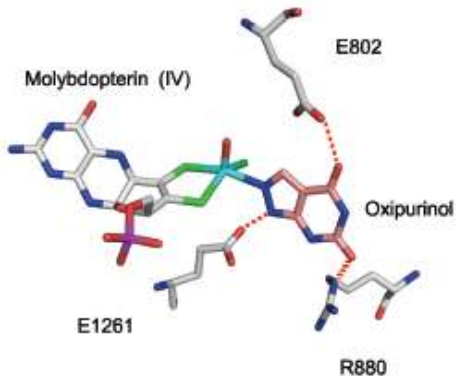
Xantin-oxidáz enzimcsalád inhibíció



- DEHIDROGENÁZ vs. OXIDÁZ



- PURIN ANALÓG vs. NON-PURIN INHIBITOR



Kikuchi H et al. Nature 2012

Hille R et al. FASEB J 1995

Protein Data Bank <https://pdb101.rcsb.org/motm/117>



Célérték elérése Xoi terápia mellett

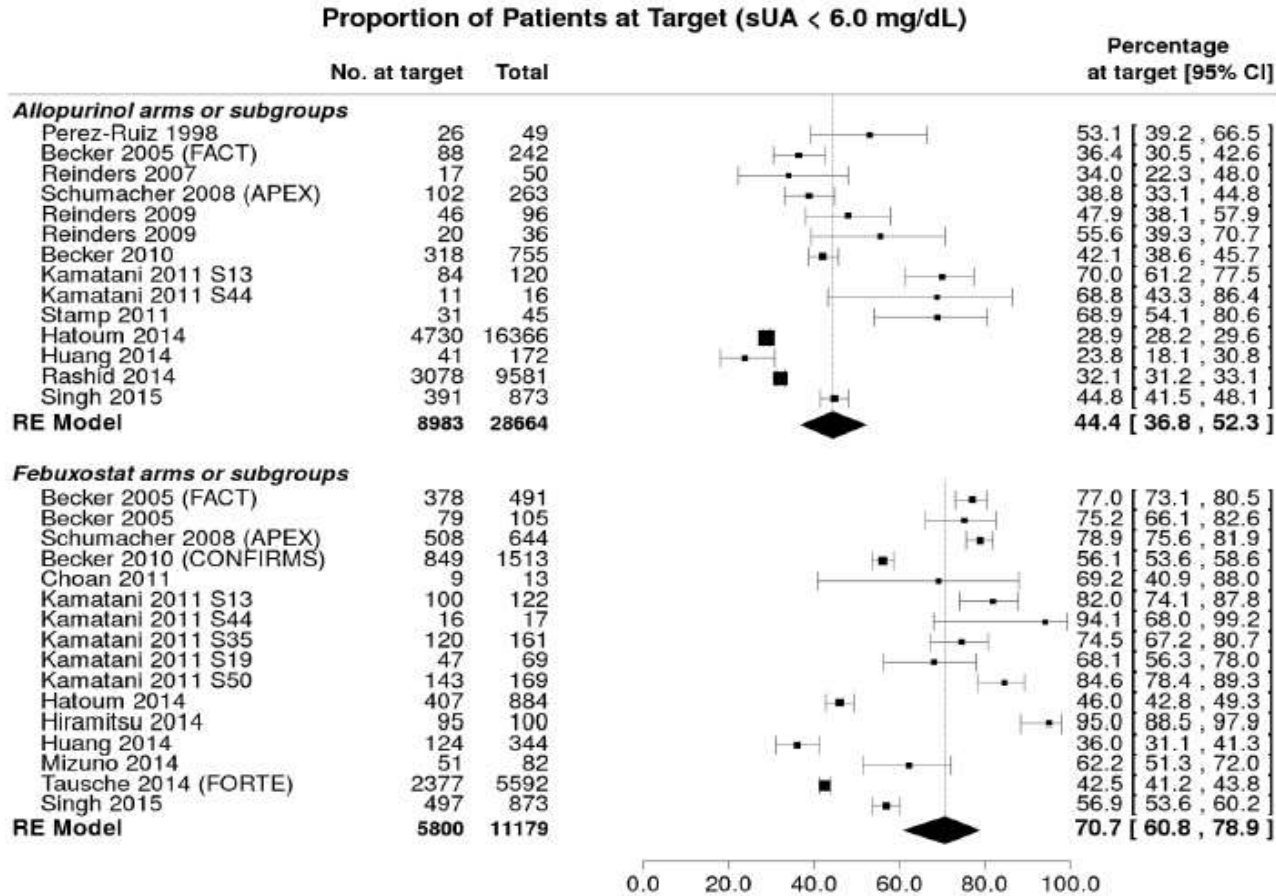
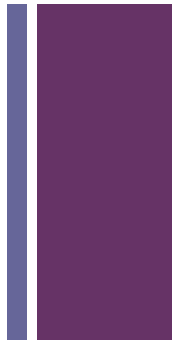


Figure 1. Pooled analysis of proportion of patients who achieved target values of sUA (≤ 6 mg/dl).



Célérték elérése Xoi terápia mellett

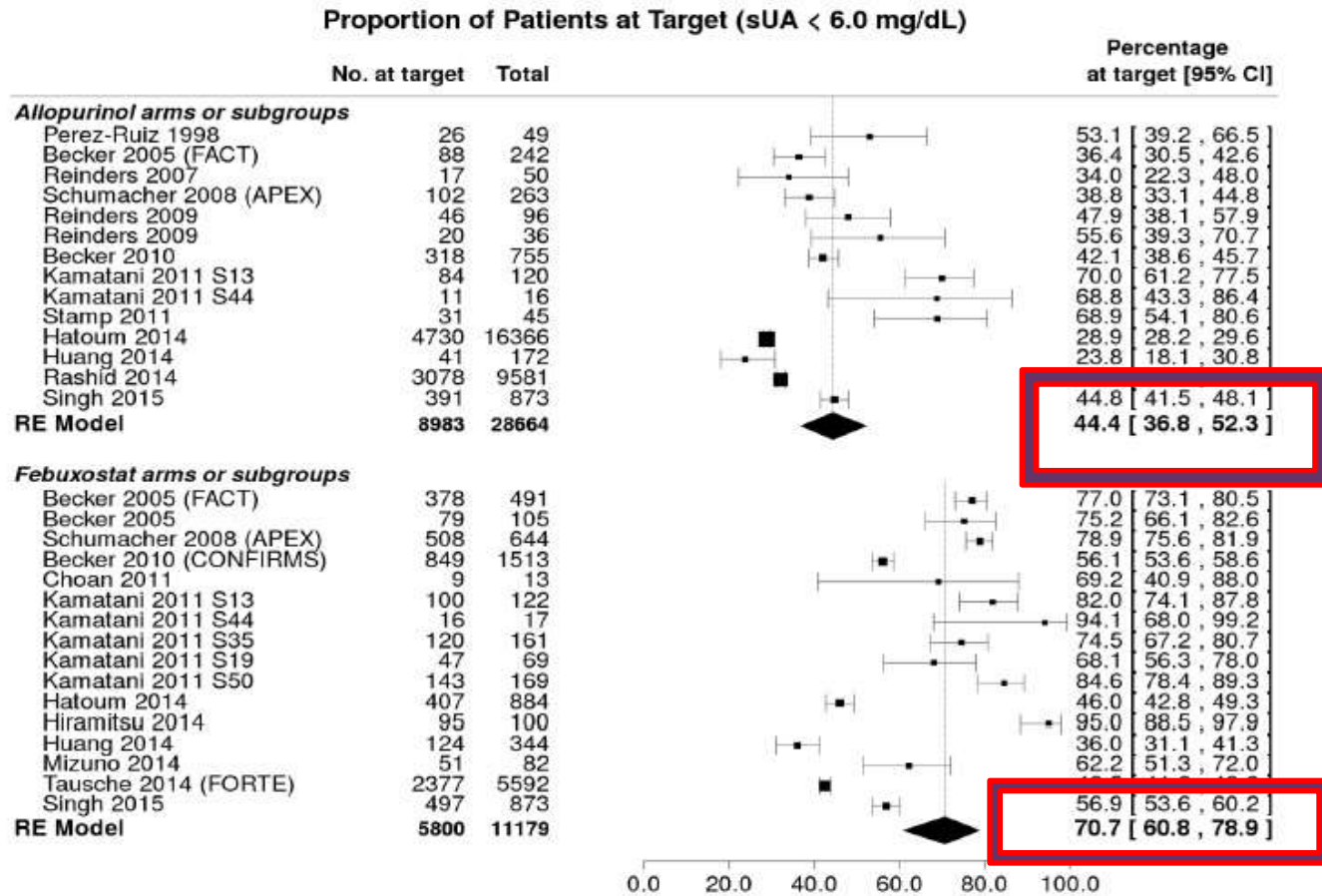
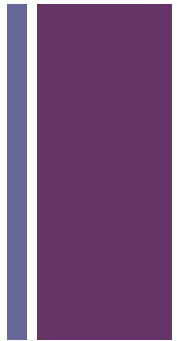


Figure 1. Pooled analysis of proportion of patients who achieved target values of sUA (≤ 6 mg/dl).



Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis

C. BORGHI¹, F. PEREZ-RUIZ²

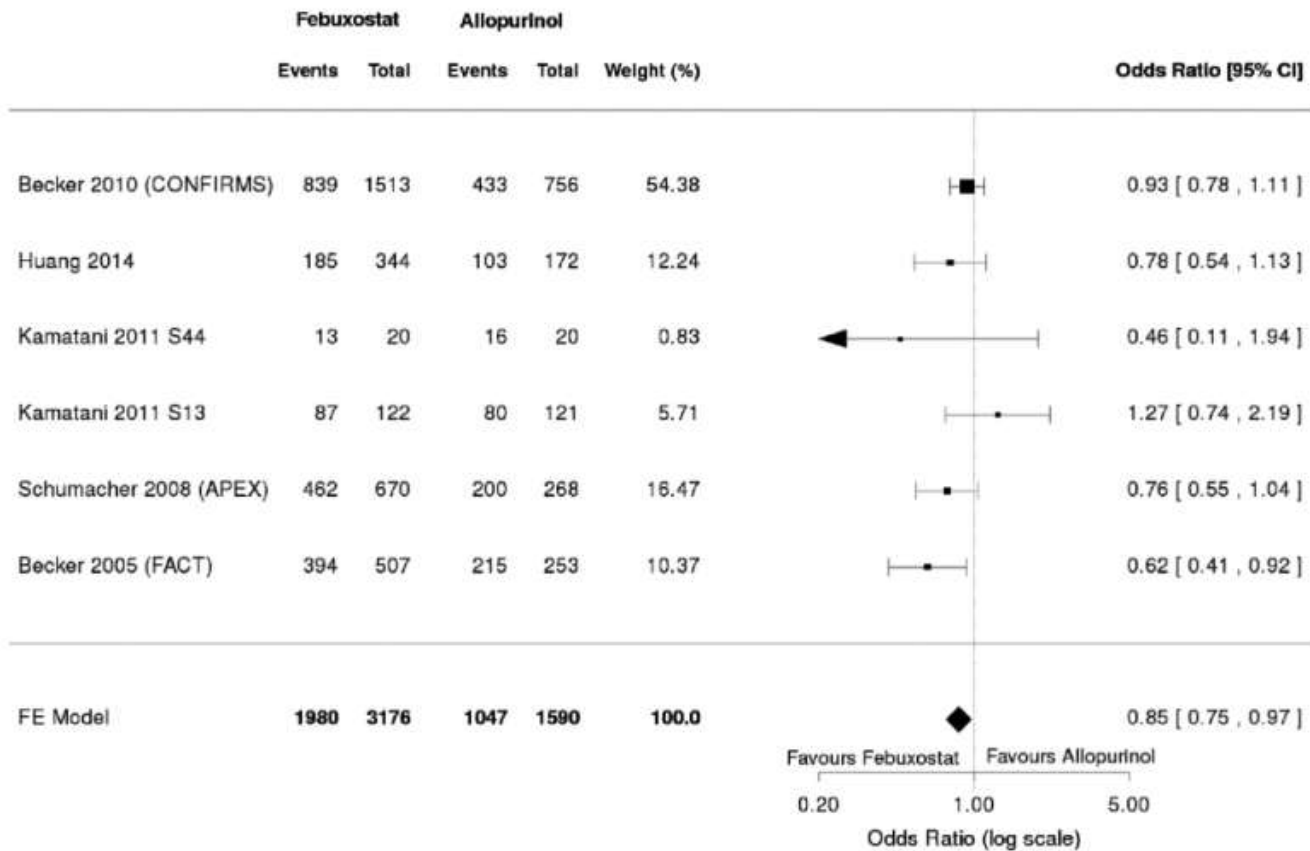


Figure 5. Pooled analysis of incidence of adverse events in studies comparing febuxostat and allopurinol.



Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis

C. BORGHI¹, F. PEREZ-RUIZ²

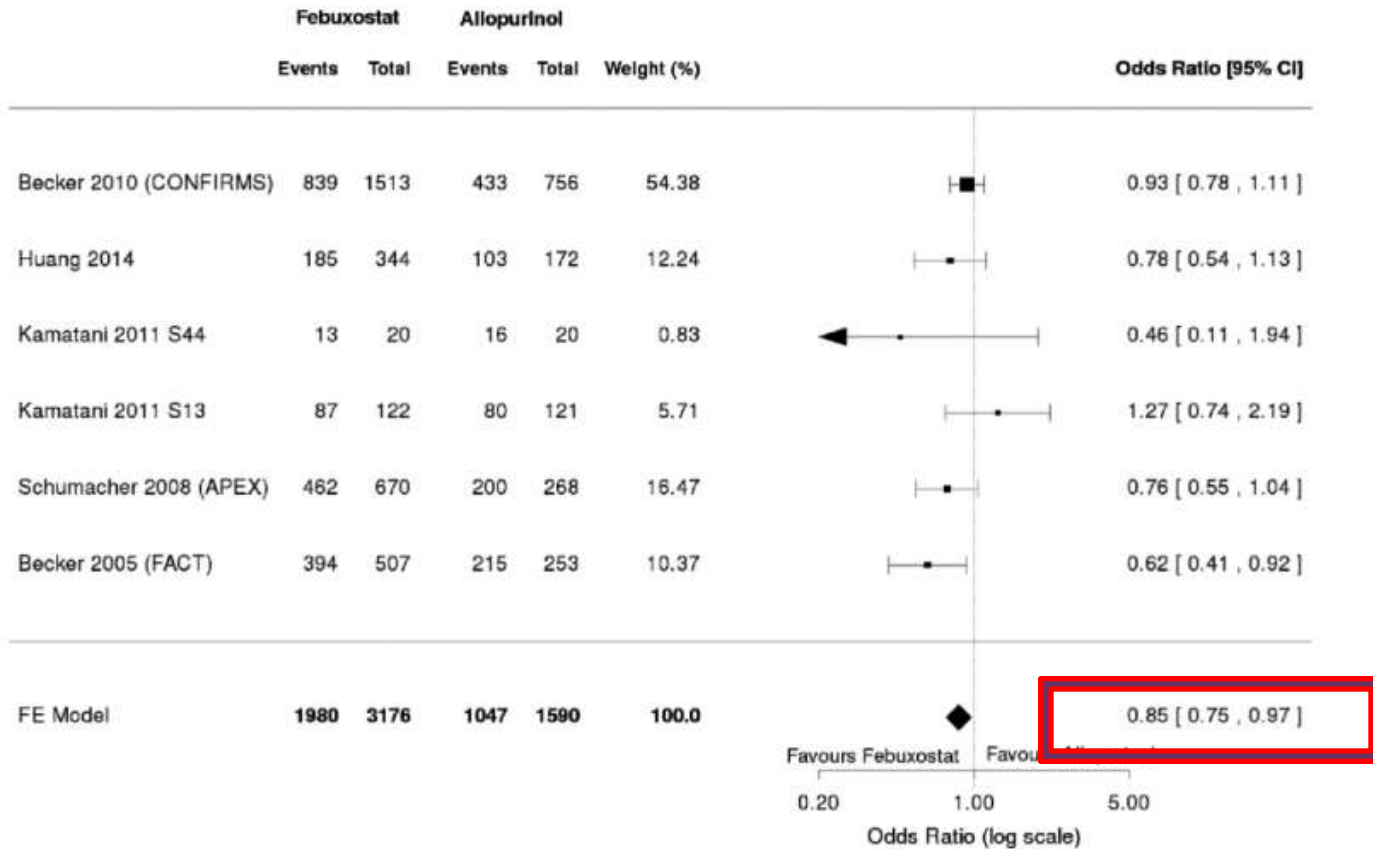


Figure 5. Pooled analysis of incidence of adverse events in studies comparing febuxostat and allopurinol.

+ Összegzés



Új képalkotó diagnosztikai lehetőségek

+ Összegzés



Új képalkotó diagnosztikai lehetőségek

A komorbiditások keresése és kezelése

+ Összegzés



Új képalkotó diagnosztikai lehetőségek

A komorbiditások keresése és kezelése

A 300/360umol/l alatti célérték elérése



**KÖSZÖNÖM
A
MEGTISZTELŐ
FIGYELMET!**





<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>

