

Köszvényes gyulladás



Dr. Pálinkás Márton

ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS
FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET



Bevezetés

Pathomechanizmus

Terápia

Az előadást a Novartis Hungária Kft. támogatta. Az előadás tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

HU1804814532 lezárás dátuma: 2018.04.18.

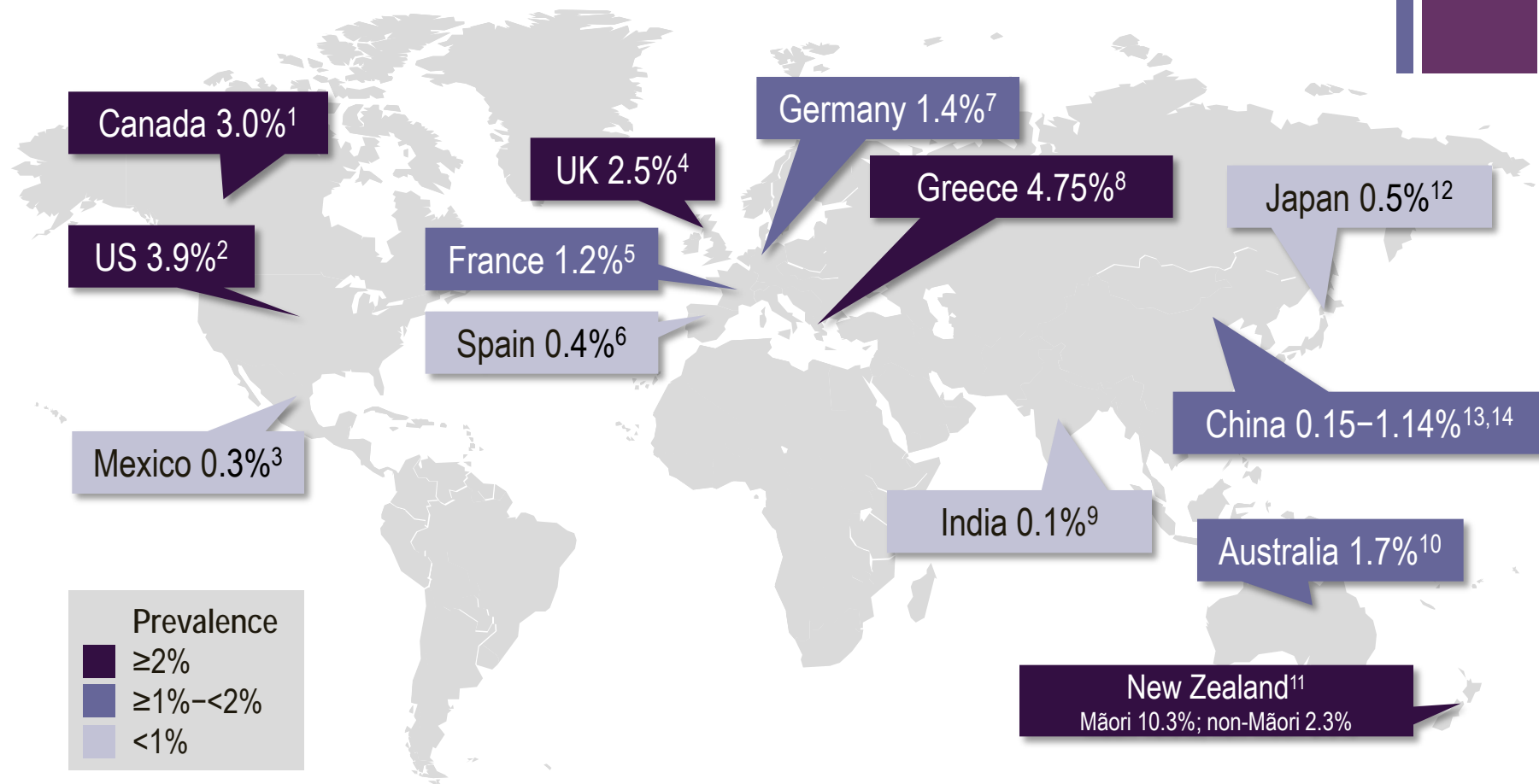
+ Definíció

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



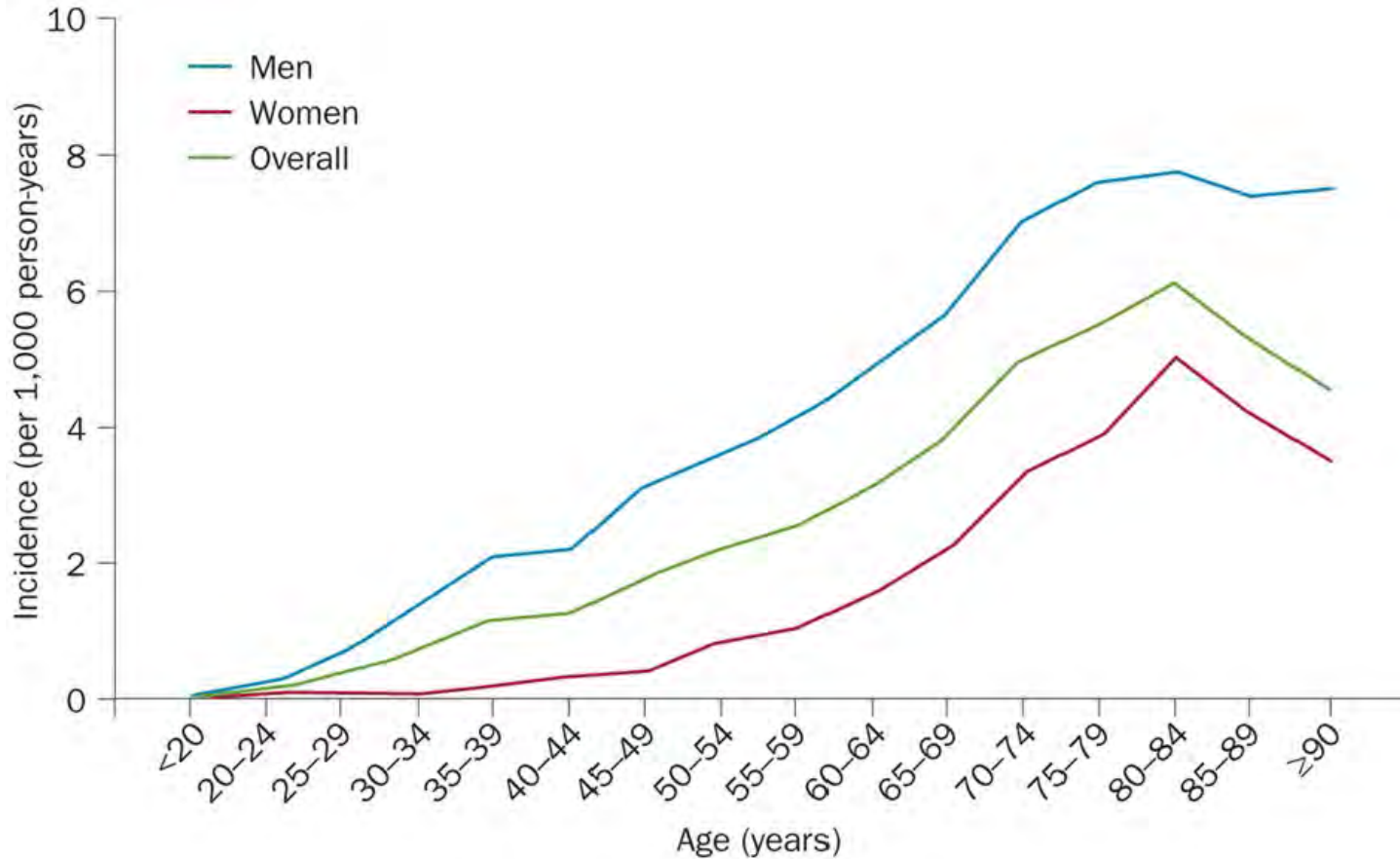
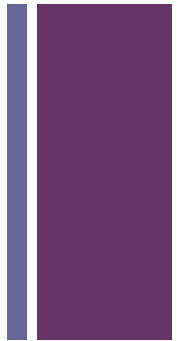
A köszvényes gyulladás világszerte súlyos problémát jelent



.1. Bradley E, DesMeules M. Public Health Agency of Canada. 2003. 2. [Zhu Y, et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136-41.](#) 3. [Peláez-Ballestas I, et al. *J Rheumatol.* 2011;86:3-8.](#) 4. [Kuo CF, et al. *Ann Rheum Dis.* 15 January 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204463. \[Epub ahead of print\]](#) 5. [Zalokar J, et al. *Sem Hop Paris.* 1981;13-14,664-70.](#) 6. Cañete J. ed. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas.* Spanish Society of Rheumatology. 2008. 7. [Annemans I, et al. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:960-6.](#) 8. [Anagnostopoulos I, et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:98.](#) 9. [Joshi VL, Chopra A. *J Rheumatol.* 2009;36:614-22.](#) 10. [Robinson PC, et al. *Intern Med J.* 2012;42:997-1007.](#) 11. [Stamp LK, et al. *Intern Med J.* 2013;43:678-84.](#) 12. [Hakoda M. *JMAJ.* 2012;55:319-23.](#) 13. [Zeng Q, et al. *Chin Med J \(Engl\).* 2003;116:66-9.](#) 14. [Miao Z, et al. *J Rheumatol.* 2008;35:1859-64](#)



A köszvény incidenciájának változása az életkorral



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



Növekvő egészségügyi probléma



- Rizikó tényezők^{1,2}
 - Növekvő életkor
 - Diéta
 - Alkohol fogyasztás
 - Társbetegségek (vese)
 - Gyógyszerfogyasztás (diuretikum)

- Növekvő egészségtudatosság/javuló diagnosztika³

- Gyarapodó terápia rezisztens esetek száma⁴⁻⁶:
 - Elégtelen gondozás
 - Rossz terápia adherencia

1. [Roddy E, et al. *Nat Clin Prac Rheum.* 2007;3:443-9.](#) 2. [Saag KG, Choi H. *Arthritis Res Ther.* 2006;8\(suppl 1\):S2.](#)
3. [Arromdee E, et al. *J Rheumatol.* 2002;29:2403-6.](#) 4. [Pascual E, Sivera F. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1269-70.](#)
5. [Singh JA, et al. *Arthritis Rheum.* 2007;57:822-9.](#); 6. [Riedel AA, et al. *J Rheumatol.* 2004;31:1575-81.](#)



Bevezetés

Pathomechanizmus

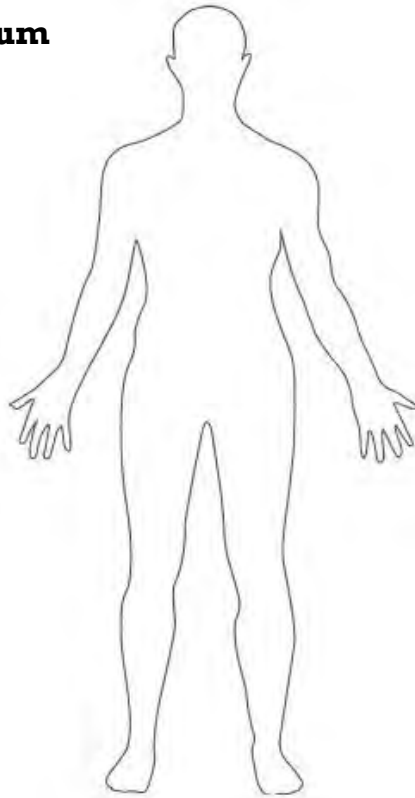
Terápia

+ A roham kialakulása

Szisztémás érintettség¹⁻³

1. Emelkedett szérum húgysav szint (hyperuricemia)

- Primer
- Secunder

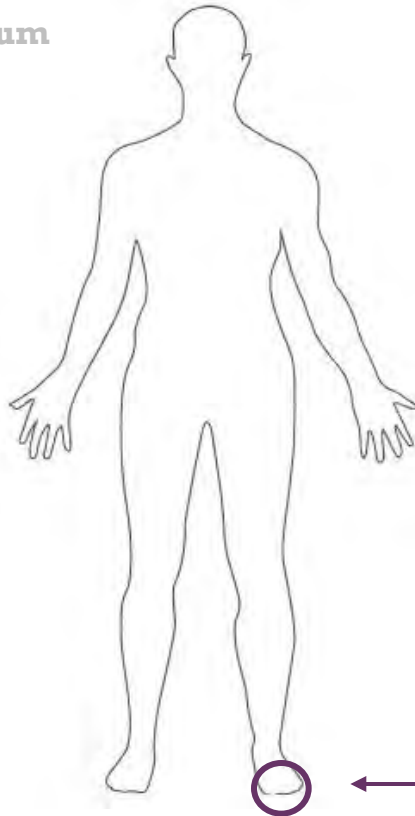


+ A roham kialakulása

Szisztémás érintettség¹⁻³

1. Emelkedett szérum húgysav szint (hyperuricemia)

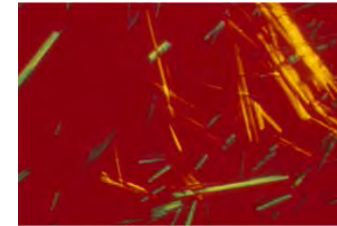
- Primer
- Secunder



Ízületi érintettség¹⁻³

2. Krisztallizáció

- Lokális környezet befolyásolja
- Urát/kation szint; hőmérséklet; pH; dehidráció



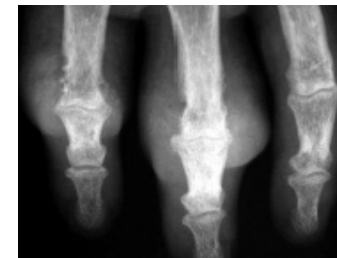
3. Akut roham

- ↑ IL-1 β termelés
- Erős fájdalom, bőrpír, duzzanat, funkcióvesztés

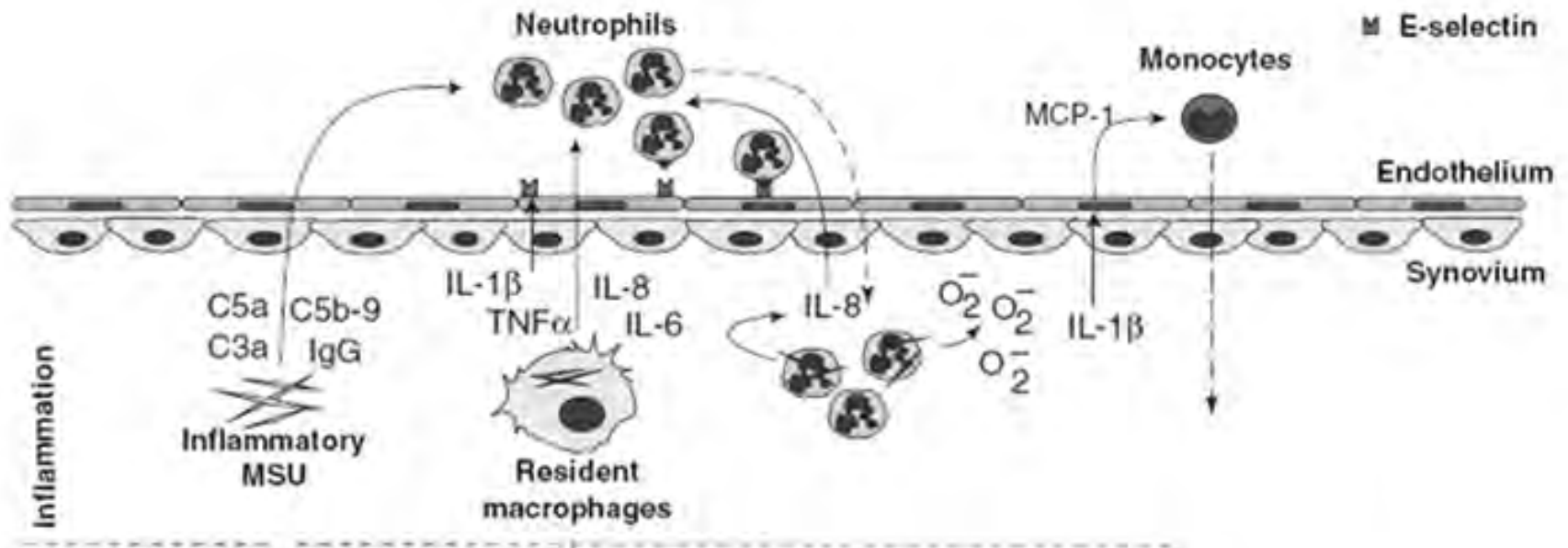


4. Tophus képződés és erosio

- Idegentestes reakció, MNUM kalcifikáció
- Csont és ízületi erosio



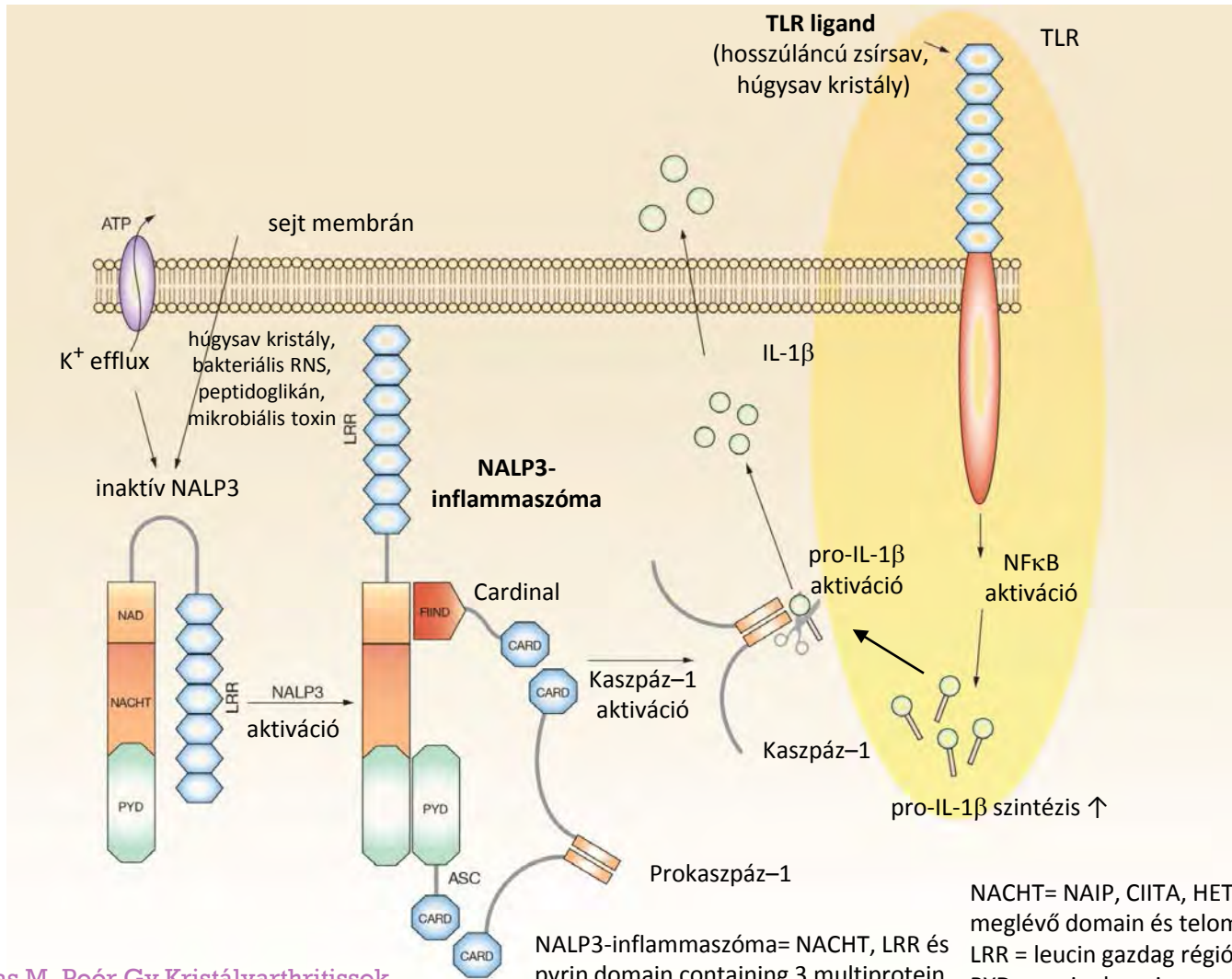
+ A gyulladás folyamata



Martin WJ, et al. *Immunol Cell Biol* 2010;88(1):15-19.

Schett G, Schauer C, Hoffmann M, et al. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open* 2015;1:e000046. doi:10.1136/rmdopen-2015-000046

+ A köszvényes gyulladás autoinflammatorikus háttere



Palinkas M, Poór Gy *Kristályarthritissek*
 In: *Klinikai reumatológia* (Szekanecz Z, Nagy Gy), Medicina, Budapest, in press

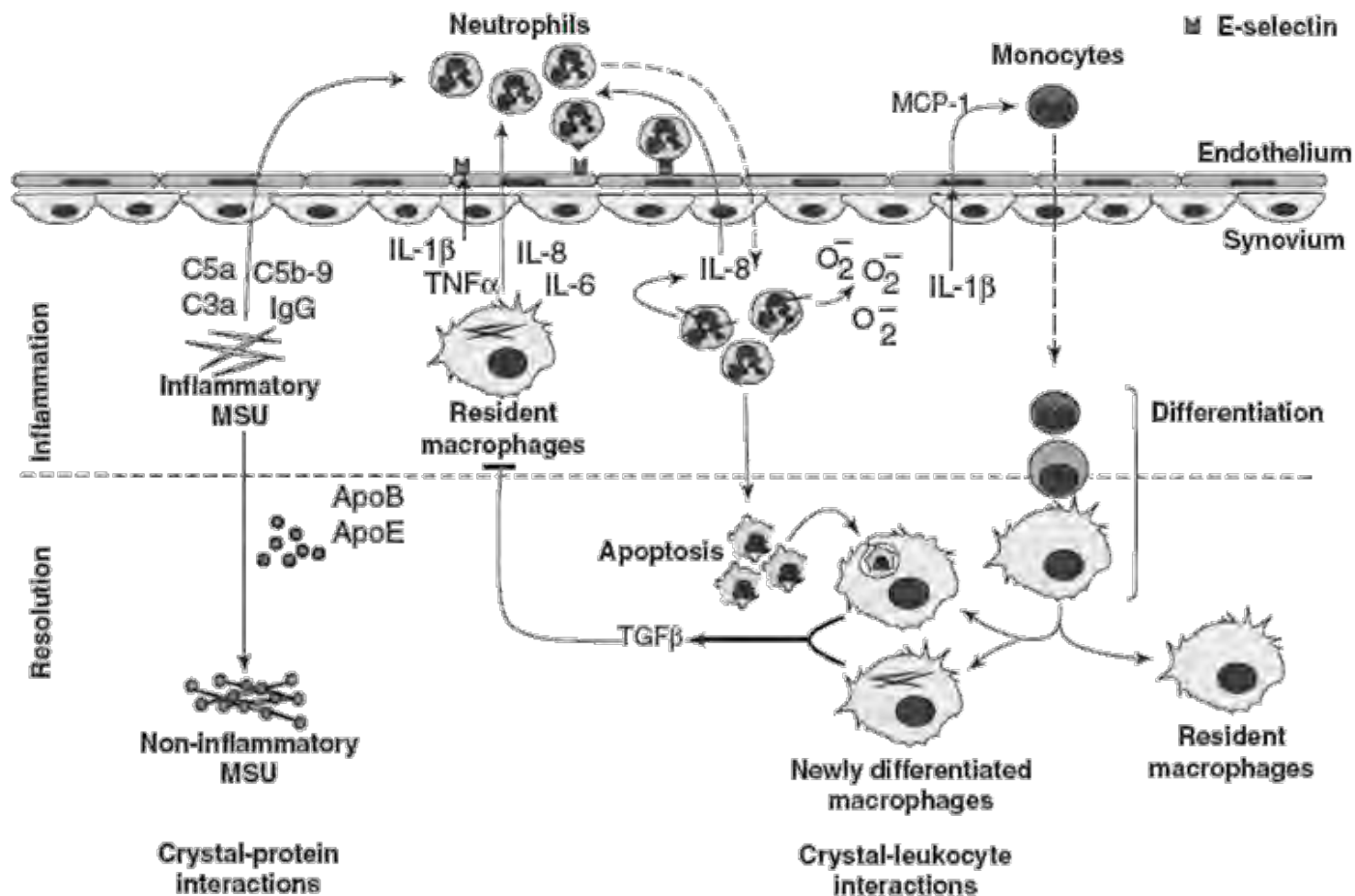
NALP3-inflammaszóma= NACHT, LRR és pyrin domain containing 3 multiprotein
 NAD = NACHT asszociált domain

NACHT= NAIP, CIITA, HET-E szerkezetekben meglévő domain és telomeráz asszociált protein
 LRR = leucin gazdag régió (leucin rich repeat)
 PYD = pyrin domain
 CARD = kaszpáz aktivációs domain

+ Kóros inflammaszóma működésben szerepet játszó fontosabb pontmutációk (SNP)

Pontmutáció (SNP)	Korábban ismert funkció
rs10754558 (NLRP3) NALP3 inflammaszóma alkotóeleme	Tranzkripció befolyásolása (G>C)
rs35829419 (NLRP3)	„Gain of function”CARD8pC10X –el kórosan magas IL1 szinttel járó arthritisben
rs7512998 (NLRP3)	nincs
rs2043211 (CARD8) IL-1 β szekréció negatív regulátora	C10X csonkolt fehérjét eredményez, mely nem mérsékli az NF κ Btranszkripciót
rs1143623 (IL1B) proinflammatorikus citokin	Fokozott IL1-B szint Crohn betegségben
rs4696480 (TLR2) Toll-like receptor a NALP3 inflammaszóma aktivációban játszhat szerepet	Reporter gén expresszió fokozódás (THP-1-derived nuclear protein kötő hely)
rs2569190 (CD14) TLR2 adaptor molekula	Tranzkripció aktivitást befolyásolja
rs8653 (MYD88) TLR2 jelátviteli pálya transducere	A allél potenciális miR-562b kötőhelyet képez
rs17525809 (P2RX7) purin receptor a NALP3 inflammaszóma aktiválódásban	Missense variáns aktivitás (Val>Ala) csökkenést jelent
rs4878104 (DAPK1) „death associated kinase 1” NALP3 aktivációban	Allélspecifikus különbségeket mutat be az expresszió során
rs7212 (TXNIP) thioredoxin-interakciós fehérje az aktiváció során	G allél esetén fokozott mRNA expresszió a simaizomsejtekben

+ A roham oldódása



Martin WJ, et al. *Immunol Cell Biol* 2010;88(1):15-19.

Schett G, Schauer C, Hoffmann M, et al. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open* 2015;1:e000046. doi:10.1136/rmdopen-2015-000046



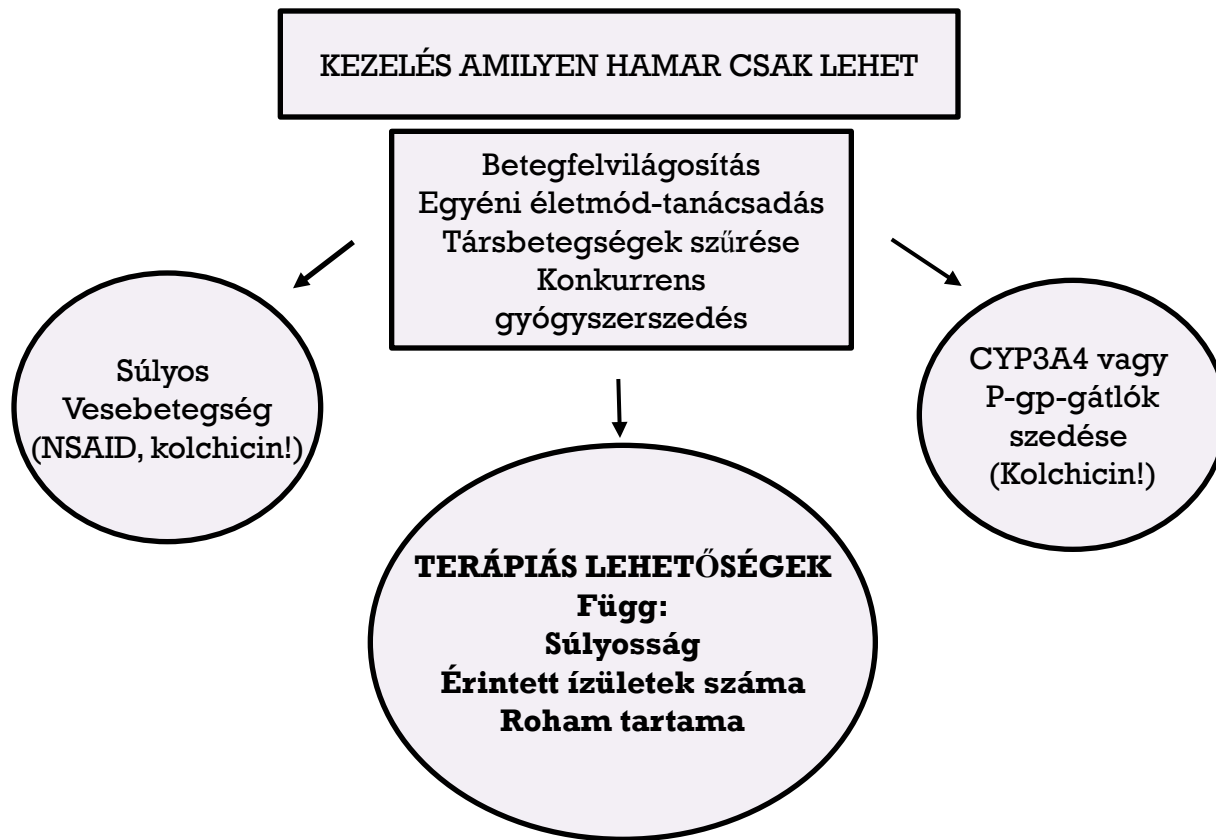
Bevezetés

Pathomechanizmus

Terápia



Köszvényes gyulladás kezelése az EULAR ajánlás fényében



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. Becco,⁵ J. Castañeda-Sanabria,⁶ M. Coyfish,⁷ S. Guillo,⁸ T. L. Jansen,⁹ H. Janssens,⁹ F. Liote,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,⁹ T. Bardin¹

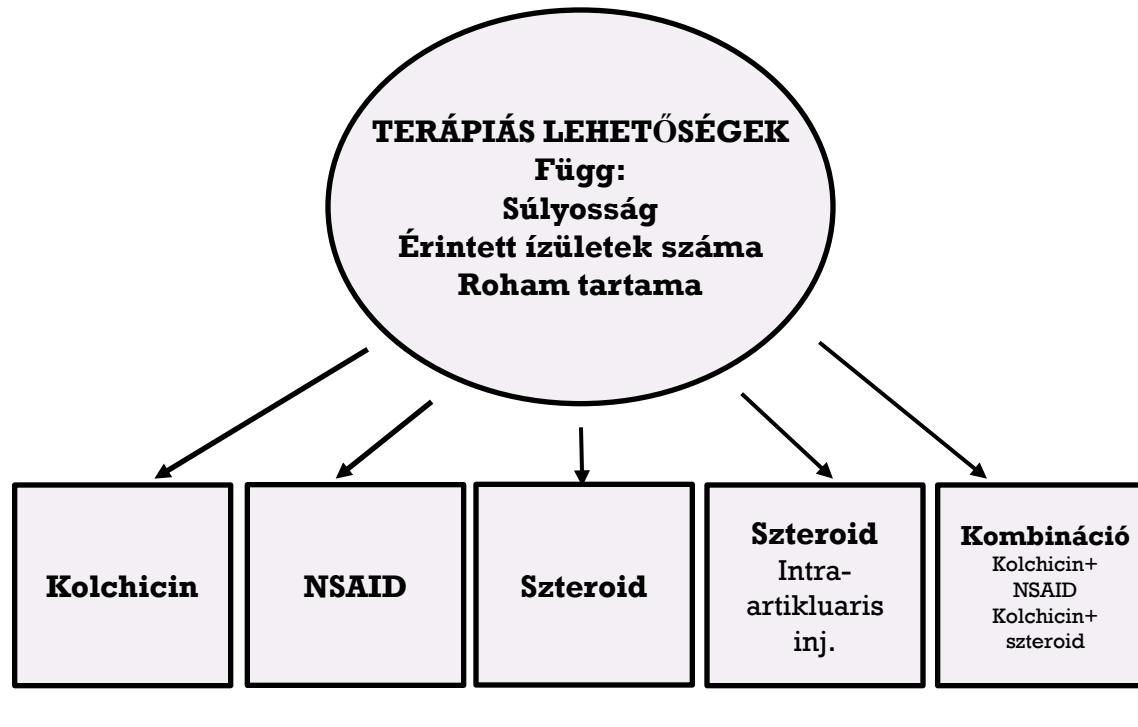
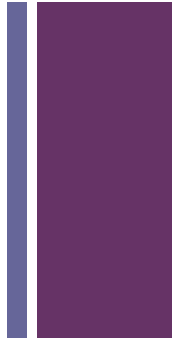
EXTENDED REPORT

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,⁷ 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

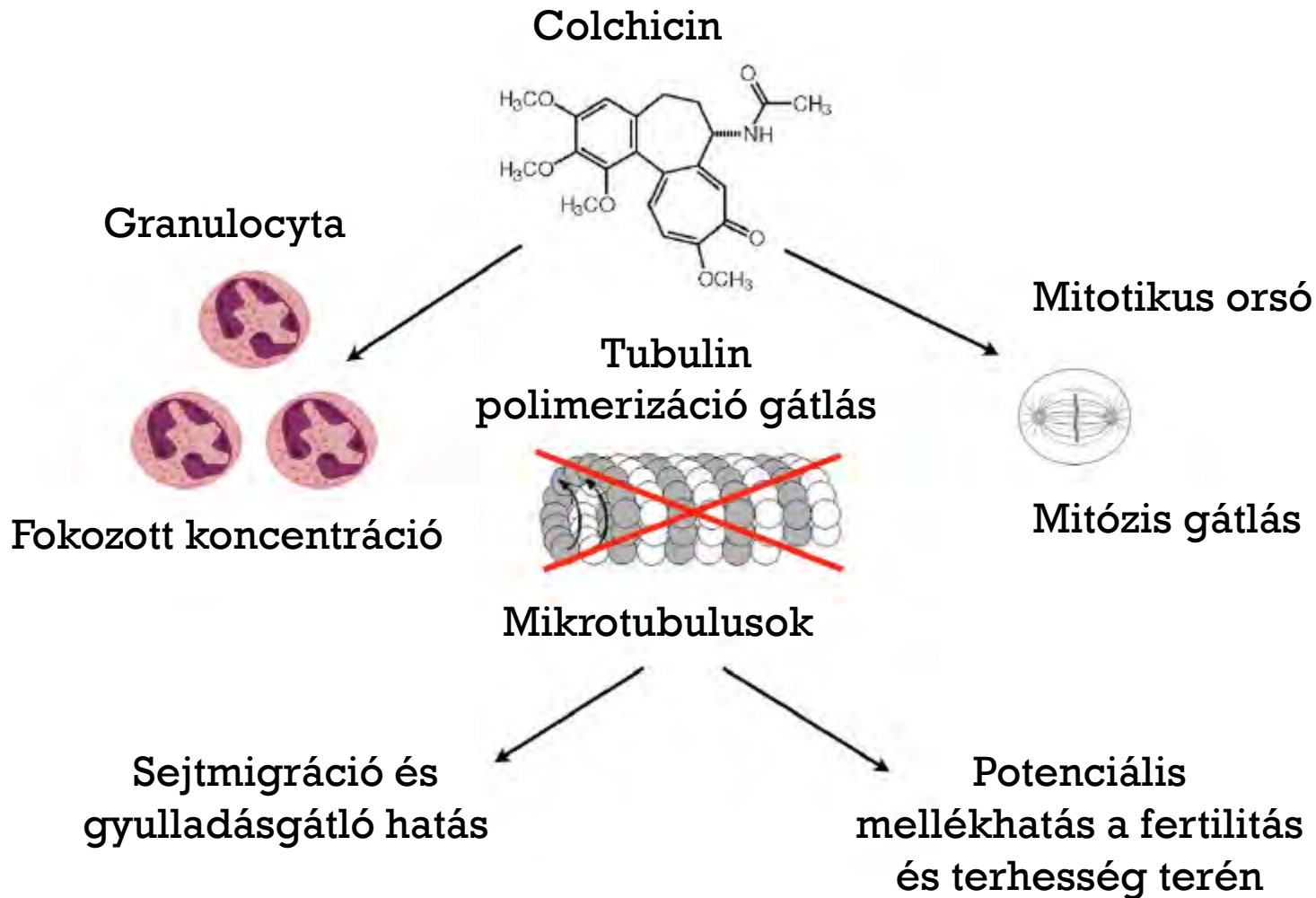
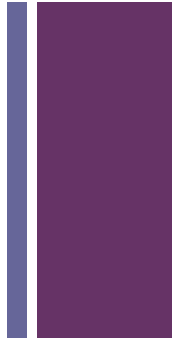


Köszvényes gyulladás kezelése az EULAR ajánlás fényében



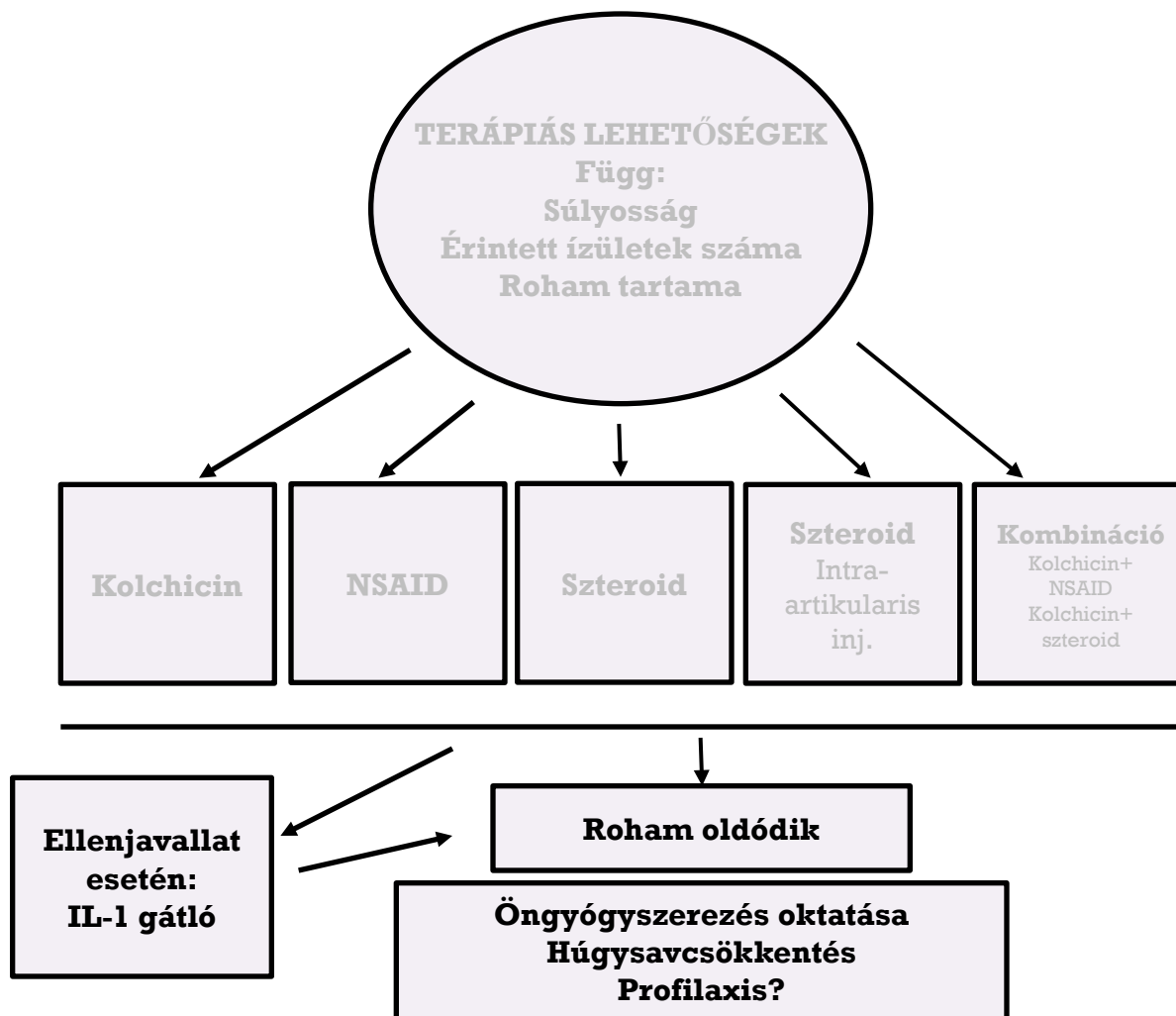


Colchicin hatásmechanizmusa

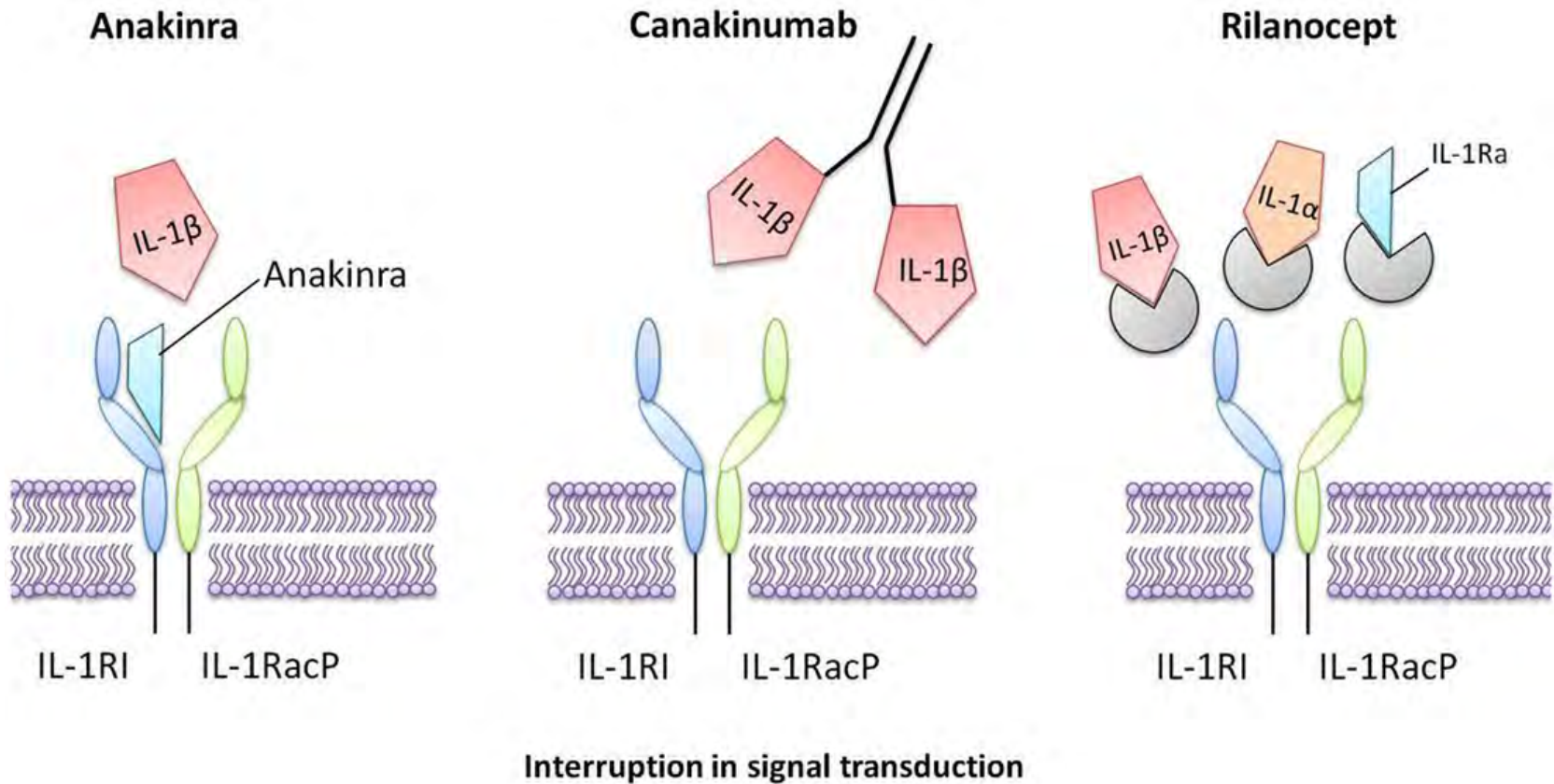




Köszvényes gyulladás kezelése az EULAR ajánlás fényében



+ Célzott IL-1 gátlás mechanizmusai

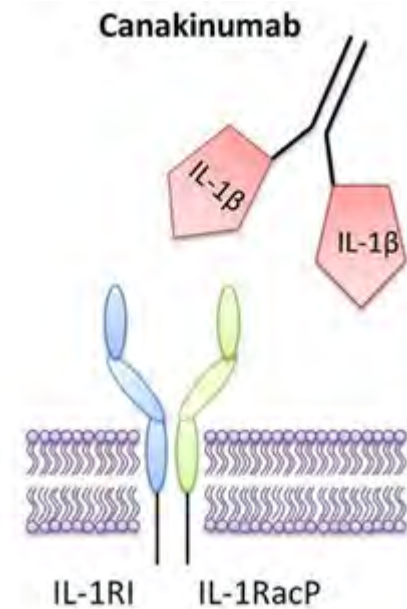




Canakinumab főbb jellemzői

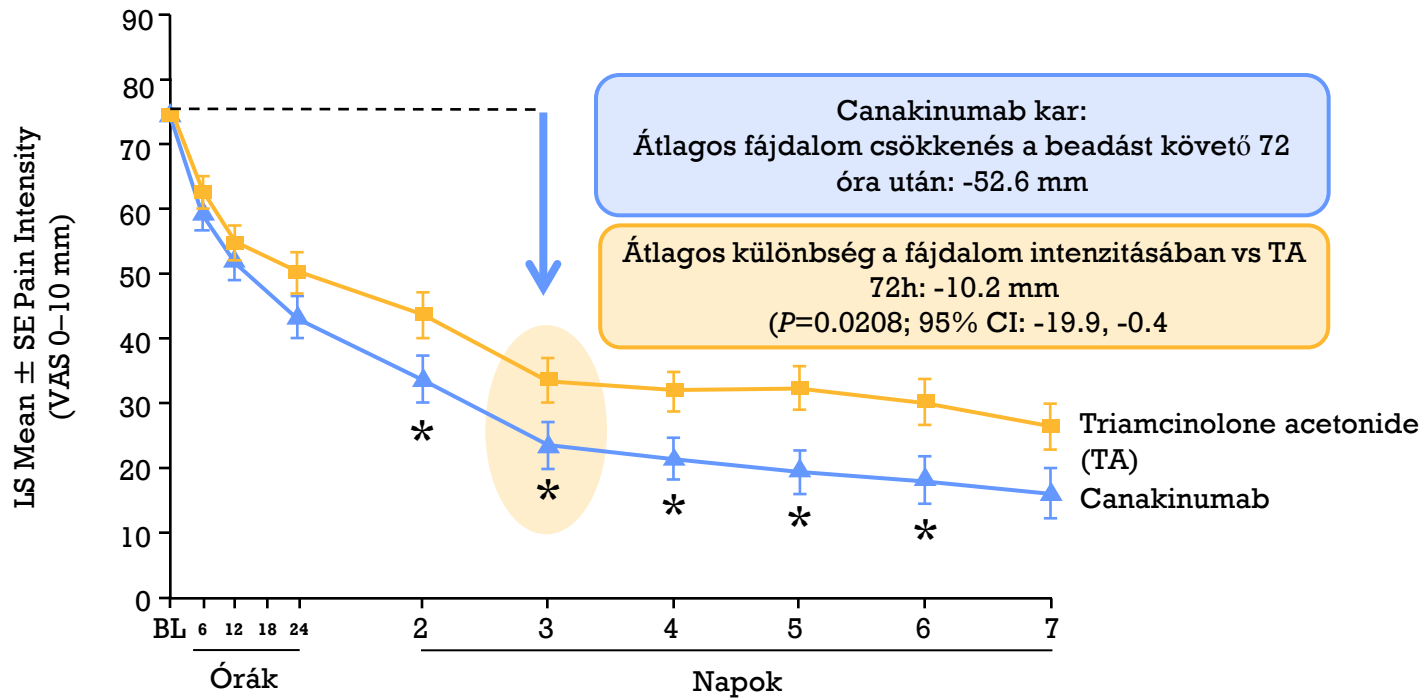
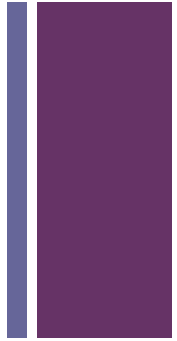


- Canakinumab teljesen humán, szelektív IL-1 β ellenes IgG1 monoclonalis antitest
- Hosszú plazma felezési idő: átlagos féléletidő 26 nap
- Ajánlott dózis 150 mg sc. roham esetén
- A roham kezdetekor, a lehető leghamarabbi beadás javasolt





Canakinumab fájdalomcsillapító hatása



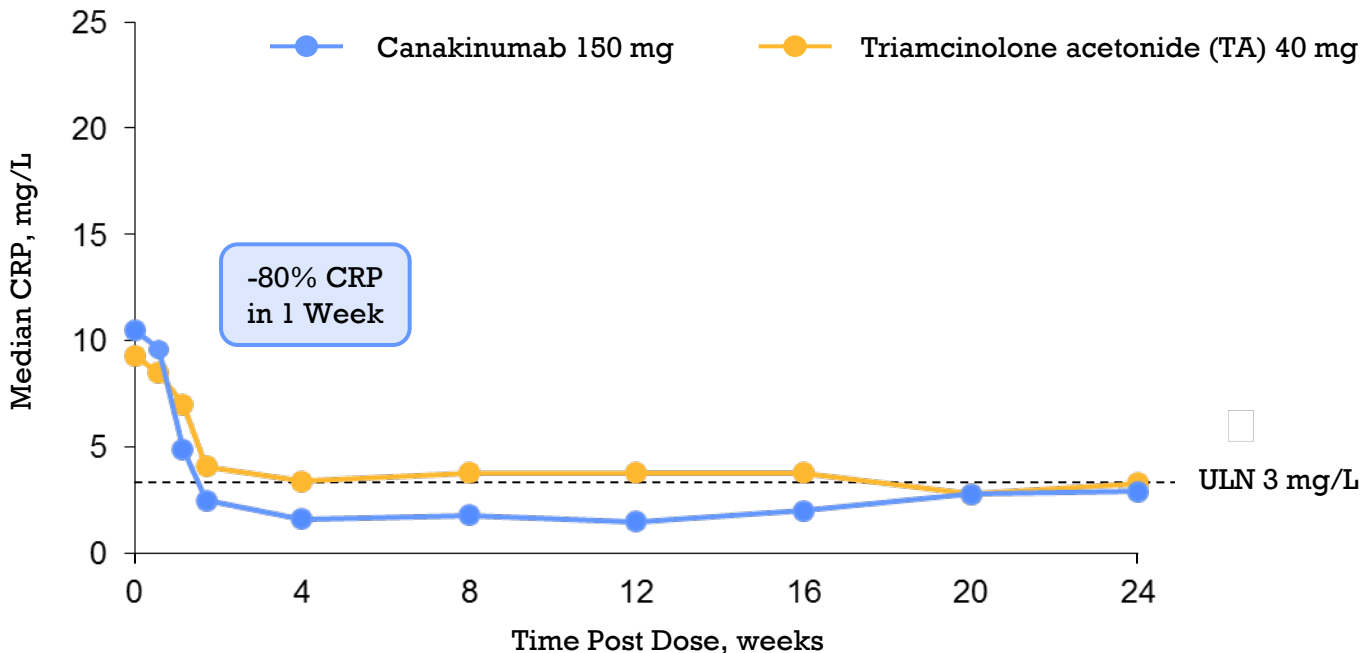
* $P \leq 0.025$; baseline values based on raw means.

BL, baseline; LS, least squares; SE, standard error; VAS, visual analog scale.

[Bardin T, et al. *Arthritis Rheum.* 2012;64\(suppl\):S811. Abstract 1911; ILARIS Summary of Product Characteristics. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG. October 2014.](#)



Canakinumab hatékonyan csökkentette a CRP szintet a vizsgált 24 hét alatt



- Átlagos CRP szint a TA csoportban a 20. hét kivételével kis mértékben a normáltartomány felett volt
- Canakinumab statisztikailag szignifikáns ($P \leq 0.05$) CRP csökkenést eredményezett a TA-hoz képest a vizsgálat 72 órájára és az ezt követő hét napban

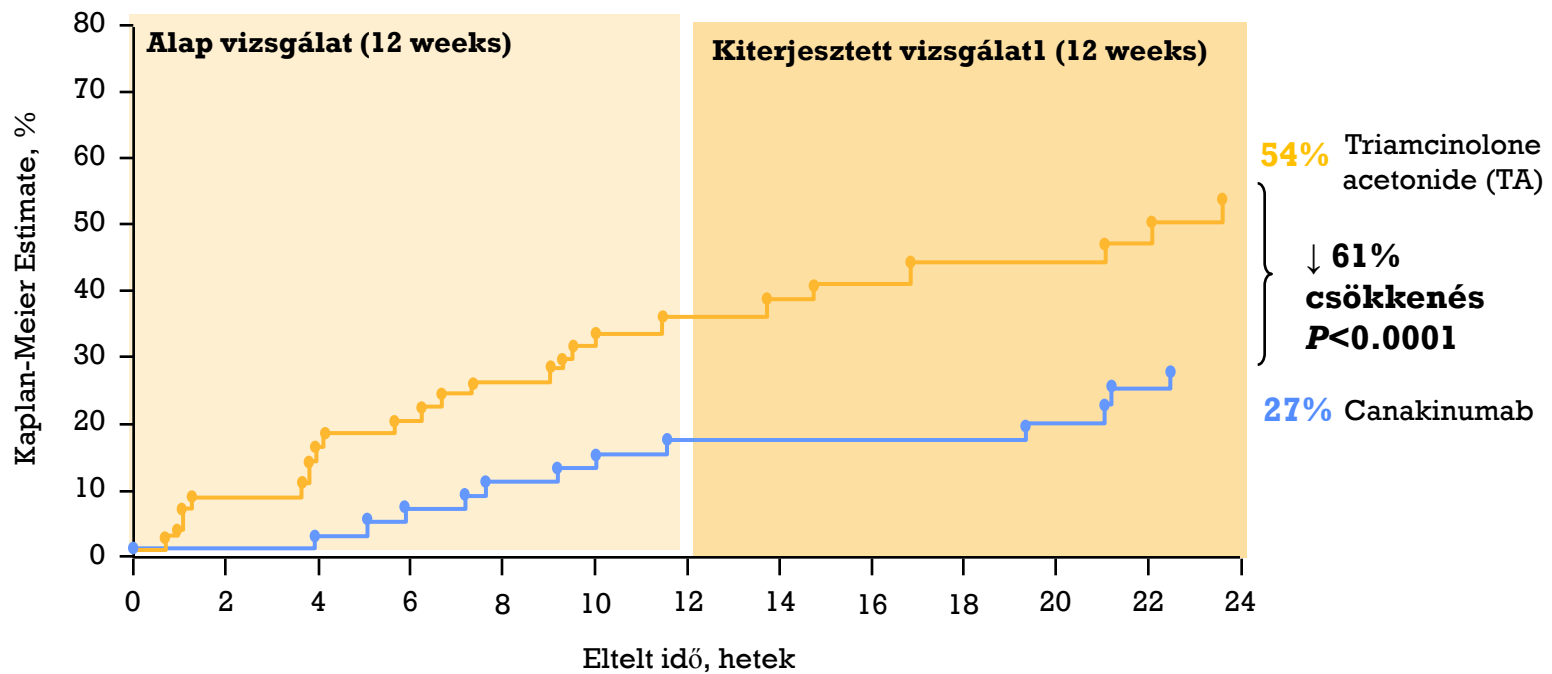
CRP, C-reactive protein; ULN, felső normál tartomány (upper limit of normal)

[Bardin T, et al. *Arthritis Rheum.* 2012;64\(suppl\):S811. Abstract 1911.](#)



A betegek 73% rohammentes volt a vizsgált 24 hét alatt 1 dózis canakinumab beadását követően

- Kockázati arány (Hazard ratio) vs TA a 24-ik héten: 0.39 (95% CI: 0.19, 0.79; $P=0.0047$)
- A betegek roham incidenciája a 24-ik héten: canakinumab, 27%; TA, 54%
- Átlagosan eltelt idő az új rohamig a 24-ik héten: canakinumab, nem számítható; TA, 155 nap



+ Összegzés

1-2% előfordulási gyakoriság, súlyos szövődmények

Autoinflammatorikus pathomechanizmus

„Pill in the pocket” elv és profilaxis

Terápiarezisztencia esetén IL-1 gátló canakinumab



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