

Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások

Szekanecz Zoltán dr.

Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) köszvényre vonatkozó legutóbbi ajánlása 2006-ban, az Amerikai Reumatológiai Kollégiumé (ACR) pedig 2012-ben jelent meg. Ebben az évben egy munkacsoport meghatározta a köszvény célirányos (treat-to-target, T2T) kezelésének stratégiáját, majd az EULAR kiadta újabb terápiás útmutatását. Ezt a két nemzetközi ajánlást foglalom össze rövidített formában. Részletes ajánlás született a 360 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint-célérték jogosságáról, a célérték elérésének és fenntartásának lehetőségeiről. Számos új gyógyszer (pl. febuxostat, pegloticase, canakinumab) is megjelent a piacon, az ezekkel szerzett tapasztalatok szintén beépítésre kerültek a 2016-os ajánlásokba.

KULCSSZAVAK: köszvény, hyperuricaemia, treat-to-target, célérték, EULAR-ajánlás, tophus

Bevezetés

A köszvény több száz éves betegség, mégis, egészen az elmúlt évekig, sok újdonság nem jelent meg ennek kapcsán. Az elmúlt évtizedben azonban, amellet, hogy új gyógyszerek (pl. febuxostat, canakinumab) jelentek meg a piacon, több más készítmény pedig (pl. urát transzporter modulátorok, urikáz enzim, újabb biológikumok) bevezetésre vár, számos szervezet adott ki terápiás ajánlásokat. Utóbbiak közül az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 2012-ben kiadott ajánlásai [1, 2], valamint a szakértőkből álló ún. „3e” iniciatíva útmutatása [3] emelendő ki. Mindezeket alapulva, hogy a hazai gyakorló orvosokat is tájékoztassuk az újabb adatokról, számos hazai összefoglaló közlemény [4–7], illetve egy orvosoknak szóló monográfia is megjelent [8].

A célirányos kezelés, angol nevén a „treat-to-target” (T2T) koncepció az utóbbi időben a reumatológiában is teret hódít. Már évekkel korábban elkezdtek a hipertónia betegség vagy a cukorbetegség célirányos terápiáját. Ez azt jelenti, hogy a kezelés folyamán nemcsak a javulást vagy romlást, tehát a változást elemzik, hanem konkrét célpontot tűznek ki, és az ajánlások szerint a kezelést, gondozást úgy kell folytatni, hogy ezt a célt elérjük. Ennek mentén jelentek meg sorra a rheumatoid arthritisre (RA) [9, 10], a spondylarthritisekre [11] és a szisztémás lupus erythematosusra [12] vonatkozó T2T-ajánlások. Legújabbban 2016-ban közzétették a köszvényre vonatkozó ajánlást [13].

GOUT – NEW INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS

The last guidelines of the European League Against Rheumatism (EULAR) for the management of gout was issued in 2006 and that of the American College of Rheumatology (ACR) in 2012. This year a task force defined the treat-to-target (T2T) recommendations for gout which was followed by the updated EULAR evidence-based recommendations for the management of the disease. We summarize these two international recommendations in a short form. The target value of hyperuricemia was defined at 360 micromoles/liter and detailed guidelines discussed the possibilities of achieving and maintaining this target value. Numerous new drugs (e.g.: febuxostat, pegloticase, canakinumab) appeared on the market and experiences with them were also included in the 2016 recommendations.

KEY WORDS: Gout, Hyperuricemia, Treat-to-target, Target value, EULAR recommendations, Tophus

Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) is számos terápiás ajánlást fogalmazott meg az elmúlt évtizedben. Különösen fontos például a RA-ajánlás [14], amit 2010 után 2013-ban [15], majd 2016-ban is megújítottak [16]. Végre ebben az évben köszvényben is megjelent az EULAR ajánlása [17].

Ebben az összefoglalóban, a hazai kollégák számára, magyar nyelven is áttekintjük az említett két, bizonyítékokon alapuló köszvényajánlást.

A T2T-ajánlás

Az ajánlást közlő bizottság szakértőkből, konkrétan 11 reumatológusból, egy kardiológusból, egy nefrológusból, egy alapellátásban dolgozó orvostól és egy betegből állt. A csoport 2015 októberében ült össze, és a rendelkezésre álló adatok, bizonyítékok alapján négy alapelvet (overarching principles), egy 9 pontból álló részletes ajánlást fogalmazott meg. Emellett megfogalmazták azt a 19 irányvonalat, ami felé a jövő kutatását javasolják. A megfogalmazott ajánlások tekintetében a bizottság tagjai többségben 80–100%-os egyetértést mutattak. Fontos azért megjegyezni, hogy voltak olyan kiindulási javaslatok (pl. a terápia célpontja a gyulladás megszűnése vagy a gyógyszerterápiás adherencia legyen, a kimeneteli mutatók közé kerüljön be az életminőség és a képalkotó eljárások), amiket végül nem szavaztak meg. Ezek a gondolatok végül kimaradtak az ajánlásokból.

Az ajánlások erejét és szintjeit az Oxford Centre for Evidence instrukciói [18] alapján az *I. táblázat*, a konkrét ajánlásokat a *II. táblázat*, a kutatási irányvonalakat a *IV. táblázat* tartalmazza.

Az evidenciák szintjei:

- 1.a Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise/szisztémás áttekintése
- 1.b Randomizált, kontrollált vizsgálat (individuális)
- 1.c „Minden vagy semmi” esetsorozatok
- 2.a Nem randomizált, de kontrollált vizsgálatok (kohorszok) szisztémás áttekintése
- 2.b Egyedi kohorszvizsgálat
- 2.c Kimeneteli vizsgálat (outcomes research), ökológiai vizsgálat
- 3.a Esetkontroll vizsgálatok szisztémás áttekintése
- 3.b Egyedi esetkontroll vizsgálat
4. Esetsorozatok
5. Szakértői bizottsági vélemény vagy kísérletes adatokon, fiziológián alapuló tapasztalatok

Az ajánlás erőssége:

- A 1-es szintű, konzisztens bizonyíték
- B 2-es vagy 3-as szintű konzisztens bizonyíték vagy 1-es szintű bizonyíték extrapolációja
- C 4-es szintű konzisztens bizonyíték, illetve 2-es vagy 3-as szintű bizonyíték extrapolációja
- D 5-ös szintű konzisztens bizonyíték, illetve bármilyen szintű inkonzisztens, nem egyértelmű adatok

I. táblázat. Az ajánlások bizonyítékszintje és ereje

		Bizonyíték szintje	Ajánlás ereje
Alapelvek			
A	A köszvény idült, súlyos betegség, amely bár csökkent életminőséggel és várható élettartammal jár, hatékonyan kezelhető		
B	A szérum-húgysavszint meghatározott célérték alá csökkentése és ennek fenntartása alapvető a húgysavkristályok feloldódása és a betegség kimenetele szempontjából		
C	A köszvény sikeres kezelése magában foglalja a beteg teljes körű tájékoztatását, valamint teljes bevonását a közös döntésekbe		
D	A húgysavszint-csökkentő terápiához történő teljes adherencia szükséges az optimális eredmény eléréséhez		
Ajánlások			
1	A szérum-húgysavszintet rendszeresen ellenőrizni kell, és a húgysavszint-csökkentő kezelést a terápiás célértéknek megfelelően kell változtatni	2	B
2	A húgysavszint célértéke <6 mg/dl (<360 μmol/l) legyen, és ezt minden köszvényes betegnél fenn kell tartani	1	A
3	Súlyos köszvényben, ahol tophusok vagy gyakori rohamok állnak fenn, a húgysavszint célértéke <5 mg/dl (<300 μmol/l) legyen mindaddig, amíg a klinikai remissziót elérjük	5	D
4	Az akut rohamokat azonnal kezelni kell gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, a biztonságosságot figyelembe véve	5	D
5	A roham profilaxisát meg kell kezdeni és fenn kell tartani legalább 6 hónapig a húgysavszint-csökkentő terápia megkezdése után	5	D
6	Minden köszvényes betegben meg kell határozni a vesefunkciót a diagnózis felállításakor, és utána rendszeresen monitorozni szükséges	5	D
7	A köszvény társbetegségei befolyásolhatják a terápiát és a betegség kimenetelét, ezeket rendszeresen ellenőrizni és kezelni kell	5	D
8	A módosítható rizikófaktorokat elsődlegesen a beteg felvilágosítása és támogatása révén kell befolyásolni	5	D
9	A köszvényről és annak ellátásával kapcsolatos információkat a szakdolgozóknak a betegek rendelkezésére kell bocsátaniuk	5	D

II. táblázat. Ajánlás a köszvény T2T-szerinti kezelésére [13]

		Bizonyíték szintje	Ajánlás ereje
Alapelvek			
A	Minden kőszvényes személyt részletesen informálni kell a betegség kialakulásáról, a rendelkezésre álló kezelési lehetőségekről, a társbetegségekről, valamint az akut rohamok kezeléséről és az urátkristályok eliminációjának lehetőségeiről, ami a húgysavszint életen át a célérték alatt tartása révén valósítható meg.		
B	Minden betegnek életmódi tanácsokat kell adni: fogyás, amennyiben szükséges, és tartózkodás az alkoholtól (főleg a söről és a töményitaloktól), a cukrozott italoktól, a megterhelő étkezéstől, valamint a hús és tengeri ételek túlzott fogyasztásától. Az alacsony zsírtartalmú tejtermékek ajánlatosak. Rendszeres mozgás, torna fontos.		
C	Minden kőszvényes beteget szűrni kell a társbetegségekre és cardiovascularis rizikófaktorokra, úgymint a veseelégtelenségre, koszorúér-betegségekre, szívelégtelenségre, stroke-ra, perifériás érbetegségekre, obesitasra, hyperlipidaemiára, hipertensióra, cukorbetegségekre és dohányzásra. Mindezek a kőszvény ellátásának integráns részét kell hogy képezzék.		
Ajánlások			
1	Az akut rohamokat, amilyen hamar lehet, kezelni kell. A betegeket meg kell tanítani, hogyan kezeljék önmagukat már az első figyelmeztető jelek esetén. A választandó gyógyszer függ az ellenjavallatoktól, a beteg korábbi tapasztalataitól az adott gyógyszerrel, a roham kezdetétől eltelt időtől és az érintett ízületek számától és típusától.	1b, 4	A, D
2	Az akut roham oldásánál első választandó a kolchicin (a roham kezdetétől számított 12 órán belül; 1 mg telítő dózis, majd egy órával később 0,5 mg az első napon) és/vagy NSAID (és protonpumpa-gátló, ha szükséges), orális corticosteroid (30–35 mg/nap prednison-ekvivalens 3-5 napig), vagy ízületi punkció, lesvívás és intaarticularis corticosteroid. A kolchicint és NSAID szereket nem szabad adni súlyos veseelégtelenség esetén. A kolchicint nem szabad együtt adni erős P-glikoprotein és/vagy CYP3A4-gátlókkal (cyclosporin-A, clarithromycin, verapamil, ketoconazol)	1b, 3	A, C
3	Azon betegek esetében, akiknél gyakori a roham és a kolchicin, NSAID, orális vagy injekciós corticosteroid ellenjavallt, IL-1-gátló adása javasolt. Az IL-1-gátló fennálló fertőzés esetén ellenjavallt. Az IL-1-gátló alkalmazása után a húgysavszintet újra be kell állítani.	1b, 3	A, C
4	A roham-profilaxist részletesen meg kell beszélni a beteggel. A profilaxis a húgysavszint-csökkentő terápia indítását követő első 6 hónapban javasolt. Az ajánlott profilaxis lehet kolchicin (0,5-1 mg/nap, vesebetegekben csökkentett dózis). Veseelégtelenség vagy sztatín-kezelés esetén a betegnek és az orvosnak ismernie kell a profilaktikus kolchicin neurotoxicitásának és/vagy muscularis toxicitásának lehetőségét. A kolchicin együtt adása erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal kerülendő. Ha a kolchicin ellenjavallt vagy nem tolerált, kis dózisú NSAID adható, amennyiben nem ellenjavallt.	2b	B
5	A húgysavszint-csökkentő kezelést már az első jelentkezéskor meg kell beszélni a beteggel, definitív diagnózis esetén. Ez a kezelés minden kőszvényes betegben javallt visszatérő rohamok, tophusok, urát arthritisz és/vagy veseelégtelenség esetén. A húgysavszint-csökkentő kezelést az első diagnózis felállítása után minél hamarabb javasolt elindítani fiatal betegeknek (<40 év), vagy nagyon magas húgysavszint (>8 mg/dl, >480 μmol/l) esetén, és/vagy társbetegségek (veseelégtelenség, hipertensio, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség) fennállásakor. A kőszvényes betegek teljes felvilágosítást kapjanak, és teljes bevonásuk javasolt a húgysavszint-csökkentő kezelést kísérő döntéshozatalba.	1b	A
6	A húgysavszint-csökkentő kezelés mellett a húgysavszintet rendszeresen monitorozni kell, és <6 mg/dl (<360 μmol/l) szinten kell tartani. Alacsonyabb, a tophus feloldódását és a kőszvény javulását megkönnyítő célérték (<5 mg/dl, < 300 μmol/l) tartása szükséges súlyos kőszvény (tophusok, idült arthropathia, gyakori rohamok) esetén a tophus teljes feloldódásáig és a kőszvény remissziójáig. Hosszabb távon <3 mg/dl (<180 μmol/l) húgysavszint nem javasolt.	3	C
7	Minden húgysavszint-csökkentő gyógyszert alacsony dózisban kell indítani, majd szükség esetén feltitrálni, amíg a célértéket el nem érjük. A célértéket (< 6 mg/dl, < 360 μmol/l) élethosszig fenn kell tartani.	3	C
8	Normál vesefunkció esetén az allopurinol ajánlott első vonalban. Ezt 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és ha szükséges, 2-4 hetente 100 mg/nap adaggal emelni. Ha a megfelelő dózisú allopurinollal a célérték nem érhető el, a szert febuxostatra vagy uricosuriás szerrel való kombinációra kell cserélni. A febuxostat és az uricosuriás szer az allopurinol intoleranciája esetén is ajánlott.	1b, 2b	A, B
9	Vesefunkciós zavar esetén az allopurinol maximális adagját a creatinin clearance-hez kell igazítani. Ha ebben a dózisban a célérték nem érhető el, a kezelést febuxostatra kell cserélni. Alternatívaként benzbromaron adható önmagában vagy allopurinollal, kivéve akkor, ha a GFR <30 ml/perc.	3	C
10	Bizonyítottan kristály okozta, gyenge életminőséggel járó, krónikus tophusos kőszvényben, akiknél a célérték nem érhető el a rendelkezésre álló bármely szer maximális adagjával (a kombinációt is beleértve), pegloticase javasolt.	1b	A
11	Ha a kőszvény olyan betegben jelentkezik, aki kacs- vagy tiazid diureticumot szed, a vízhajtó helyettesítése javasolt. Hypertensio esetén a losartan vagy kalciumcsatorna-blokkoló megfontolandó. Hyperlipidemia esetén pedig sztatín vagy fenofibrát javasolt.	3	C

III. táblázat. EULAR-ajánlás a kőszvény kezelésére [17]

Kutatási kérdések – T2T	
1	Mi az optimális szérum-húgysav célérték? (a jelenlegi még nem alátámasztott kísérleti adatokkal)
2	A jelenlegi célérték valid kezelési végpont? (a laborérték önmagában lehet, hogy nem elégséges)
3	Optimális esetben milyen sűrűn javasolt mérni a húgysavszintet?
4	A húgysavszintmérés gyakorisága hogyan befolyásolja a kezelési stratégiát?
5	A nagyon alacsony húgysavszint (hypouricaemia) veszélyes? (pl. dementia)
6	Mik lehetnek a húgysavszint-csökkentés következményei? (pl. hirtelen csökkentés – rohamprovokáció)
7	Lehet-e összetett aktivitási indexet létrehozni?
8	A hyperuricaemia okoz-e idült vesebetegséget? (prospektív tanulmány szükséges)
9	Milyen gyakran kell a vesefunkciót ellenőrizni?
10	Mi a többféle társbetegséggel rendelkező kőszvényes beteg optimális ellátása?
11	Van-e értéke az ismételt izületi punkciónak a követés szempontjából? (igazolt kristályok eltűnése)
12	Az ultrahang és CT javasolható-e monitorozásra?
13	A T2T stratégiába hogyan illeszthető az akut és krónikus kőszvény is?
14	Akut roham esetén mi a kezelés indításának optimális időpontja?
15	Mi a tophus eliminációjának optimális stratégiája?
16	A húgysavszint-csökkentő kezelést már az első roham után el kell kezdeni?
17	Kell-e kezelni a tünetmentes hyperuricaemiát, van-e ennek hosszú távú hatása?
18	Mi a sebészi kezelés indikációja tophusos kőszvényben?
19	A T2T stratégia javítja-e a beteg kezeléshez történő adherenciáját?
Javasolt kutatási témák (EULAR)	
1	A kis dóziszú NSAID vagy prednisolon megelőzi-e a húgysavszintcsökkentő szer által indukált rohamot
2	Anakinra vs. hagyományos gyulladásgátló head-to-head vizsgálata rohamoldásra
3	Korai, alacsony dóziszú kolchicin vs. NSAID vs. corticosteroid vs. újabb szer kontrollált vizsgálata egy hétnél régebbi rohamban
4	Optimális kombinációs terápia akut rohamban
5	A roham profilaxis optimális időtartama a húgysavszint-csökkentő kezelés megkezdése után
6	A húgysavszint-csökkentő kezelés által indukált roham egyéb rizikótényezői
7	A tartós hypouricaemia hatása az idegrendszerre
8	A tartós húgysavszint-csökkentés lehetséges előnyös hatásai a cardiovascularis társbetegségekre
9	A húgysavszint-csökkentés hatásai a vesére
10	A legjobb stratégia tophusos kőszvényben
11	A bevezetésre váró uricosuriás szerek vs. allopurinol vagy febuxostat direkt összehasonlítása több szempontból (hatékonyság, mellékhatások, költséghatékonyság)
12	Az allopurinol indítása előtti HLA-B*58:01 meghatározás költséghatékonysága nem ázsiai betegekben
13	A kristály feloldódásának követése képalkotókkal
14	Több kutatás szükséges az alapellátásban

IV. táblázat. Javasolt kutatási irányvonalak a T2T- [13] és az EULAR-ajánlás [17] alapján

Mint látható, bár a 9-ből 7 esetben alacsony szintű evidenciát találtak, a csoport tagjai mindenben egyetértettek. Ez azt jelzi, hogy a különböző diszciplínákat képviselő szakértők alapvetően fontosnak találták a megfogalmazott elveket. A legkisebb egyetértés az 5. pontnál volt, mert nincs elég meggyőző, prospektív tanulmányból származó adat azzal kapcsolatban, hogy hogyan kell a gyakorlatban folytatni a roham megelőzését.

A csoport felvetette, hogy az ajánlásba belefoglalja a tünetmentes hyperuricaemia kezelését is, ez végül

elmaradt. Ennek egyik oka, hogy nincs meghatározva ez esetben a célérték. Emellett kevés a prospektív adat arra vonatkozóan, hogy a hyperuricaemia kezelése jár-e hosszú távú eredményekkel.

A prognózis vonatkozásában felvetődik, hogy a húgysavszint célérték önmagában kevés. Definiálni kell a betegségaktivitást és a súlyosságot. Akut esetben, más arthritisekhez hasonlóan, a fájdalom, duzzadt ízületek száma és a beteg megítélése használandó. A laboratórium mellett más klinikai paraméterek, esetleg képalkotók (ultrahang, CT) is

beépíthetők a terápiás stratégiába, a követésbe és a kimenetel felmérésébe, de ezek további kutatásokat igényelnek (IV. táblázat) [13].

Összességében ez az első T2T stratégialeírás közzétételében, amely elsősorban a húgysavszinten mint célértéken alapul. További kutatások szükségeseik egyéb célpontok és kimeneteli mutatók meghatározására.

Az EULAR terápiás ajánlása

Míg a fent leírt T2T-ajánlás [13] elsősorban arra vonatkozott, hogy a célérték hogyan vezérelje kezelési stratégiánkat, az EULAR-ajánlás [17] ennél jóval szélesebb körű és részletesebb.

Ebben az esetben az EULAR munkacsoport 15 reumatológusból, egy radiológusból, két családorvosból, egy fiatal kutatóból, három epidemiológus/metodológus szakértőből és két betegből állt. A tagok 12 európai országot képviseltek. A szokásos Delphi-módszerrel 3 alapelvet és 11 konkrét ajánlást fogalmaztak meg. Ez az ajánlás a 12 előző, 2006-ban kiadott ajánlás alapján, annak továbbfejlesztése révén jött létre. Ezért minden esetben azt vizsgálták, mik változtak 2006 óta és ez hogyan befolyásolja a terápiát.

Az EULAR-ajánlást a III. táblázat, a kutatási iránymintákat a IV. táblázat tartalmazza.

A csoport néhány szempontból kiegészítette az alapelveket és ajánlásokat (a következőkben az alapelvek betűjele, illetve az ajánlás sorszáma szerint, lásd III. táblázat).

Alapelvek:

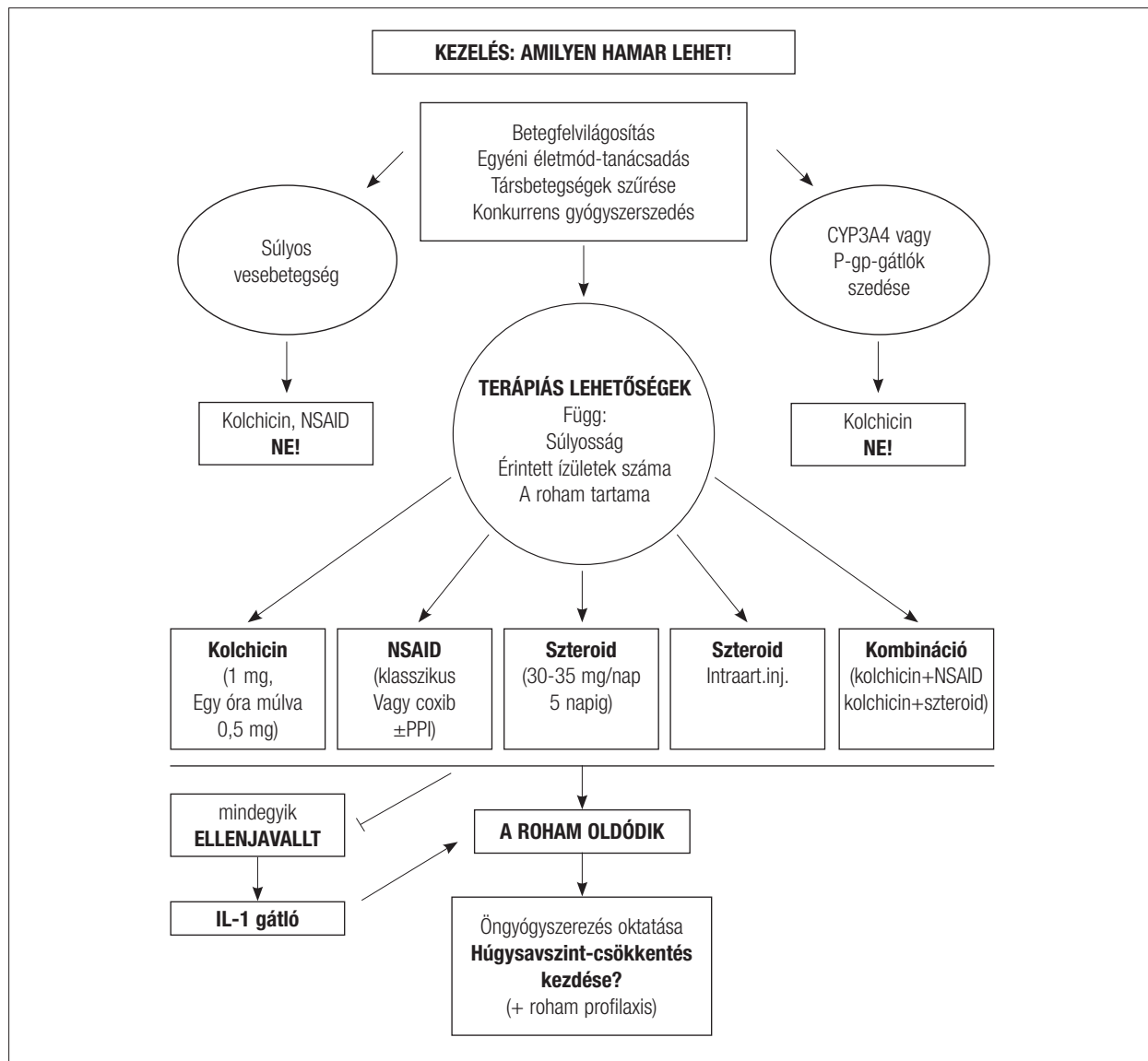
- A) A 2006-os ajánlás óta kiderült, hogy a terápiás eredménytelenség egyik fő oka a betegek alulinformáltsága, és a következményes non-adherencia. A teljes tájékoztatás a 12 hónapos kezelés adherenciáját akár 92%-ra emeli. A tájékoztatás mindenre kiterjed (patogenezis, felismerés, kezelés, T2T megközelítés).
- B) 2006 óta számos vizsgálat történt életmód-intervenciókra. Ma már nemcsak az ismert, hogy mely rizikófaktorok, táplálkozási tényezők vezetnek köszvényhez, hanem vannak adatok arra is, hogy ezek megváltoztatása valóban hatékony. A diéta intervenció, a fogyás vagy a gyomorszűkítő műtét valóban csökkentette a húgysavszintet. A húsfélék és alkohol túlzott bevitele pedig bizonyítottan növeli a köszvény rizikóját és a rohamok sűrűségét. Újabb, 2006 óta felfedezett módosítható rizikófaktorok a cukrozott italok (üdítők), ezen belül a fruktóz káros hatásai, a narancslé, almálé. Ezzel ellentétesen, újabb adatok jelentek meg a kávéfogyasztás, a cseresznye, a tejtermékek (különösen a sovány tej és a kalóriaszegény joghurt) húgysavszint-csökkentő hatásairól. A tej urikozuriás hatású. Mindez azonban az adott termékek és a húgysavszint inverz összefüggéseire alapul. Klinikai vizsgálatokban a diéta és az

életmódi változtatás viszonylag kevésbé hatott a húgysavszintre, ezért a bizonyítékok ereje alacsony, főleg személyes véleményen alapul. Mindenesetre diéta és életmódi javaslatoknak feltétlenül helye van.

- C) A 2006-os ajánlásban a hypertensio szerepelt. Azóta több adat gyűlt össze arról, hogy a hyperuricaemia és köszvény összefügg a krónikus vesebetegséggel. Ezért a húgysavszint mellett a GFR rendszeres ellenőrzésére van szükség. További kutatások szükségesek a többi szóba jövő társbetegség (koszorúérbetegség, szívelégtelenség, stroke, perifériás érbetegség, diabetes). Epidemiológiai vizsgálatok asszociációt mutattak ki, de az megerősítést nyer, hogy longitudinálisan a hyperuricaemia és köszvény kezelése hogyan hat ezen társbetegségekre.

Ajánlások:

1. Ez az ajánlás a 2006-osból következik. Közben egyre több adat gyűlt össze a NSAID és kolchicin ellenjavallatairól, ezért a gyógyszerválasztásnál ez kiemelten fontos. Külön hangsúlyt fektettek a korai kezelésre (kolchicin: <12 óra). A gyakorlatban ez a betegek teljes informálását és azt jelenti, hogy rohamoldó szer mindig legyen a „beteg zsebében” (pill-in-the-pocket elv).
2. Az akut roham kezelése sokban változott 2006-hoz képest, mivel sok új evidencia született. Nincs direkt összehasonlító vizsgálat, ezért nem javasoltak prioritást a kolchicin, NSAID és kortikoszteroidok között. A kombináció lehetséges nagyobb hangsúlyt kapott. És 2006 óta számos vizsgálat igazolta a három szer hatékonyságát. Vannak adatok a prednisolon és a naproxen vagy indomethacin ekvivalenciájára. A kis dóziszú kolchicin 12 órán belül bevéve ugyanolyan effektív, mint a nagy dózis. A kis dózis biztonságossága a placebóval egyezik. Az 1 és 0,5 mg-ot azért javasolják, mert az 1 mg-os kiszerelés kapható Európában. Ugyancsak az elmúlt években nyert megerősítést a P-glikoprotein és CYP3A4 inhibitorokkal (cyclosporin-A, clarithromycin, ketoconazol, verapamil) való interakció. Ezek a szerek kolchicin-toxicitást okozhatnak. A súlyos vese-funkciós zavar (GFR<30 ml/perc) ugyancsak ellenjavallatot képez. A csoport nem javasolja a kolchicin dózisredukcióját, mert az a terápia elégtelenségéhez vezet, inkább más szert javasolnak. Néhány vizsgálat ugyancsak igazolta az intraarticularis szteroid hatékonyságát, különösen monoarticularis köszvényben (1. ábra).
3. 2006 óta derült fény az IL-1 szerepére és az IL-1-gátlók hatékonyságára. A canakinumab (anti-IL-1 antitest) hatékonyabb volt a triamcinolonnál a fájdalomcsökkentésben. Ezt a szert törzskönyvezték is Európában. Az anakinrával nincsenek kontrollált vizsgálatok, de ajánlható. Ezzel szemben a szolubilis IL-1 receptor fúziós protein riloncept

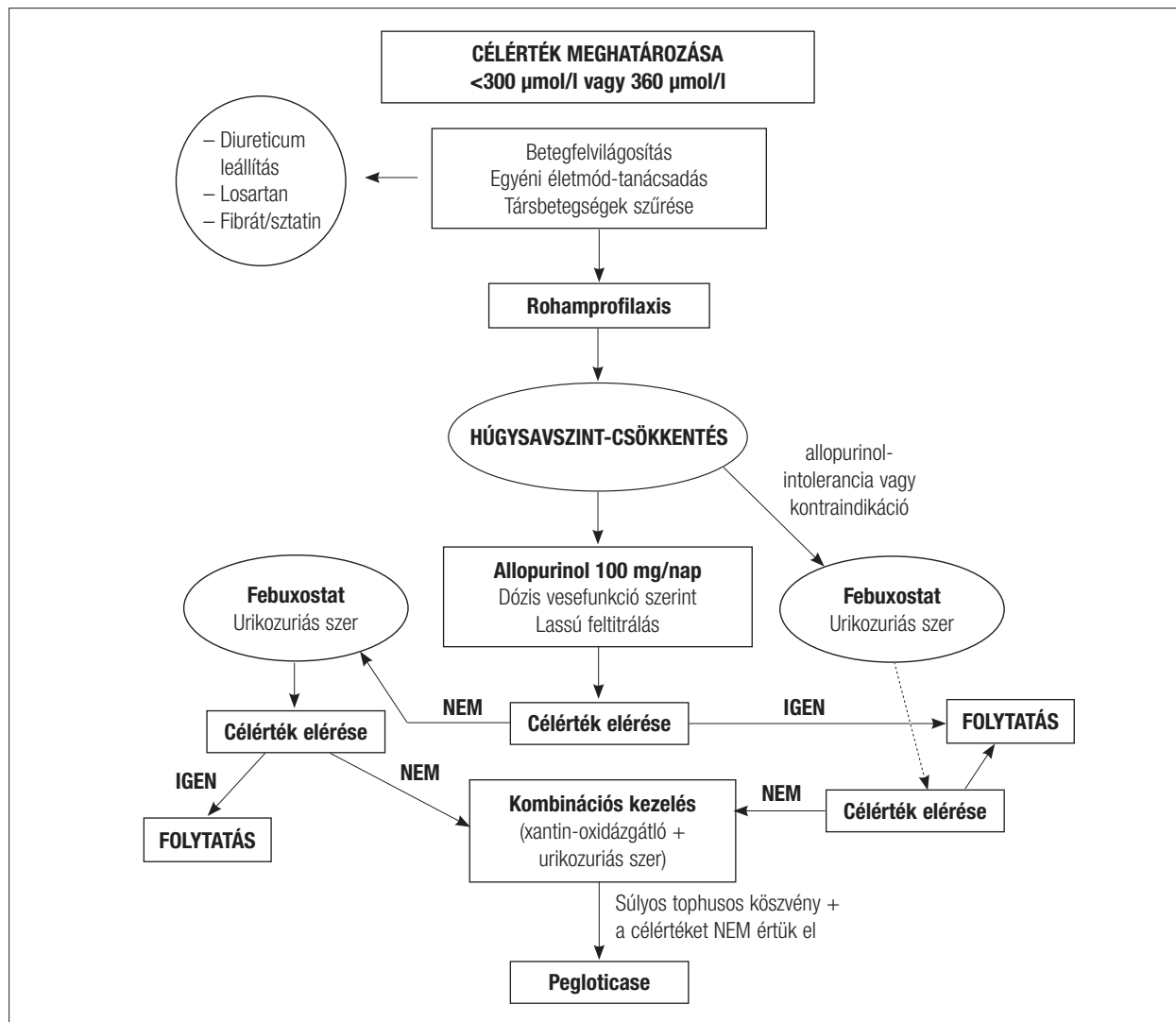


1. ábra. Az akut kőszvényes roham kezelésének algoritmus a EULAR 2016-os ajánlása szerint [17]

nem volt hatékonyabb az indomethacinnál. Az IL-1-gátlás mellett a szepszis rizikója megnő, ezért fertőzésben nem adható (1. ábra).

4. A húgysavszint-csökkentő terápia indítása után a kristályok oldódása miatt kezdetben az akut flare kockázata megnő, ezért 6 hónapos rohamprofilaxis szükséges. 2006-ban „néhány hónap” profilaxisról volt szó. Azóta klinikai vizsgálat igazolta, hogy a legalább 6 hónapos NSAID-kezelés mellett ritkább a flare, mint 8 hét esetén. Mindenesetre a beteggel meg kell beszélni a profilaxist, mivel az allopurinol lassú feltitrálása mellett sok betegnél nem alakul ki flare, ezért azt választják, hogy nem végeznek profilaxist. Ez a pont is foglalkozik az egyes gyógyszerek biztonságossági kérdéseivel (2. ábra).
5. A T2T-stratégia mellett (lásd előbb) a húgysavszint-csökkentő kezelés a kristályokat feloldhatja. A tophusméret csökkenésével, esetleg a

tophusok eltűnésével csökken a flare-ek száma, javul az életminőség. A teljes feloldódás mellett a rohamok nem térnek vissza. Míg korábban a húgysavszint-csökkentő kezelést csak bizonyos klinikai szituációkban javasolták, a mai elv az, hogy az első roham után minél hamarabb el kell ezt kezdeni. A kezelés halasztása több időt ad a kristályképződésre, újabb attackokra, hyperuricaemiára és következményes társbetegségekre. A nagyon magas húgysavszint kapcsán is születtek adatok. A húgysavszint összefüggött a rohamok gyakoriságával. Az is kiderült hogy a diagnózis idején fiatalabb életkor rossz prediktor. Végül, az ajánlás nem tartalmaz utalást arra, hogy a húgysavszint-csökkentő terápia a rohamoldással egy időben vagy a hagyományos módon, két héttel később induljon. Úgy tűnik, az egyszerre kezdett kezelés nem prolongálta a rohamot, igaz, ezek kis esetszámú vizsgálatok voltak.



2. ábra. A húgysavcsökkentő-terápia algoritmus az EULAR 2016-os ajánlása szerint [17]

- A célérték kapcsán a T2T-ajánlásra utalunk. Tophus esetében a magasabb húgysavszint mellett lassabb a kristály feloldódása, ezért tophusos kőszvényben alacsonyabb a célérték. A feloldódás után azonban ugyanúgy a $360 \mu\text{mol/l}$ célérték követendő. Néhány vizsgálat szerint a húgysav véd egyes neurodegeneratív kórképek (pl. Parkinson-kór, Alzheimer-kór) ellen, ezért a tartós hypouricaemia nemkívánatos.
- Minden betegnél fontos a húgysavszint-csökkentő terápia feltitrálása. Emellett a kezdetén kevesebb gyógyszer-indukált flare várható és a betegek adherenciája is jobb. A kezelés fenntartása életen át szükséges, ezzel a húgysavszintet $360 \mu\text{mol/l}$ alatt tartjuk. Egy vizsgálat szerint a fenntartó kezelés abbahagyása után a jól beállított betegek 40%-a öt éven belül újra rohamot produkál.
- Az allopurinol első vonalban javasolt, ezt indokolja hatékonysága, relatív biztonságossága és az alacsony költség. 2006 óta két további vizsgálat igazolta az allopurinol szignifikáns hatékonyságát a placeboval szemben, illetve a költséghatékony-

ság is igazolódott. A 100 mg/nap alacsony dózis mellett kevesebb a kezdeti flare és a bőrreakció is. Leggyakrabban a 300 mg/nap dózist kapják a betegek, ezzel 30–50%-ban nem sikerül elérni a célértéket. Normál vesefunkció esetén az allopurinol $600\text{--}800 \text{ mg/nap}$ dóziséig emelhető, ezzel 75–80%-ban sikerrel el lehet érni a célértéket (2. ábra).

Az Európában napi $80\text{--}120 \text{ mg}$ adagban törzskönyvezett febuxostat szelektív xantin oxidásgátló, ami a májon keresztül választódik ki. Emiatt enyhe–közepes súlyos vesebetegeknek is adható. Egy fázis-II- és három nagy fázis-III RCT-vizsgálatban 80 vagy 120 mg napi febuxostat a húgysavszint-csökkentés szempontjából hatékonyabbnak bizonyult a szokásos 300 mg/nap dóziséjú allopurinolnál. Bár a febuxostat is okozhat ritkán bőrreakciót, nem találtak keresztreaktivitást a két szer között. Ezért az allopurinol-allergia nem jelent feltétlenül ellenjavallatot febuxostat-kezelésre, mindenesetre az ilyen betegek szoros követése javasolt (2. ábra).

Az urikozuriás szerek – ahol elérhetőek – abban az esetben alkalmazandók, ha az allopurinol önmagában nem elégséges. Adhatók monoterápiában vagy allopurinollal kombinálva. Napi 50–200 mg benzobromaron hatékonyabbnak bizonyult napi 1-2 g probenecidnél. A kombináció lehetőségét a 2006 óta végzett nem kontrollált tanulmányok eredményeire alapozták. A kombináció hatékonyabb volt az allopurinol monoterápiánál. Újabb urikozuriás szerek is várhatóak, közülük a lesinurad allopurinollal kombinálva jól teljesített fázis-II-vizsgálatban (2. ábra).

9. Az allopurinol esetében a legnagyobb probléma, hogy vesebetegekben súlyos bőrreakciók (kiütés eosinophiliával, Stevens-Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális necrosis) alakulhatnak ki. 2006 óta újabb vizsgálatok születtek, melyek alátámasztották az allopurinol és a súlyos bőrreakciók összefüggéseit. Utóbbi szövődmények ritkák, incidenciájuk 0,7/1000 betegév, de a halálozás magas (25–30%). Veseműködési zavar, alacsony kreatinin clearance esetén toxikus gyógyszer szint alakul ki, mely citotoxikus T-sejt-választ indukál a bőrben. Mivel a bőrreakció összefügg a vesefunkcióval, és nagyon ritka, az allopurinol továbbra is első választás marad, és dózist a vesefunkcióhoz kell igazítani a helyi előírásoknak megfelelően. A vesebetegekben a febuxostat hatékonyabbnak bizonyult, mint a kreatinin clearance szerint beállított allopurinol, ezért jól alkalmazható. A benzobromaron, amely szintén döntően a májon keresztül metabolizálódik, 30 ml/perc alatti GFR esetén ellenjavallt, de enyhe vesefunkciós eltérés esetén adható.
10. Az elmúlt évtizedben megjelent a pegloticase, és refrakter köszvényben hatékonynak bizonyult. A genetikailag módosított *E. coli* törzs által termelt pegilált urikáz a húgysav oxidációja révén allantoint állít elő. Két hat hónapos fázis-III-vizsgálat igazolta hatékonyságát. Kéthetente 8 mg pegloticase adásával a refrakter-betegek 42%-ában sikerült a célértéket elérni. A szer ellen termelt antitest miatt a betegek 25%-ában allergiás reakció alakulhat ki. Ezen adatok alapján a bizottság olyan betegek esetében ajánlja a pegloticase-t, akiknél a kristály eredet bizonyított, és hagyományos húgysavszint-csökkentő kezeléssel nem lehetett elérni a célértéket, beleértve a xantin oxidáz-gátló és urikozuriás szer kombinációját is. A kezelés időtartamára vonatkozóan nincs egységes álláspont. Mindenesetre a tophus teljes feloldódása után javasolt orális húgysavszint-csökkentőre váltani (2. ábra).
11. A losartant korábban is javasolták. Ehhez most a kalciumcsatorna-blokkolókat is hozzávették. Utóbbi szerek kapcsán nagy epidemiológiai tanulmány született. A kalciumblokkoló és a losartan mellett az incidens köszvény rizikója 0,87, illetve

0,81. A fibrátok és sztatínok kedvező hatása korábban is ismert volt (2. ábra).

Adalék a terápiás célpont meghatározására

A két kiváló ajánlás mellett megemlítenéd még, hogy Thomas Bardin [19] 2015-ben összefoglalta a 360 $\mu\text{mol/l}$ célérték létjogosultságát. Nyilván sokakban felmerült a kérdés: miért éppen 360? A legtöbb laboratóriumban a normál tartomány felső határa továbbra is 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl). (Megjegyzem, nagyon fontos az összes hazai labort informálni az új célértékről...)

Ami a hyperuricaemia fizikokémiai definícióját illeti, a szaturációs pont lenne logikus. Ez egyébként nem különbözik nőkben és férfiakban. Ezért nem javasolt külön célértéket meghatározni a nemekben. Kérdés viszont, hogy a szaturációt (a telítettség elérését, amely felett kristályosodás indul meg), milyen hőmérsékleten határozzuk meg. Testhőmérsékleten, azaz 37 °C-on, vizes közegben a mononátrium-urát oldékonysága átlagosan 384 $\mu\text{mol/l}$ mellett éri el határát. Az oldhatóság azonban alacsonyabb hőmérséklet mellett csökken. Márpedig az extremításokon, ahol a tophus is leggyakrabban fordul elő (kézüjjak, nagylábujj, fülkagyló) a testhőmérséklet csak 35 °C. Ezen hőmérséklet mellett az oldhatósági küszöb éppen 360 $\mu\text{mol/l}$! A valóságban a kristályosodás még alacsonyabb húgysavszint mellett is elkezdődhet. A testfolyadékok ugyanis nem tisztán vizes közegek, hiszen pl. az ízületi folyadék egyes fehérjei serkentik a kristályképződést, így az alacsonyabb húgysavszint mellett is megkezdődhet. Az ízületi porc felszíne, a porc-proteoglikánok is serkentik a kicsapódást. Tehát a 360 $\mu\text{mol/l}$ megfelel a hidegebb testtájak esetében az oldhatósági küszöbnek.

A hyperuricaemia és a köszvény diagnózis összefüggésében, alacsonyabb húgysavszint-értékeknél nincs ok-okozati összefüggés, miután a hyperuricaemiások többségében sohasem alakul ki klinikai köszvény. Összességében 480 $\mu\text{mol/l}$ feletti húgysavszint már igen specifikus a köszvény kialakulása szempontjából. Ez a magas cutoff-érték azonban alacsony szenzitivitást jelent.

A húgysavszint és a köszvény kialakulásának rizikója szintén összefügg egymással. Egy Framingham-adatakon alapuló vizsgálatban szimptomás köszvény jelentkezett 420 $\mu\text{mol/l}$ alatt is. Az 1000 betegévre számított éves incidenciája 0,8–2,5 volt 360 $\mu\text{mol/l}$ alatt, 4,2 360–420 $\mu\text{mol/l}$ között és 13,1 420 $\mu\text{mol/l}$ felett, vagyis a „nagy ugrás” éppen 360 $\mu\text{mol/l}$ körül következett be. A tajvani nemzeti biztosító adatbázisának felmérése azt mutatta, hogy a 65 évnél idősebb férfiakban a klinikai köszvény kialakulásának rizikója 360 $\mu\text{mol/l}$ felett lett szignifikáns. Mindez szintén jelzi, hogy a klinikailag manifesztálódó köszvény is kb. 360 $\mu\text{mol/l}$ feletti húgysavszintnél jelentkezik.

Irodalom

- [1] Khanna, D., Fitzgerald, J. D., Khanna, P. P., Bae, S., Singh, M. K., Neogi, T., Pillinger, M. H., Merrill, J., Lee, S., Prakash, S., et al.: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64, 10, 1431–1446.
- [2] Khanna, D., Khanna, P. P., Fitzgerald, J. D., Singh, M. K., Bae, S., Neogi, T., Pillinger, M. H., Merrill, J., Lee, S., Prakash, S., et al.: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64, 10, 1447–1461.
- [3] Sivera, F., Andres, M., Carmona, L., Kydd, A. S., Moi, J., Seth, R., Sriranganathan, M., van Durme, C., van Echteld, I., Vinik, O., et al.: Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 2, 328–335.
- [4] Szekanecz, Z., Paragh, G.: Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magy Reumatol* 2012, 53, 70–77.
- [5] Szekanecz, Z.: A köszvény modern gyógyszeres és diétás kezelése – az amerikai ajánlás tükrében. *Immunol Szemle* 2013, 5, 2, 5–13.
- [6] Szekanecz, Z.: A köszvény kezelésének gyakorlati kérdései. *Orvostovábbképző Szemle* 2013, 20, 37–43.
- [7] Szekanecz, Z.: A köszvény korszerű gyógyszeres és diétás kezelése. *LAM KID* 2013, 3, 5–12.
- [8] Szekanecz, Z., Paragy, Gy., Poór, Gy.: Köszvény és más kristálybetegségek. *SpringMed Kiadó Budapest* 2014.
- [9] Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W., Breedveld, F. C., Boumpas, D., Burmester, G., Combe, B., Cutolo, M., de Wit, M., Dougados, M., et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 4, 631–637.
- [10] Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., Kvien, T. K., Navarro-Compan, M. V., Oliver, S., Schoels, M., et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 1, 3–15.
- [11] Smolen, J. S., Braun, J., Dougados, M., Emery, P., Fitzgerald, O., Helliwell, P., Kavanaugh, A., Kvien, T. K., Landewe, R., Luger, T., et al.: Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1, 6–16.
- [12] van Vollenhoven, R. F., Mosca, M., Bertsias, G., Isenberg, D., Kuhn, A., Lerstrom, K., Aringer, M., Bootsma, H., Boumpas, D., Bruce, I. N., et al.: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 6, 958–967.
- [13] Kiltz, U., Smolen, J., Bardin, T., Cohen Solal, A., Dalbeth, N., Doherty, M., Engel, B., Flader, C., Kay, J., Matsuoka, M., et al.: Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2016. *Ann Rheum Dis* 2016 Sep 22, Epub
- [14] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gorter, S., Knevel, R., Nam, J., Schoels, M., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 6, 964–975.
- [15] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Nam, J., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013, 73, 3, 492–509.
- [16] Smolen, J., Landewé, R.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis – 2016 update. Presented at the EULAR Congress, London 2016.
- [17] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda-Sanabria, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T. L., Janssens, H., et al.: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016. *Ann Rheum Dis* 2016 Jul 25 Epub
- [18] Oxford Centre for Evidence. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
- [19] Bardin, T.: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dl). *Joint Bone Spine* 2015, 82, 3, 141–143.

Levelezés: Szekanecz Zoltán dr., Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., tel./fax: +36-52-255-091, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu, www.rheumatology.hu