

KÖSZVÉNY, A LEGÚJABB NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

Szekanecz Zoltán dr.

*Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
Reumatológiai Tanszék,
Debrecen*



O L O . H U

A cikk online változata

megtalálható a

www.olo.hu weboldalon.

Ebben az évben egy munkacsoport meghatározta a köszvény célértékre (360 $\mu\text{mol/l}$, tophus esetén 300 $\mu\text{mol/l}$) törekvő treat-to-target, (T2T) kezelésének stratégiáját, majd az EULAR kiadta újabb terápiás útmutatását. Ezt a két nemzetközi ajánlást foglaljuk össze rövidített formában. Részletes ajánlás született a 360 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint-célérték jogosságáról, a célérték elérésének és fenntartásának lehetőségeiről. A rohamoldásra nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID), colchicin esetleg kortikoszteroidok javasoltak. A roham oldódásával egy időben javasolt a húgysavszint-csökkentő kezelés. Első vonalban mindenképpen allopurinol javasolt. Ennek hatástalansága vagy mellékhatások esetén második vonalban febuxostat javasolt. Számos új gyógyszer (pl. lesinurad, pegloticase, canakinumab) is megjelent a piacon, amelyekkel szerzett tapasztalatok szintén beépítésre kerültek a 2016-os ajánlásokba.

A köszvény több száz éves betegség mégis, egészen az elmúlt évekig, sok újdonság nem jelent meg ennek kapcsán. Az elmúlt évtizedben azonban amellelt, hogy új gyógyszerek jelentek meg a piacon, vagy éppen bevezetésre várnak, számos nemzetközi ajánlás is megjelent (1–3). Mindezekben alapulva, hogy a hazai gyakorló orvosokat is tájékoztassuk az újabb adatokról, több hazai összefoglaló közlemény (4–7), illetve egy orvosoknak szóló könyv (8) is megjelent.

A célirányos kezelés, angol nevén a „treat-to-target” (T2T) koncepció az utóbbi időben a reumatológiában is teret hódít. Már évekkel korábban elkezdtek a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség célirányos terápiáját. Ez azt jelenti, hogy a kezelés folyamán egy optimális célpontot tűznek ki, és az ajánlások szerint a kezelést, gondozást úgy kell folytatni, hogy ezt a célt elérjük. Több más reumatológiai körkép T2T ajánlását követően végre 2016-ban közölték a köszvényre vonatkozó dokumentumot is (9). Emellett, ugyancsak 2016-ban, az Európai Reumaliga (EULAR) is kiadta a hyperurikaemiára és köszvényre vonatkozó terápiás ajánlásait (10).

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

CÉLÉRTÉK-VEZÉRELT KEZELÉS

A T2T ajánlás előtt már meghatározták a hyperurikaemia és a köszvény kezelésének célértékét (11). Nyilván felmerül a kérdés: miért éppen 360 $\mu\text{mol/l}$? Ezt egyrészt a húgysav fizikokémiai sajátosságai, elsősorban a szaturációs pont szabja meg. Efölött indul meg a kristályképződés. Testhőmérsékleten, azaz 37 °C-on, vizes közegben a mononátrium-urát (MNU) oldékonysága átlagosan 384 $\mu\text{mol/l}$ mellett éri el határát. Az oldhatóság azonban alacsonyabb hőmérséklet mellett csökken. Márpedig azokon a testtájakon, ahol a vizes oldatból való kicsapódás és a tophusképződés leggyakrabban fordul elő – kézu-jak, nagylábujj, fülkagyló – a testhőmérséklet csak 35 °C. Ezen hőmérséklet mellett az oldhatósági küszöb éppen 360 $\mu\text{mol/l}$! A másik szempont, hogy milyen összefüggés van a hyperurikaemia és klinikai köszvény között?



Több nagy elemzésben szimptomatikus köszvény jelentkezett 420 $\mu\text{mol/l}$ alatt is. Az 1000 betegévre számított éves incidencia 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. Vagyis éppen 360 $\mu\text{mol/l}$ az a húgysavszint, amely fölött hirtelen megnő a klinikai köszvény kialakulásának esélye.

Ezek után a T2T ajánlást egy 15 főből álló csoport állította össze. Összesen 4 alapvető megállapítást és egy 9 pontból álló részletes ajánlást fogalmaztak meg. A konkrét ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza.

A prognózis vonatkozásában felvetődik, hogy a húgysavszint célérték önmagában kevés. Definálni 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 (9).

1. táblázat:
Ajánlás a köszvény célérték által irányított kezelésére (9)

ALAPVETŐ MEGÁLLAPÍTÁSOK	
A	A köszvény súlyos krónikus betegség, amely bár csökkent életminőséggel és várható élettartammal jár, hatékonyan kezelhető.
B	A szérum húgysavszint egy 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 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.	A húgysavszint célértéke <6 mg/dl (<360 $\mu\text{mol/l}$) legyen és ezt minden köszvényes betegnél fenn kell tartani.
3.	Súlyos köszvényben, ahol tophusok vagy gyakori rohamok állnak fenn, a húgysavszint célértéke <5 mg/dl (<300 $\mu\text{mol/l}$) legyen mindaddig, amíg a klinikai remissziót elérjük.
4.	Az akut rohamokat azonnal kezelni kell gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, a biztonságosságot figyelembe véve.
5.	A roham profilaxisát meg kell kezdeni és fenn kell tartani legalább 6 hónapig a húgysavszint-csökkentő terápia megkezdése után.
6.	Minden köszvényes betegben meg kell határozni a vesefunkciót a diagnózis felállításakor, és utána rendszeresen monitorozni szükséges.
7.	A köszvény társbetegségei befolyásolhatják a terápiát és a betegség kimenetelét, ezeket rendszeresen ellenőrizni és kezelni kell.
8.	A módosítható rizikófaktorokat elsődlegesen a beteg felvilágosítása és támogatása révén kell befolyásolni.
9.	A köszvényrel és annak ellátásával kapcsolatos információkat a szakdolgozóknak a betegek rendelkezésére kell bocsátaniuk.

Összességében ez az első T2T stratégialeírás köszvényben, amely elsősorban a húgysavszinten, mint célértéken alapul. További adatok szükségesek egyéb célpontok és kimeneteli mutatók meghatározására.

AZ EULAR TERÁPIÁS AJÁNLÁSA

Míg a fent leírt T2T ajánlás (9) elsősorban arra vonatkozott, hogy a célérték hogyan vezérelje kezelési stratégiánkat, az EULAR ajánlás (10) ennél jóval szélesebb körű és részletesebb.

Ebben az esetben az EULAR munkacsoport 24 tagból állt, akik 12 európai országot képviseltek. Ez a csoport 3 alapvető megállapítást és 11 konkrét ajánlást fogalmazott meg. Az EULAR ajánlást a 2. táblázat tartalmazza. A konkrét magyarázatok röviden a következők.

Alapvető megállapítások:

- a terápiás eredménytelenség egyik fő oka a betegek alulinformáltsága. A teljes tájékoztatás a 12 hónapos kezelés adherenciáját akár 92%-ra emelheti. Ezért a tájékoztatás mindenre kiterjedő kell, hogy legyen (pl. a betegség kialakulása, felismerése, célérték által irányított kezelése).
- Ma már nemcsak az ismert, hogy mely rizikófaktorok, táplálkozási tényezők vezetnek köszvényhez, hanem vannak adatok arra is, hogy ezek megváltoztatása valóban hatékony. A diétás intervenció, a fogyás vagy a gyomorszűkítő műtét valóban csökkentette a húgysavszintet. A húsfélék és alkohol túlzott bevétele pedig bizonyítottan növeli a köszvény rizikóját és a rohamok sűrűségét. Újabban 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. Ezért a diétás és életmódi javaslatoknak feltétlenül helye van.
- Több adat gyűlt össze arról, hogy a hyperurikaemia és köszvény összefügg a krónikus vesebetegséggel. Ezért a húgysavszint mellett a GFR rendszeres ellenőrzésére van szükség. További kutatások szükségesek a többi szóba jövő társbetegségekre (koszorúérbetegség, szívelégtelenség, stroke, perifériás érbetegség, diabétesz) vonatkozóan.

*Ajánlások:*

1. Számos adat gyűlt össze az NSAID és colchicin ellenjavallatairól, ezért a gyógyszerjavaslásnál ez kiemelten fontos. Külön hangsúlyt fektettek a korai kezelésre colchicin (<12 óra) esetében. A gyakorlatban ez a beteg teljes informálását jelenti és azt, hogy rohamoldó szer mindig legyen a „beteg zsebében”.

2. Az akut roham kezelésére vonatkozó ajánlás az elmúlt években sokban változott, mivel sok új bizonyíték született. Nincs direkt összehasonlító vizsgálat, ezért nem javasoltak prioritást a colchicin, NSAID és kortikoszteroidok között. A kombináció lehetősége nagyobb hangsúlyt kapott. Vannak adatok a prednizolon és a naproxen vagy

2. táblázat:
EULAR ajánlás a köszvény kezelésére (10)

ALAPVETŐ MEGÁLLAPÍTÁSOK	
A	Minden köszvényes személyt részletesen informálni kell a betegség kialakulásáról, a rendelkezésre álló kezelési lehetőségekről, a társbetegségekről, valamint az akut rohamok kezeléséről és az urát kristályok eliminációjának lehetőségeiről, ami a húgysavszint életem át a célérték alatt tartása révén valósítható meg.
B	Minden betegnek életmódi tanácsokat kell adni: fogyás, amennyiben szükséges, és tartózkodás az alkoholtól (főleg a sörtől 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 köszvényes beteget szűrni kell a társbetegségekre és kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, úgymint a veseelégtelenségre, koszorúér-betegségre, szívelégtelenségre, stroke-ra, perifériás érbetegségre, elhízásra, hyperlipidaemiára, hipertenzióra, cukorbetegségre és dohányzásra. Mindezek a köszvény ellátásának integráns részét kell, hogy képezzék.
AJÁNLÁSOK	
1.	Az akut rohamokat amilyen hamar lehet, kezelni kell. A betegeket teljesen meg kell tanítani arra, 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.
2.	Az akut roham oldásánál első választandó szer a colchicin 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 kortikoszteroid 30-35 mg/nap prednizolon ekvivalens 3-5 napig, vagy ízületi punkció, leszívás és intaartikuláris kortikoszteroid. A colchicint és NSAID szereket nem szabad adni súlyos veseelégtelenség esetén. A colchicint nem szabad együtt adni erős P-glikoprotein és/vagy CYP3A4 gátlókkal (cyclosporin A, clarithromycin, verapamil, ketoconazol).
3.	Azon betegek esetében, akikben gyakori a roham és a colchicin, NSAID, orális vagy injekciós kortikoszteroid 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.
4.	A rohamprofilaxist részletesen meg kell beszélni a beteggel. A profilaxis a húgysavszint-csökkentő terápia indítását követő első 6 hónapban javasolt. Az ajánlott profilaxis lehet colchicin 0,5-1 mg/nap, vesebetegekben csökkentett dózis. Veseelégtelenség vagy statinkezelés esetén a betegnek és az orvosnak ismernie kell a profilaktikus colchicin neurotoxicitásának és/vagy muscularis toxicitásának lehetőségét. A colchicin együttdadása erős P-glikoprotein és/vagy CYP3A4-gátlókkal kerülendő. Ha a colchicin ellenjavallt vagy nem tolerált, kis dóziszú NSAID adható, amennyiben nem ellenjavallt.
5.	A húgysavszint-csökkentő kezelést már az első jelentkezéskor meg kell beszélni a beteggel, definitív diagnózis esetén. Ez a kezelés minden köszvényes betegben javallt visszatérő rohamok, tophusok, urát arthritis és/vagy vesekövesség esetén. A húgysavszint-csökkentő kezelést az első diagnózis felállítása után minél hamarabb javasolt elindítani fiatal betegekben (<40 év) vagy nagyon magas húgysavszint >8 mg/dl, (>480 µmol/l) esetén, és/vagy társbetegségek veseelégtelenség, hipertenzió, iszkémiás szívbetegség, szívelégtelenség fennállásakor. A köszvényes betegek teljes felvilágosítást kapjanak és teljes bevonásuk javasolt a húgysavszint-csökkentő kezelést kísérő döntéshozatalba.
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 köszvény javulását megkönnyítő célérték <5 mg/dl, (<300 µmol/l) tartása szükséges súlyos köszvény tophusok, idült arthropathia, gyakori rohamok esetén a tophus teljes feloldódásáig és a köszvény remisziójáig. Hosszabb távon <3 mg/dl (<180 µmol/l) húgysavszint nem javasolt.
7.	Minden húgysavszint-csökkentő gyógyszert alacsony dózisban kell indítani, majd szükség esetén felitrálni, amíg a célértéket el nem érjük. A célértéket <6 mg/dl, (<360 µmol/l) élethosszig fenn kell tartani.
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 dózisz allopurinollal a célérték nem érhető el, a szert febuxostatra, urikozúriás szerre, vagy urikozúriás szerrel való kombinációra kell cserélni.
9.	Vesefunkciós zavar esetén az allopurinol maximális adagját a kreatinin clearance-hez kell igazítani. Ha ebben a dózisban a célérték nem érhető el, a kezelést febuxostatra kell cserélni. Alternatívaként benzobromaron adható önmagában vagy allopurinollal, kivéve akkor, ha a GFR <30 ml/perc.
10.	Bizonyítottan kristály okozta, gyenge életminőséggel járó, krónikus tophusos köszvényben, akiknél a célérték nem érhető el a rendelkezésre álló bármely szer maximális adagjával a kombinációt is beleértve, pegloticase javasolt.
11.	Ha a köszvény olyan betegben jelentkezik, aki kacs- vagy tiazid diuretikumot szed, a vízhajtó helyettesítése javasolt. Hipertenzió esetén a losartan vagy kalciumcsatorna-blokkoló megfontolandó. Hyperlipidaemia esetén pedig statin vagy fenofibrát javasolt.

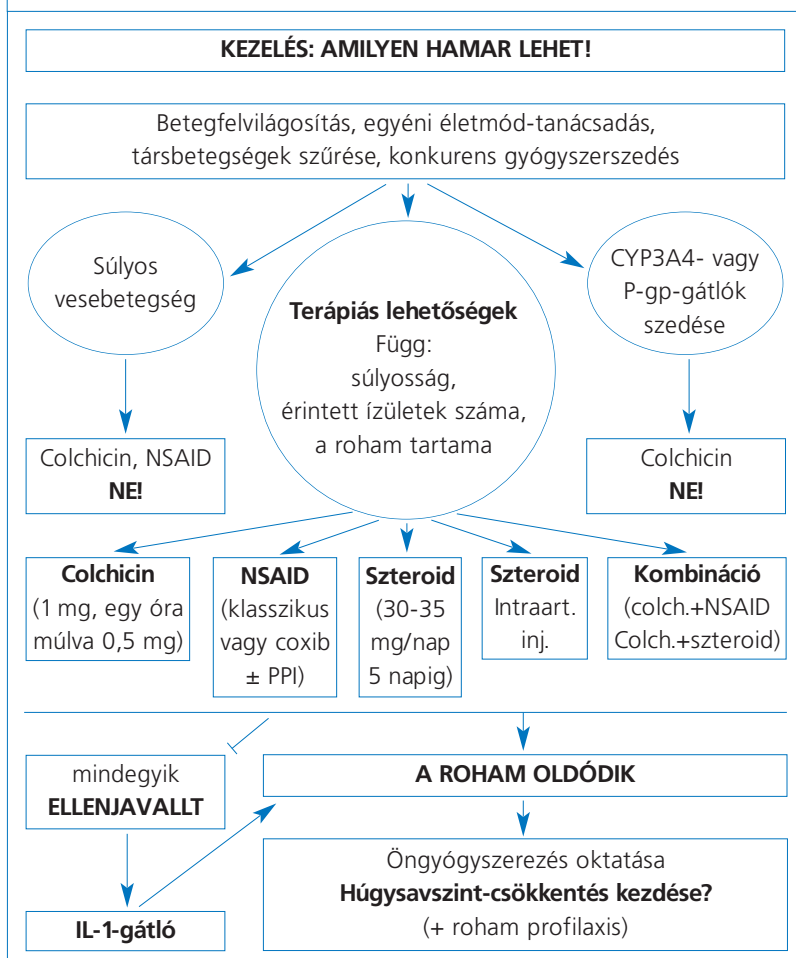
indomethacin ekvivalenciájára. A kis dózisú colchicin 12 órán belül bevéve ugyanolyan effektív, mint a nagy dózis. Az 1, illetve 0,5 mg-ot azért javasolják, mert az 1 mg-os kiszerezés kapható Európában. Ugyancsak az elmúlt években nyert megerősítést néhány gyógyszerrel (pl. cyclosporin A, clarithromycin, ketoconazol, verapamil) való interakció. Ezek a szerek colchicin toxicitást okozhatnak. A súlyos vesefunkciós zavar (GFR < 30 ml/perc) ugyancsak ellenjavallatot képez. A csoport nem javasolja a colchicin dóziscsökkentését, mert az a terápia elégtelenségéhez vezet, inkább más szert javasolnak. Néhány vizsgálat ugyancsak igazolta az intraartikuláris szteroid hatékonyságát, különösen egy nagyízületet érintő köszvényben (1. ábra).

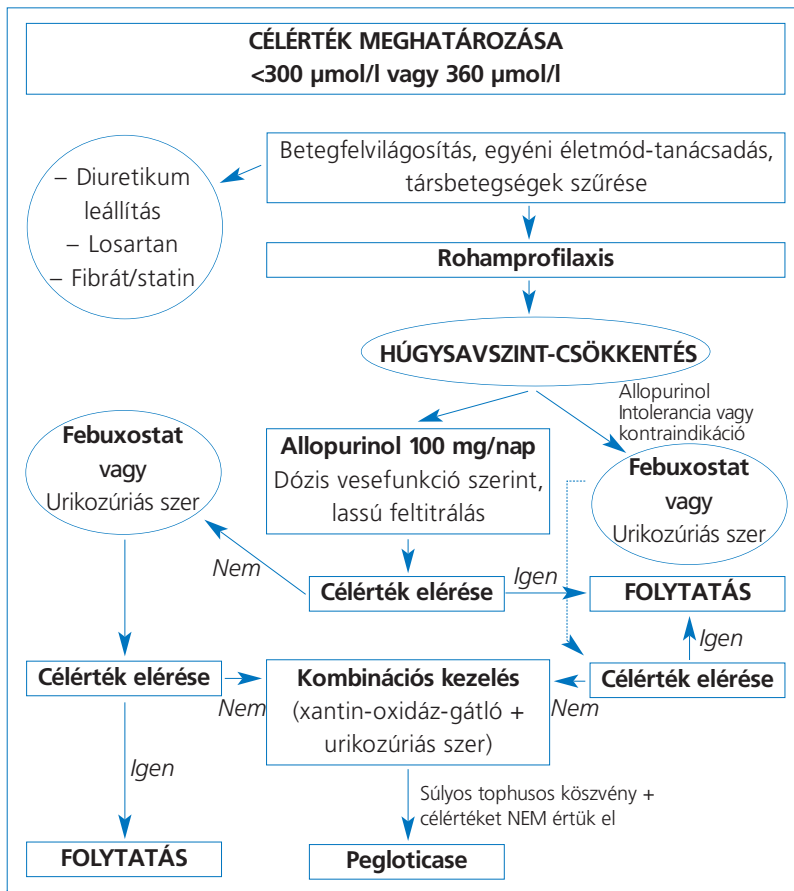
3. Az elmúlt évtizedben derült fény arra, hogy az interleukin 1 (IL-1) citokin kiemelt szerepet játszik köszvényben. Ugyancsak igazolták az IL-1-gátló biológiai terápia hatékonyságát köszvényes rohamban. A canakinumab anti-IL-1 antitest hatékonyabb volt a kortikoszteroidnál a fájdalomcsökkentésben. Az IL-1-gátlás mellett a szep-

szis rizikója megnő, ezért fertőzések állapotban nem adható (1. ábra).

4. A húgysavszint-csökkentő terápia indítása után a kristályok oldódása miatt kezdetben az akut fellángolás kockázata megnő, ezért legalább 6 hónapos roham-profilaxis szükséges (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 fellángolások száma, javul az életminőség. A teljes feloldódás mellett a rohamok nem térnek vissza. Míg korábban a húgysavszint-csökkentő kezelést csak bizonyos klinikai helyzetekben 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 rohamokra, hyperurikaemiára és következményes társbetegségekre. Végül, az ajánlás nem tartalmaz utalást arra, hogy a húgysavszint-csökkentő terápia a rohamoldással egy időben vagy a hagyományos módon, két héttel később induljon.
6. A célérték kapcsán a T2T ajánlásra utalunk. Tophus esetében a magasabb húgysavszint mellett lassabb a kristály feloldódása, ezért tophusos köszvényben alacsonyabb a célérték (300 $\mu\text{mol/l}$). 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 hypourikaemia nemkívánatos.
7. Minden betegnél fontos a húgysavszint-csökkentő terápia feltitrálása. Emellett a kezdetén kevesebb gyógyszer-indukált fellángolás várható és a betegek adherenciája is jobb. A kezelés fenntartása életen át szükséges, ezzel a húgysavszintet 360 $\mu\text{mol/l}$ alatt tartjuk.
8. Az allopurinol mindenképp az első választandó húgysavszint-csökkentő szer. Ezt indokolja hatékonysága, relatív biztonságossága, alacsony terápiás költsége, valamint a bevezetése óta eltelt fél évszázad alatt megszerzett széles körű, kedvező terápiás tapasztalat. Újabb vizsgálatok is igazolták az allopurinol szignifikáns hatékonyságát a placebóval szemben, illetve a költséghatékonyság is igazolódott. A 100 mg/nap alacsony dózis mellett kevesebb a kezdeti fellángolás és a bőrreakció is. Leggyakrabban a 300 mg/nap dózist kapják a betegek,

1. ábra:
Az akut köszvényes roham kezelésének algoritmus az EULAR 2016-os ajánlása szerint (10)





2. ábra:
 A húgysavcsökkentő-
 terápia algoritmus az
 EULAR 2016-os aján-
 lása szerint (10)

ezzel a betegek nagyobb részében sikerül elérni a célértéket. Normál vesefunkció esetén az allopurinol 600-800 mg/nap dóziséig emelhető, ezzel 75-80%-ban sikerrel el lehet érni a célértéket (2. ábra).

Az Európában napi 80-120 mg adagban törzskönyvezett febuxostat szelektív xantin-oxidáz-gátló. Másodvonalban, allopurinol hatástalanság vagy intolerancia/allergia esetén javasolt (2. ábra).

Az urikozúriás szerek (pl. benzbromaron), ahol elérhető, abban az esetben alkalmazandók, ha az allopurinol önmagában nem elégséges. Adhatók monoterápiában vagy allopurinollal kombinálva. Újabb urikozúriás szerek is várhatók, közülük a lesinurad allopurinollal kombinálva jól teljesített fázis II vizsgálatban (2. ábra).

9. Az allopurinol esetében probléma lehet, hogy vesebetegekben viszonylag kifejezett bőrreakciók alakulhatnak ki. Ezen mellékhatások igen ritkák, incidenciájuk 0,7/1000

betegév. Mechanizmusa, hogy veseműködési zavar alacsony kreatinin clearance (GFR), esetén toxikus gyógyszer szint alakulhat ki, amely citotoxikus T-sejt választ indukál a bőrben. Mivel a bőrreakció összefügg a vesefunkcióval és nagyon ritka, az allopurinol továbbra is első választás marad, és dóziséjét a vesefunkcióhoz kell igazítani, a helyi előírásoknak megfelelően. A benzbromaron, amely szintén döntően a májon keresztül metabolizálódik, 30 ml/perc alatti GFR esetén ellenjavallt, de enyhe vesefunkciós eltérés esetén adható.

10. Az elmúlt évtizedben a pegloticase megjelent, és refrakter köszvényben hatékonynak bizonyult. A genetikailag módosított *E. coli* törzs által termelt pegilált urikáz a húgysav oxidációja révén allantoint állít elő. Több vizsgálat igazolta kéthetente adott 8 mg pegloticase hatékonyságát terápia-refrakter köszvényben. 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, akik esetében a kristály eredet bizonyított és hagyományos húgysavszint-csökkentő kezeléssel nem lehetett elérni a célértéket (2. ábra).

11. Az angiotenzinreceptor-blokkoló losartant korábban is javasolták. Ehhez most a kalciumantagonistákat is hozzávették. A kalciumantagonisták és a losartan mellett csökken a köszvény kialakulásának esélye. A lipidcsökkentő fibrátok és statinok hasonló kedvező hatása korábban is ismert volt. Ezért ha a köszvényhez hipertónia, hyperlipidaemia is társul, javasolt az említett gyógyszercsoportok preferált alkalmazása (2. ábra).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összességében tehát a 2016-ban megjelent T2T és EULAR ajánlás számos új adatot szolgáltatott a köszvény célérték elérésére törekvő, korszerű, a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési eljárásokat hatékonyan és biztonságosan ötvöző kezelésére.



IRODALOM

1. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, 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 PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae 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 AS, Moi J, et al. Multi-national 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* 2013.
4. Szekanecz Z, Paragh G. Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magyar 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. Budapest: Spring Med Kiadó; 2014.
9. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, et al. Treat-to-target T2T recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2016.
10. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016.
11. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles 6 mg/dL. *Joint Bone Spine* 2015; 823: 141–143.

*Az összefoglalóban szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.
Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírat az irányadó*