

“Ο κίνδυνος της υπερουριχαιμίας:βεβαιότητες και ασάφειες.”

*** Παραδοσιακές και σύγχρονες φαρμακευτικές και μη
θεραπείες.Η θέση της φεμπουξοστάτης.**



Θεμιστοκλής Ι.Τεμεκονίδης
Ρευματολόγος-Καβάλα

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Συμβουλευτικές υπηρεσίες, διαλέξεις την τελευταία διετία:
LILLY, MENARINI, ABBVIE.

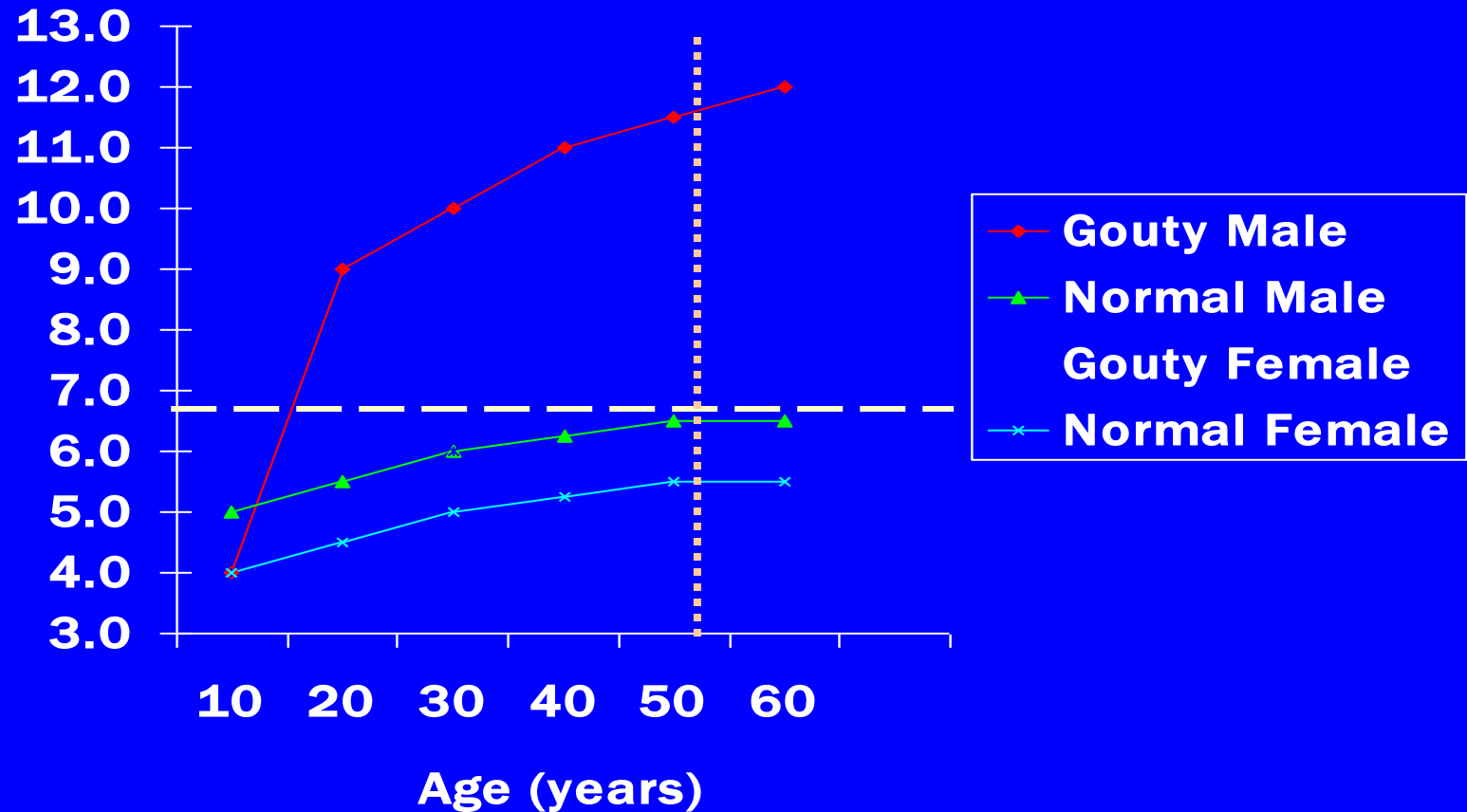
Επιδημιολογία

- Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία: 5 - 8%.
- Επιπολασμός :13 /1000 άνδρες 6.4/1000 γυν.
- Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του ουρικού οξέος ,αυξάνονται οι πιθανότητες για ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας.
- 90% των ασθενών είναι άνδρες.
- Μεγαλύτερα τα ποσοστά σε νοσηλευόμενους.

Υπερουριχαιμία και κρίση ουρικής αρθρίτιδας

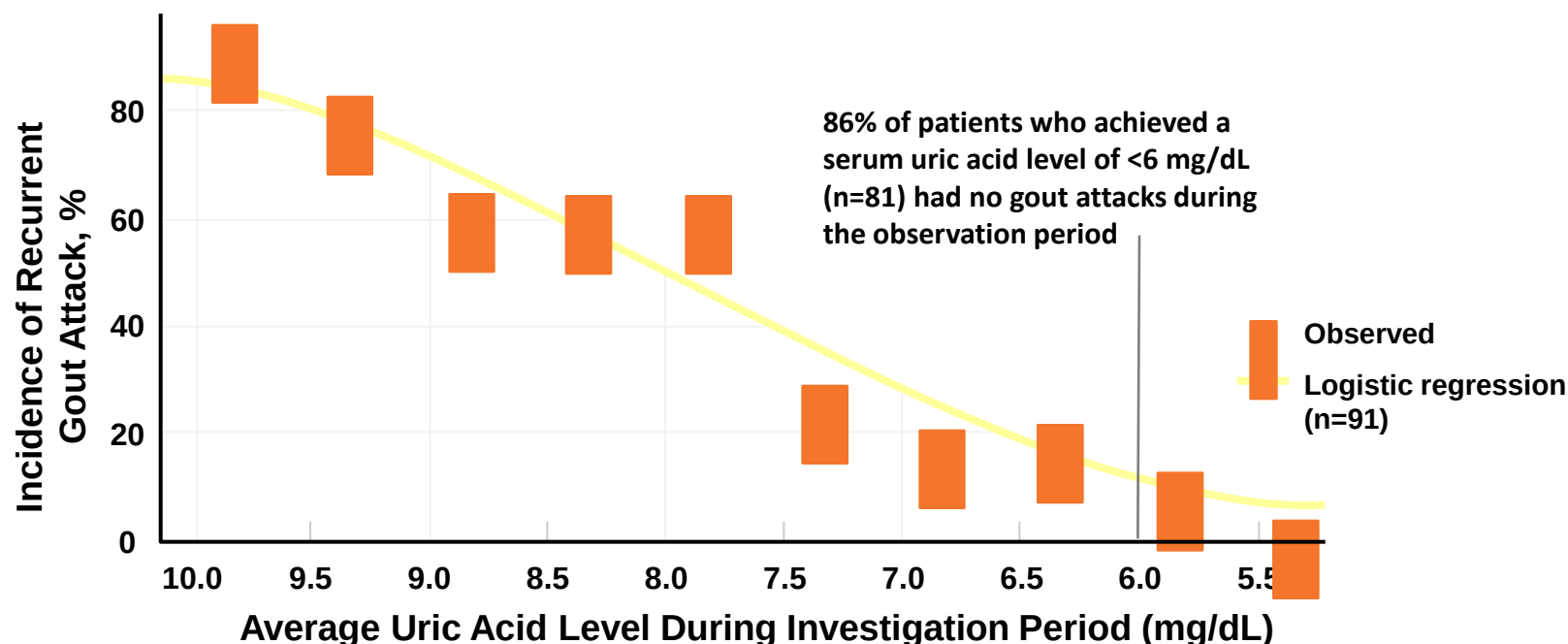
<u>Ουρικό οξύ ορού</u>	<u>Ετήσια επίπτωση</u>	<u>Επιπολασμός(5)</u>
> 10 mg/dl	7,0%	30%
< 7 mg/dl	0.9%	0.6%

Επίπεδα ουρικού οξέος και ηλικία



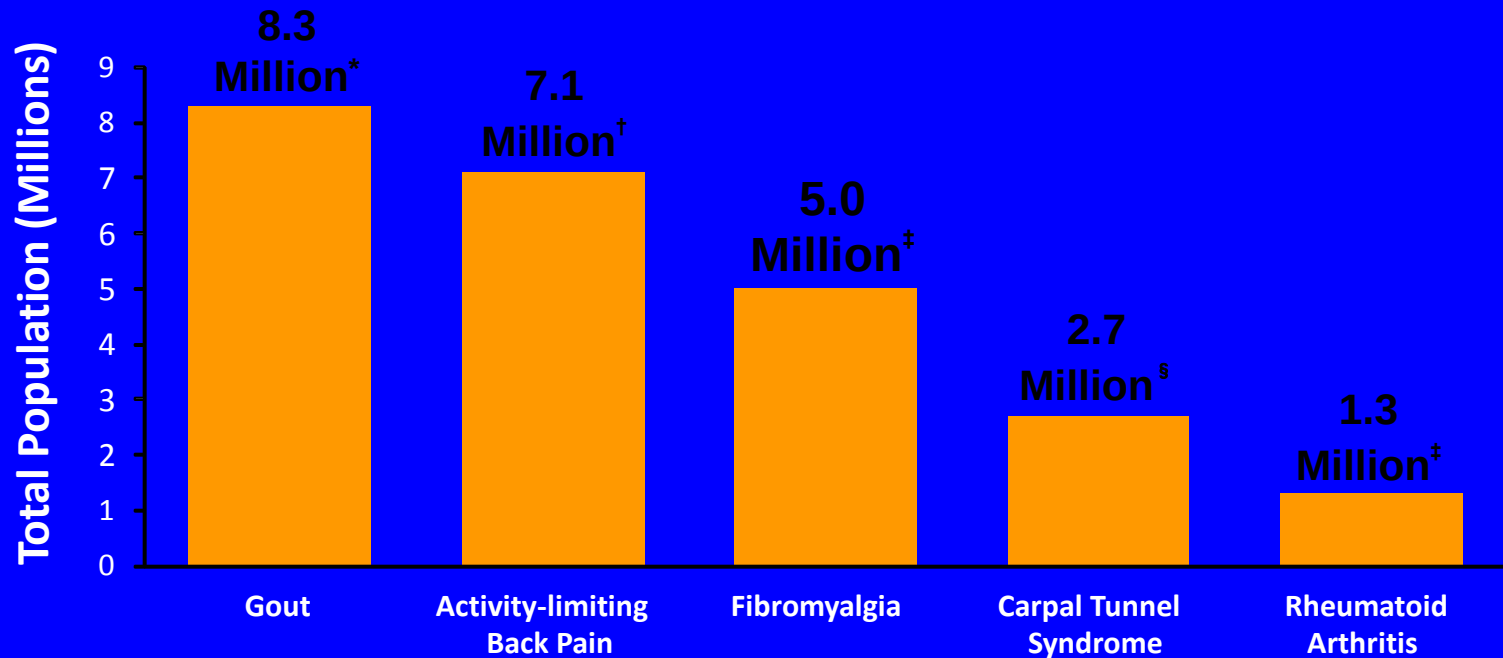
Study Showed Maintaining sUA <6 mg/dL Is Associated With Reduced Risk of Future Gout Attacks

Incidence of recurrent gout attacks more than 1 year after each patient visit*



- Based on a retrospective analysis of 267 predominantly male gout patients for up to 3 years (Tokyo, Japan). Baseline mean sUA level >7.45 mg/dL. Urate-lowering therapies prescribed: allopurinol and benzbromarone.

Total Population of Several Rheumatic Conditions in the United States



*Based on patient-reported data from NHANES 2007-2008.

†Estimated from 1997 NHIS and 2005 US Census Bureau data.

‡Estimated from 2005 US Census Bureau data.

§Based on 1988 NHIS data.

ΠΡΟΤΥΠΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Μεσήλικας, παχύσαρκος άνδρας

Τάση υπερκατανάλωσης φαγητού και αλκοολούχων ποτών

Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν:

- 🕒 υπέρταση,
- 🕒 νεφροπάθεια,
- 🕒 διαβήτης,
- 🕒 ΣΝ
- 🕒 ΑΕΕ
- 🕒 Δυσλιπιδαιμία

ΦΑΡΜΑΚΑ

- Κυκλοσπορίνη
 - Αλκοόλ
 - Νικοτινικό οξύ
 - Θειαζίδες
 - Διουρητικά της αγκύλης
 - Αιθαμπουτόλη
 - Ασπιρίνη(χαμηλές δόσεις)
 - Πυραζιναμίδη
-
- Λοσαρτάνη(Shahinfar S Kidney int 1999)
 - Αμλοδιπίνη και Φενοφιμπράτες(Feher Rheumatology 2003-Oxford)



Origin of the Gout

Ουρική νόσος

- Περιγράφει τα εξής :
 - Υπερουριχαιμία
 - Οξεία ουρική αρθρίτιδα
 - Ουρική νόσος μεσοδιαστημάτων
 - Χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα
 - Νεφρική νόσος ουρικού οξέος

ΟΞΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Αιφνίδια έναρξη, κυρίως τις νυκτερινές ώρες, με σοβαρού βαθμού φλεγμονή!

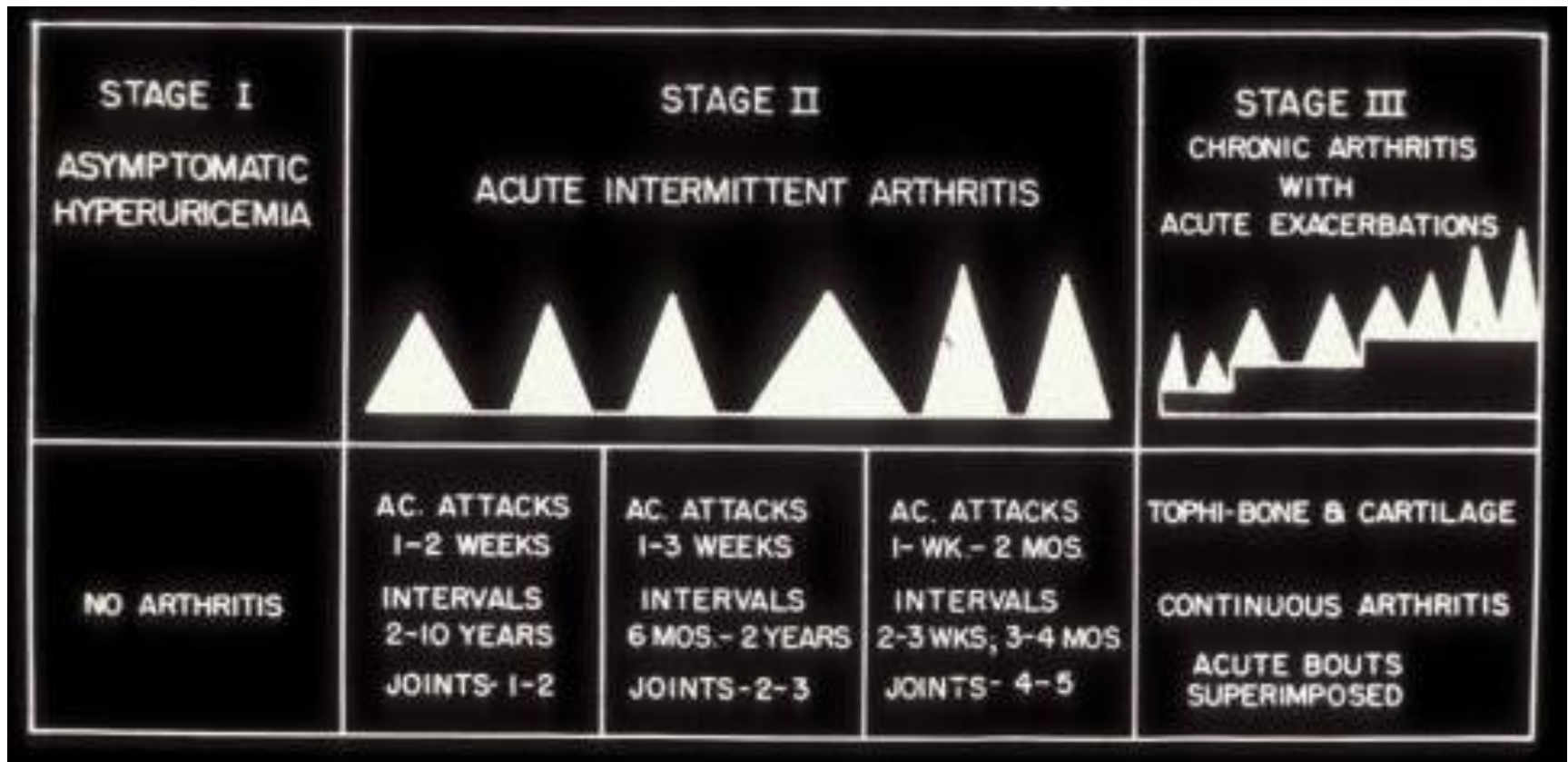
Οίδημα, πόνος, θερμότητα, ερυθρότητα και πιθανόν πυρετός

Χωρίς θεραπεία υποχωρεί από 3-10 ημέρες.

90% η προσβολή είναι μονοαρθρική

50% είναι ποδάγρα

Clinical Course of Classic Gout





for the voters of

Hanover County
p.m. Monday -
registrar in Me-
ule registration
voters who are
ing these times.

Richmond County

Henrico County

Chesterfield County - 748-1471

Hanover County - 798-6081

ice.

10 a.m. - 4:30

The assistant
ille will sched-
nents for those
o register dur-

5661

4411

Joint fluid characteristics: 22 Level 9, 23 Level 9

Normal SF	Gouty Arthritis	Septic Arthritis
Very high viscosity	Low viscosity – runny	Runny
Volume low	Volume moderate/high	Volume high
Colour – straw	Straw to opalescent	Variable, Greenish/yellow
Clarity – transparent	Translucent/opaque	Opaque/purulent
Firm mucin clot	Friable	Friable
WBC/ μ L < 200	WBC/ μ L 1000 – 75,000	WBC/ μ L > 100,000
< 25% PMN	> 50% PMN often	> 75% PMN
Culture	Negative	Often positive**

Note:

WBC = white blood cell count/mL

PMN = polymorphonuclear leucocyte cells

* May be lower with low virulence organisms, or if partially treated

** Almost always Staphylococcus or Streptococcus



Θεραπεία (οδηγίες)

- Οδηγίες FDA για την κολχικίνη.
- Ασφάλεια της αλλοπουρινόλης(XNA).
- Σύγκριση των αναστολέων της ξανθινο-οξειδάσης(αλλοπουρινόλη-φεμπουξοστάτη) στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.
- EULAR ΚΑΙ ACR οδηγίες για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.
- Οδηγίες «Ηλεκτρονικής Συνταγογράφησης»

«ΓΙΑΤΡΟΣΟΦΙΑ»

- Τροφές που απαγορεύονται σε άτομα με υψηλό ουρικό οξύ: **Εντόσθια (συκώτι, νεφρά), σάλτσες και ζωμός κρέατος, σαρδέλες, μύδια , αυγοτάραχο, αντζούγιες, Κυνήγι, αμύγδαλα, ζύμη.**
- Τροφές που επιτρέπονται με μέτρο σε άτομα με υψηλό ουρικό οξύ:
- **Κρέας, γαλοπούλα, ψάρια, κοτόπουλο, φασόλια, ντομάτα, σπανάκι, αρακάς μανιτάρια**
- Τροφές που επιτρέπονται σε άτομα με υψηλό ουρικό οξύ: **Γάλα, γιαούρτι, λάδι, τσάι ,τυρί, ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, μέλι, ξηροί καρποί, χόρτα, φρούτα**

ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΑ ΒΟΤΑΝΑ ΓΙΑ ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

- 1) Βράζουμε κορυφές βάτου σ' ένα λίτρο νερό, μέχρι να μείνει το μισό. Ύστερα το περνάμε από τουλπάνι και το δίνουμε σ' αυτόν που υποφέρει από ουρικό οξύ.
- 2) Βράζουμε μαλλιά καλαμποκιού μαζί με αγριάδα και πίνουμε ένα ποτηράκι του κρασιού απ' το αφέψημα το πρωί, νηστικοί.
- 3) Καλό είναι ο ασθενής να τρώει πολλά σταφύλια, γιατί είναι διουρητικά.
- 4) Βράζουμε 30 γρ φύλλα σέλινου μέσα σε φρέσκο γάλα και πίνουμε το αφέψημα νηστικοί.
- 5) Ζεματάμε φύλλα και σπόρους τσουκνίδας σ' ένα φλιτζάνι νερό. Τα αφήνουμε δέκα λεπτά και μετά τα σουρώνουμε. Πίνουμε δυο κουταλιές της σούπας τρεις φορές τη μέρα.

5 ΕΝΤΟΛΕΣ

- Υπερουριχαιμία $\neq$ Ουρική αρθρίτιδα
- Goal sUA < 6
- Θεραπεία προφύλαξης για τουλάχιστον 3 μήνες από την έναρξη αγωγής για την ουρική αρθρίτιδα.
- Δε σταματάμε την αγωγή εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει τοξικότητα από το φάρμακο ή ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Ζητήστε βοήθεια από **ρευματολόγο!**

Gout Management –the Score Card

- 52.8% of PCP provided optimal medication treatment for acute attack
- 3.4% of PCPs would appropriately treat inter-critical gout in the setting of CKD
- 16.7% provided optimal care for chronic tophaceous gout
- Primary Care and ER Physicians are first line for acute gouty attacks
- Education needed to optimize outcomes and limit toxicity
- Need for formal guidelines for rheumatology referral

(ΗΠΑ, 883 γιατροί, 63% ιδιώτες, 52% >16 χρόνια εμπειρίας!)

Healthcare Utilization

■ Rheumatologists vs. Non-rheumatologists

	Rheum	Non-rheum	P-value
Radiographs (%)	65	31	<0.05
Arthrocentesis (%)	75	34	<0.05
Time to improvement (days)	3.6	6.6	0.06
Hospitalization (days)	7.4	14.7	0.08
Healthcare costs (\$)	8756	14750	

■ ER visits (Nationwide Sample of 20% of ERs)

- ❑ 0.2% of all ER visits

- ❑ \$166 million in ED charges alone in 2008

ΜΥΘΟΣ #1

- Κρίση ουρικής αρθρίτιδας θεραπεύεται με 1 tabl κολχικίνης ανά ώρα μέχρι ο ασθενής να αισθανθεί καλά ή να αναπτύξει διάρροια.

Benjamin Franklin (1706 - 1790)

suggests gout sufferers
use

l' Eau Medicinale
d'Husson

*(secret French medicine
containing colchicine)*



Κολχικίνη

- Αλκαλοειδές που λαμβάνονται από το autumn crocus
- Ελάχιστη επίδραση επί της σύνθεσης του ουρικού οξέος και απέκκριση
- Αποτρέπει την απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων και κυτοκινών από ουδετερόφιλα
- Δεσμεύεται στους μικροσωληνίσκους στα ουδετερόφιλα
- Κύρια χρήση είναι σε οξείες επιθέσεις της ουρικής αρθρίτιδας

AGREE study: Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation

- High vs. Low Dose Colchicine for Gout Flare
- Randomized, double-blind, placebo-controlled study
- Low dose colchicine (1.8mg total over 1 h)
- High dose colchicine (4.8mg total over 6 h)
- Primary end point: >50% pain reduction in 24 hours without rescue medication
- 184 patients intent-to-treat analysis

AGREE study: Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation

Colchicine Dose	% >50% reduction in pain	P value vs. placebo	Adverse Event Rate	% needing rescue medications
High dose	32.7%	0.034	76.9%	34.6%
Low dose	37.8%	0.005	36.5%	31.1%
Placebo	15.5%	n/a	27.1%	50.0%

Adverse Events	High Dose	Low Dose	Placebo
All GI Events	76.9	25.7	20.3
Diarrhea	76.9	23.0	13.6
Nausea	17.3	4.1	5.1
Vomiting	17.3	0	0

Improvement in pain @ 24 hours

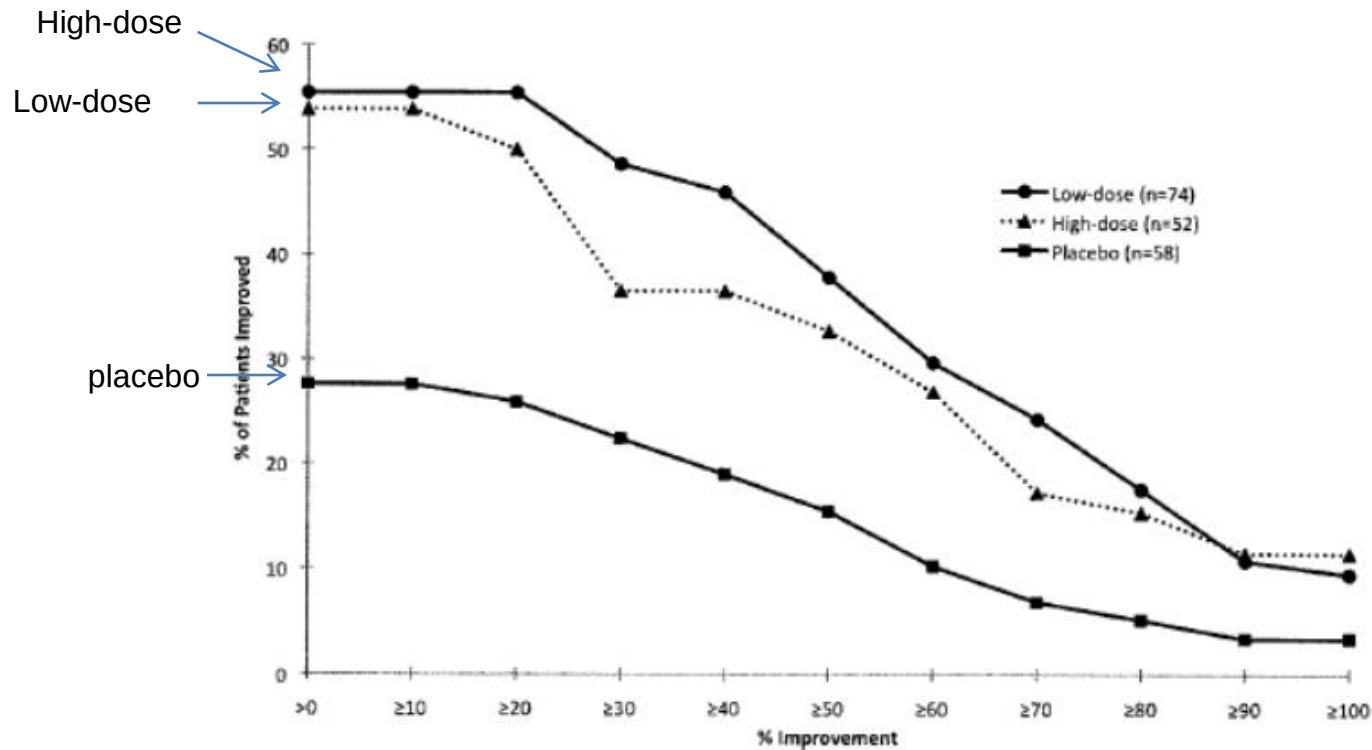


Figure 3. Distribution of percent improvement (intent-to-treat [ITT] population, n = 184). Shown is the percent of patients who improved in each category of percent improvement for the pain score 24 hours after the initial dose of study medication (ITT population).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Κολχικίνη χαμηλής δόσης είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με κολχικίνη υψηλής δόσης με χαμηλότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών
- Η κολχικίνη έχει πλέον εγκεκριμένη δοσολογία από τον FDA με βάση την κάθαρση κρεατινίνης:
 - CrCl 30-80 ml/min = 0.6mg daily
 - CrCl <30 ml/min = 0.3mg daily
 - HD = 0.6mg twice weekly (not dialyzable)



ΜΥΘΟΣ #2

- Δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Αλλοπουρινόλη και νεφρική ανεπάρκεια

- 1984 Hande, et al published “Severe allopurinol toxicity: Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency”
- "Αποφυγή αλλοπουρινόλης ή χρήση μειωμένων δόσεων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια .Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που προτείνονται θα πρέπει να είναι επαρκής για να αναστέλλει την παραγωγή ουρικού οξέος στους περισσότερους ασθενείς και μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων από την τοξικότητα της ."

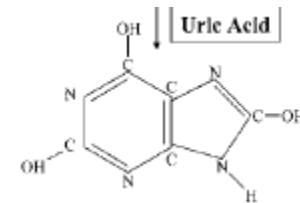
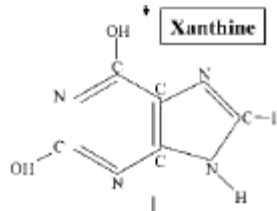
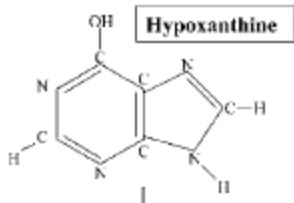
Συντήρηση δόσεων αλλοπουρινόλης για ενήλικες με βάση την CrCl

Stage 1 renal damage with normal GFR (GFR > 90 ml/min)
Stage 2 Mild CKD (GFR = 60-89 ml/min)
Stage 3 Moderate CKD (GFR = 30-59 ml/min)
Stage 4 Severe CKD (GFR = 15-29 ml/min)
Stage 5 End Stage CKD (GFR <15 ml/min)

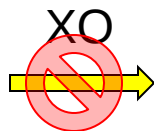
CrCl (mL/min)	Maintenance Dose of Allopurinol
0	100mg every 3d
10	100mg every 2d
20	100mg
40	150mg
60	200mg
80	250mg
100	300mg
120	350mg
140	400mg

- Οι κατευθυντήριες γραμμές δίνονται για να αποφευχθεί το σύνδρομο υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

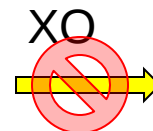
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



hypoxanthine



xanthine



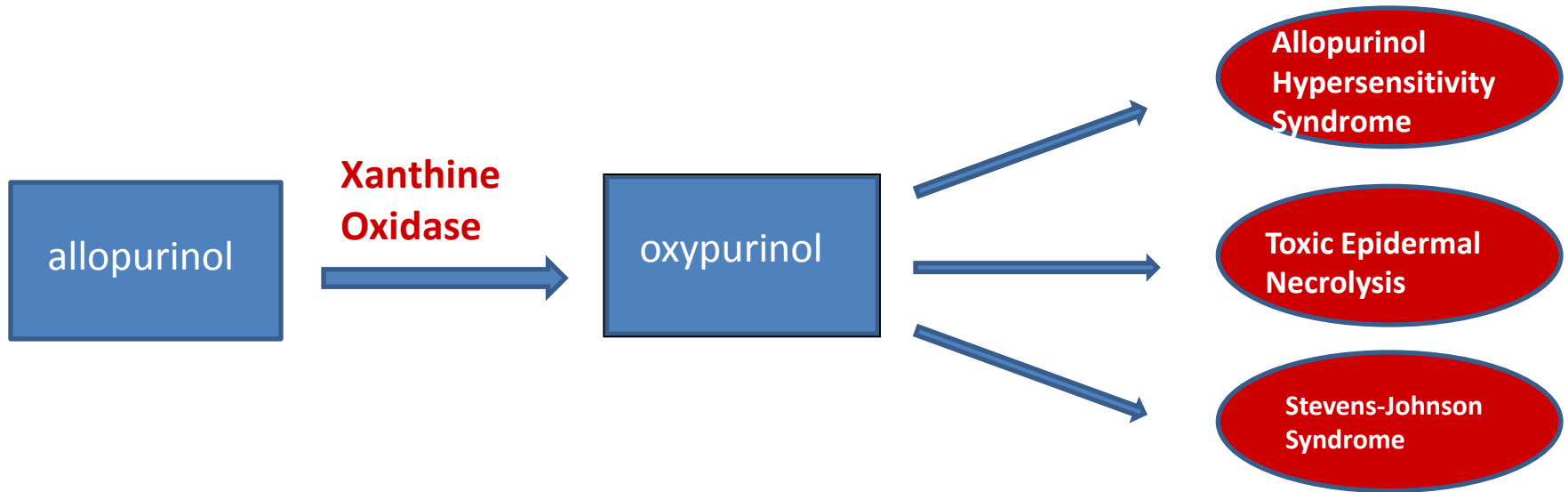
urate

XO=xanthine oxidase



Allopurinol and febuxostat inhibit xanthine oxidase and block uric acid formation

Οξυπουρινόλη

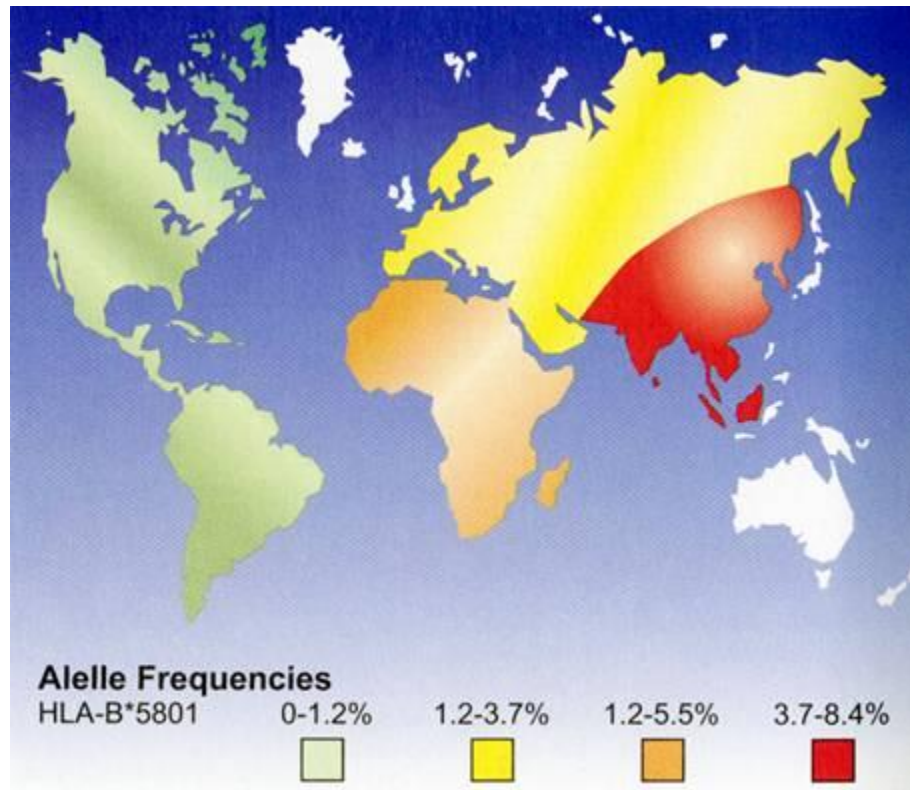


- Η οξυπουρινόλη και η αλλοπουρινόλη, εκκαθαρίζονται από τα νεφρά και συσσωρεύονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
- Η οξυπουρινόλη αναστέλλει την οξειδάση της ξανθίνης
- Η αυξημένη οξυπουρινόλη σχετίζεται με τον κίνδυνο του συνδρόμου υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη

Allopurinol Hypersensitivity Syndrome

- 2% of all allopurinol users develop cutaneous rash
- Frequency of hypersensitivity 1 in 260
- **DRESS** syndrome
 - Drug Reaction, Eosinophilia, Systemic Symptoms
- **20% mortality rate!**
- Life threatening toxicity: vasculitis, rash, eosinophilia, hepatitis, progressive renal failure
- Treatment: early recognition, withdrawal of drug, supportive care
 - Steroids, N-acetyl-cysteine, dialysis prn

Επιπολασμός του HLA-B*5801



Παράγοντες κινδύνου(σ.υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη)

Risk Factor	Reference(s)
Recent initiation of allopurinol	1,2,3,4
Renal impairment	1,2,4,5,6,7
Diurectic therapy	1,2,5,6,7
HLA-B*5801	4,8
Allopurinol dose (positive association)	1,2,5,9
Allopurinol dose (negative association)	4,10,11

1. Hande KR, et al. *Am J Med.* 1984;76:47-56
2. Lupton GP, et al. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:365-374
3. Singer JZ, et al. *Arthritis Rheum.* 1986;29:82-87
4. Hung SI, et al. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2005;102:4134-4139
5. Arellano F, et al. *Ann Pharmacother.* 1993;27:337-343
6. Lang PG Jr, *South Med J.* 1979;72:1361-1368
7. Young JL Jr, et al. *Arch Intern Med.* 1974;134:553-558
8. Zinch I, et al. *Pharmacogenomics.* 2011;12:1741-1749
9. Perez-Ruiz F, et al. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:129-133
10. Dalbeth N, et al. *J Rheumatol.* 2006;33:1646-1650
11. Vazquez-Mellado J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:981-983

Stevens-Johnson syndrome



Σχέση μεταξύ συνιστώμενης δόσης αλλοπουρινόλης και $sUA < 6$

- Η μείωση της δόσης αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή θεραπεία και επίμονη υπερουριχαιμία
- Dalbeth, et al. created allopurinol calculator
- Αναδρομική μελέτη 250 ασθενών (κριτήρια ACR)
- 4 ομάδες :
 - όχι αλλοπουρινόλη
 - χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση αλλοπουρινόλης
 - συνιστώμενη δόση αλλοπουρινόλης
 - υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση αλλοπουρινόλης

Αποτελέσματα

- 227/250 (90.8%) έπαιρναν αλλοπουρινόλη
 - Η μέση δόση αλλοπουρινόλης ήταν 214 mg / ημέρα
 - 9.7% πήρε χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις
 - 70.9% πήρε συνιστώμενες δόσεις
 - 19.4% πήρε υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις

- 4/250 (1.6%) έχει αναπτύξει υπερευαισθησία
(όλοι πήραν τη συνιστώμενη δόση)

Είναι η συνιστώμενη δόση της αλλοπουρινόλης επαρκής;

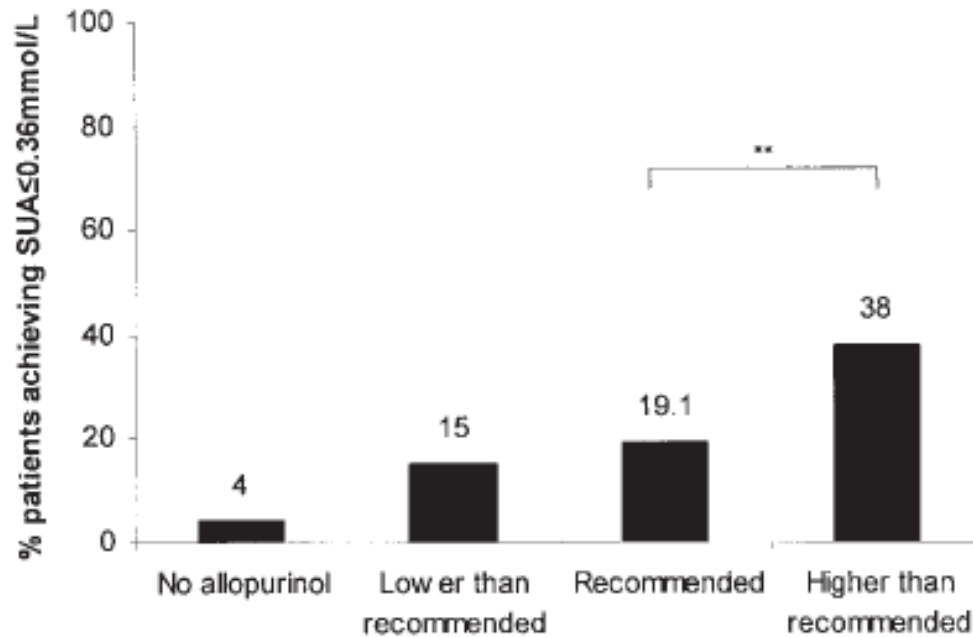


Figure 2. SUA levels based on allopurinol dose guidelines. Percentage of patients achieving $SUA \leq 0.36 \text{ mmol/L}$. ** $p < 0.01$.

19%(συνιστώμενη) vs 38% (υψηλότερη)) έφθασε $sUA < 6$, $p < 0.01$

Είναι η συνιστώμενη δόση της αλλοπουρινόλης επαρκής;

- Περιορισμοί :
 - Αναδρομική μελέτη
 - Άγνωστη η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή
- **Συμπεράσματα** : Η αλλοπουρινόλη σε δόσεις, σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της υπερουριχαιμίας

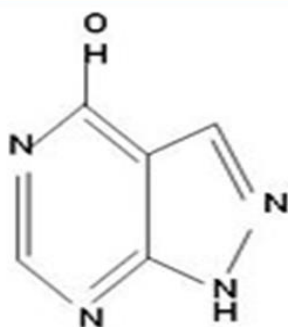


Allopurinol vs. Febuxostat

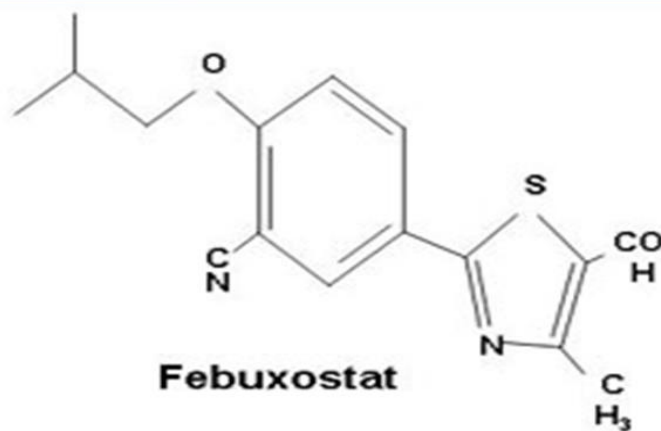
Allopurinol	Febuxostat (Uloric)
FDA-approved 1966	FDA-approved 2009
Purine-selective XO Inhibitor	Non-Purine Selective XO Inhibitor
Prevents uric acid production	Prevents uric acid production
Renal Metabolism	Liver Metabolism

Medscape®

www.medscape.com



Allopurinol

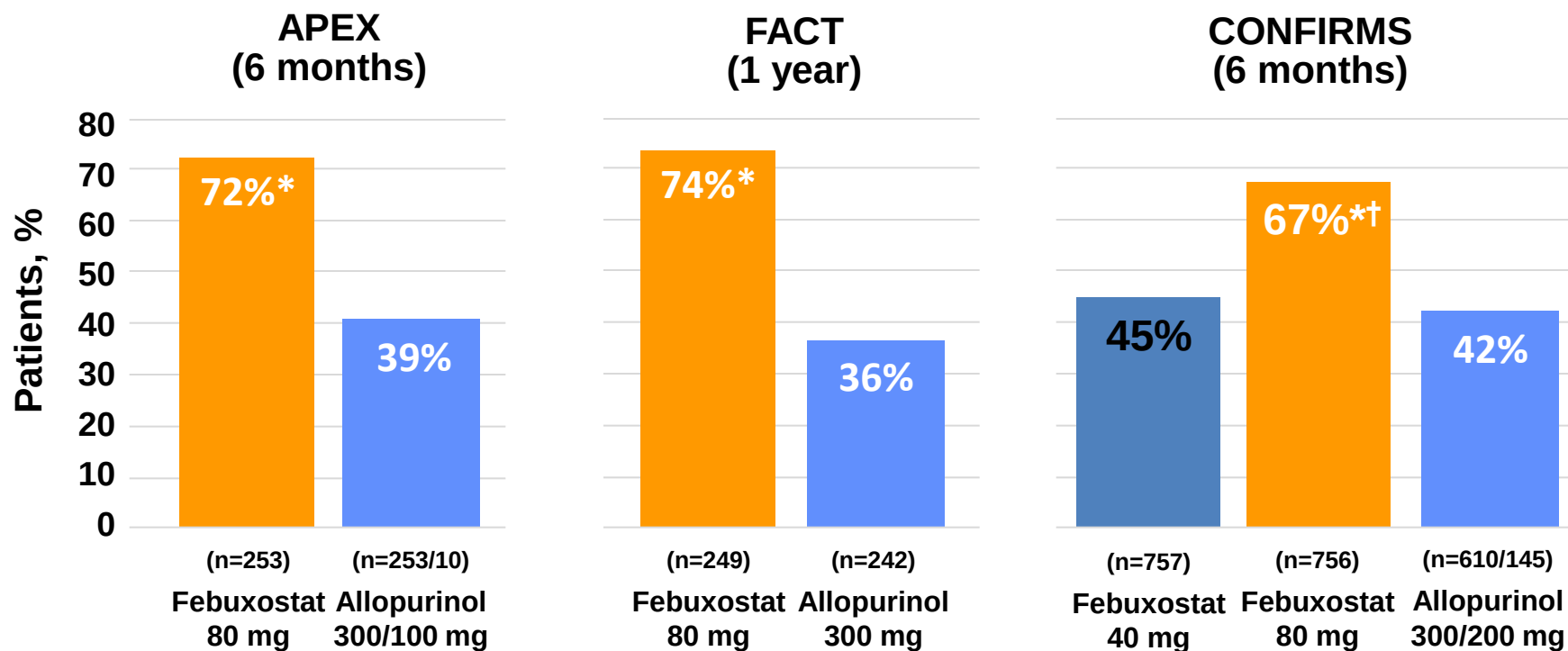


Febuxostat

Αποτελεσματικότητα Febuxostat :

APEX, Fact, and Confirms

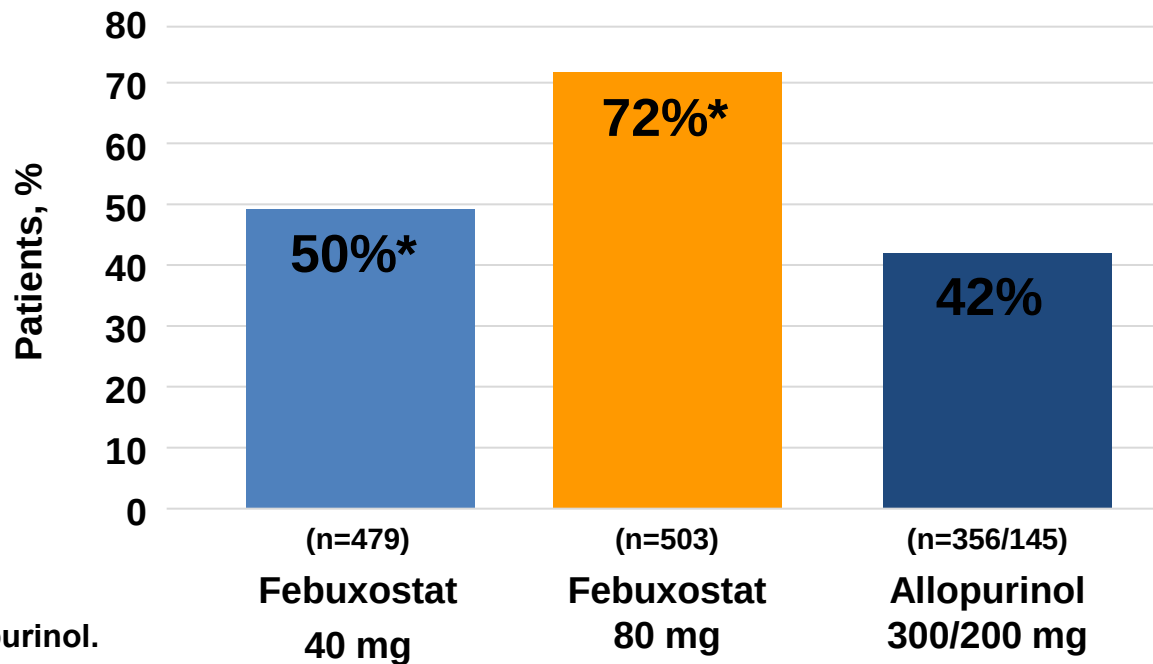
Proportion of Patients With sUA <6 mg/dL at Final Visit



* $P < 0.001$ vs allopurinol; † $P < 0.001$ vs Febuxostat 40 mg.

Confirms : αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια

Proportion of Patients With Mild to Moderate Renal Impairment with sUA <6 mg/dL at Final Visit Confirms (6 months)



* $P \leq 0.05$ vs allopurinol.

Renal impairment was defined as baseline estimated $Cl_{Cr} \geq 30$ mL/min and < 90 mL/min.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Adverse Reactions (≥1% of Patients*)	Placebo (n=134)	Febuxostat 40 mg (n=757)	Febuxostat 80 mg (n=1,279)	Allopurinol 300/200/100 mg (n=1,277)
Liver Function Abnormalities	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
Nausea	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
Arthralgia	0%	1.1%	0.7%	0.7%
Rash	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

*At a ≥0.5% greater rate than with placebo.

Allopurinol vs. Febuxostat

- Phase III, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη με placebo
- Πρωτεύον τελικό σημείο: ποσοστό ασθενών με τουλάχιστον 3 μήνες με sUA <6
- Τυχαιοποίηση 2:2:1:2:1
 - febuxostat 80mg: 120mg: 240mg: allopurinol: placebo

Αναλογία ασθενών με sUA <6 (για 3μηνο)

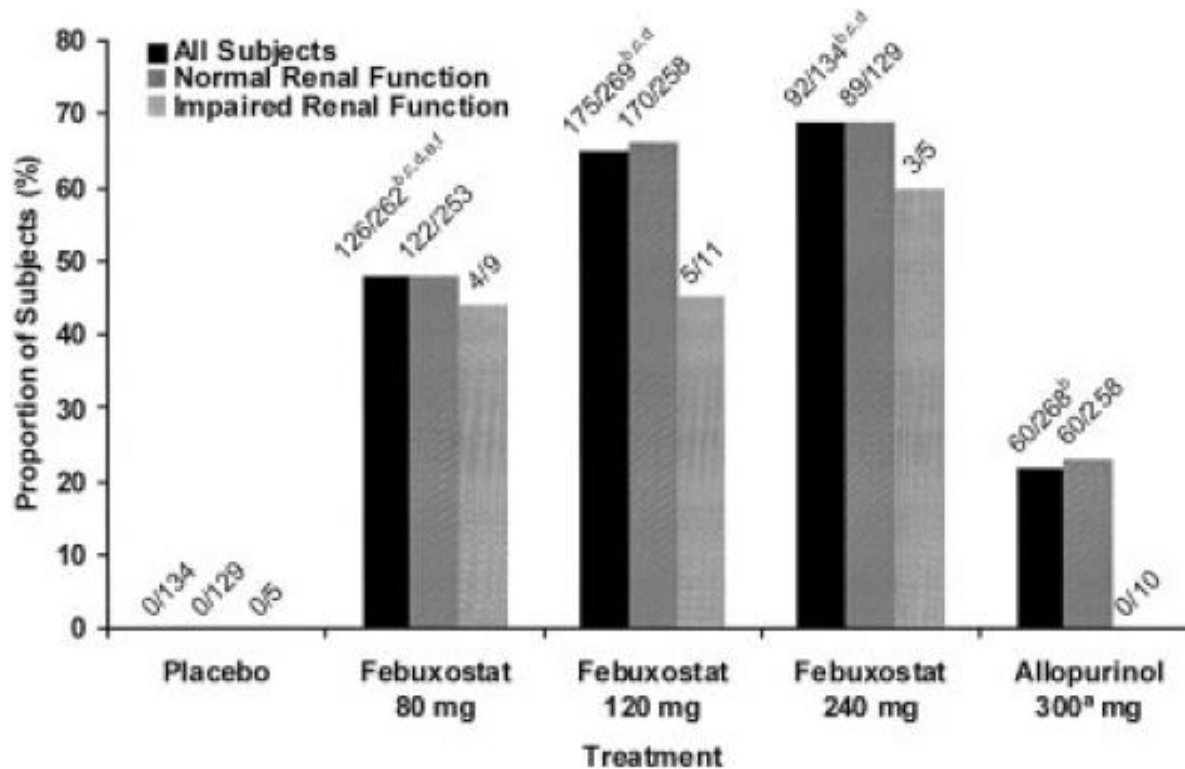


Table 2. Proportion of subjects with serum urate levels <6.0 mg/dl at week 28 and final visits (intent-to-treat population)		
	Week 28, %	Final, %
Placebo	1 (1/99)	1 (1/127)
Febuxostat 80 mg	76 (122/161)*	72 (183/253)*
Febuxostat 120 mg	87 (163/188)†	79 (209/265)*
Febuxostat 240 mg	94 (78/83)†	92 (116/126)‡
Allopurinol 300 mg§	41 (85/208)¶	39 (102/263)¶
* Statistically significant versus placebo ($P \leq 0.05$) and versus allopurinol ($P \leq 0.05$). † Statistically significant versus placebo ($P \leq 0.05$), versus allopurinol ($P \leq 0.05$), and versus febuxostat 80 mg ($P \leq 0.05$). ‡ Statistically significant versus placebo ($P \leq 0.05$), versus allopurinol ($P \leq 0.05$), versus febuxostat 80 mg ($P \leq 0.05$), and versus febuxostat 120 mg ($P \leq 0.05$). § Ten subjects received 100 mg and 258 subjects received 300 mg of allopurinol based on renal function. ¶ Statistically significant versus placebo ($P \leq 0.05$).		

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Any Adverse Event (AE)	Placebo	Febuxostat 80mg	Febuxostat 120mg	Febuxostat 240 mg	Allopurinol 300mg
Όλες	72%	68%	68%	73%	75%
Διάρροια	8%	6%*	7%*	13%**	6%
Υπέρταση	6%	5%	2%	4%	1%***
Νευρολογικό	1%	2%*	2%*	7%**	2%
Μυϊκό	5%	1%	<1%	1%	<1%***

*Statistically significant versus febuxostat 240mg $p \leq 0.05$

**Statistically significant versus allopurinol $p \leq 0.05$

***Statistically significant versus placebo $p \leq 0.05$

Συμπεράσματα

- Η φεμπουξοστάτη μειώνει αποτελεσματικά sUA <6
- Δε μπορεί συχνά να επιτευχθεί sUA <6 με συνιστώμενη δόση αλλοπουρινόλης 300 mg
- Ίδιο προφίλ στις ανέπιθύμητες ενέργειες εκτός από υψηλότερα ποσοστά σε διάρροια και ζάλη στην ομάδα της φεμπουξοστάτης 240mg



ΟΔΗΓΙΕΣ-ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ACR

• Η βέλτιστη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας απαιτεί τόσο μη-φαρμακολογικές και φαρμακολογικές λεπτομέρειες και θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με: (α) ειδικούς παράγοντες κινδύνου (επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, οι προηγούμενες κρίσεις, ακτινογραφικές ενδείξεις) (β) κλινική φάση (οξεία / υποτροπιάζουσα, τοφώδης ουρική αρθρίτιδα), (γ) γενικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, παχυσαρκία, κατανάλωση αλκοόλ, φάρμακα, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και η συννοσηρότητα).

• Δύναμη της σύστασης: 96 (95% CI, 93 έως 98)

- Η επιμόρφωση των ασθενών και με τις κατάλληλες συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής, απώλεια βάρους (αν είναι παχύσαρκοι), τη διατροφή, και μειωμένο το αλκοόλ (κυρίως μπύρα) αποτελούν βασικές πτυχές της διαχείρισης.

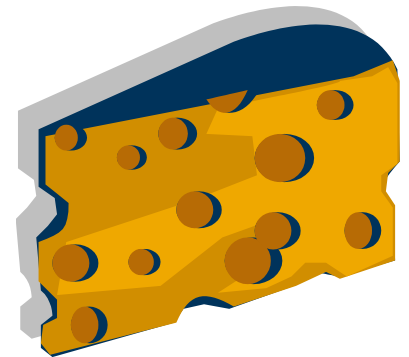
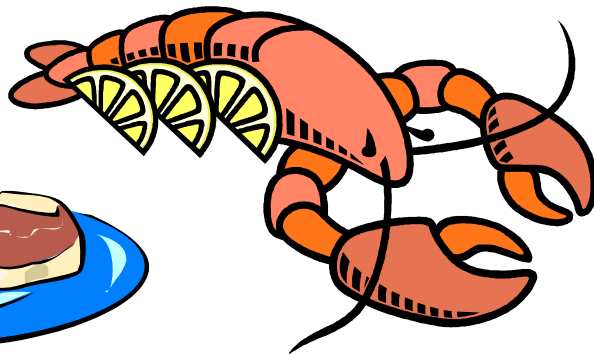
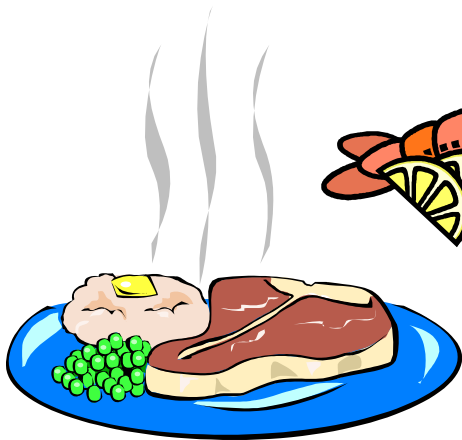
- Δύναμη της σύστασης: 95 (95% CI, 91 - 99)

- Η συνδεδεμένη συννοσηρότητα με τους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, παχυσαρκία και το κάπνισμα θα πρέπει να αντιμετωπιστούν ως ένα σημαντικό μέρος της διαχείρισης της ουρικής αρθρίτιδας.

- Δύναμη της σύστασης: 91 (95% CI, 86 - 97)

Αλλαγές στον τρόπο ζωής (life style)

- Η απώλεια βάρους
- Περιορισμός της κατανάλωσης σε πουρίνες κρέας και τα θαλασσινά
- Μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, ιδιαίτερα μπύρας
- Περιορισμός της υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη σιρόπι καλαμποκιού
- Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων



- Η αλλοπουρινόλη είναι η κατάλληλη θεραπεία μακροπρόθεσμα μειώνοντας το ουρικό οξύ. Θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλή δόση (100 mg ημερησίως) και αυξήθηκαν κατά 100 mg κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες, εάν απαιτείται. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Αν εμφανιστεί τοξικότητα αλλοπουρινόλης, οι επιλογές περιλαμβάνουν άλλους αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης, ενός ουρικοζουρικού παράγοντα, ή απευαισθητοποίηση στην αλλοπουρινόλη (το τελευταίο μόνο σε ήπιο εξάνθημα).
- Δύναμη της σύστασης: 91 (95% CI, 88 - 95)

- Οι ουρικοζουρικοί παράγοντες όπως η προβενεσίδη και σουλφινοπυραζόνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική λύση στην αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά σχετικά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με νεφρολιθίαση. Βενζοβρωμαρόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια αλλά φέρει ένα μικρό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

- Δύναμη της σύστασης: 87 (95% CI, 81 - 92)

- Όταν η ουρική αρθρίτιδα συνδυάζεται με διουρητική θεραπεία, να σταματήσει τα διουρητικά, αν είναι δυνατόν. Για την υπέρταση και την υπερλιπιδαιμία εξετάζεται η χρήση των λοσαρτάνη και φαινοφιβράτη, αντίστοιχα (και οι δύο έχουν μέτρια ουρικοζουρικού αποτελέσματα).

- Δύναμη της σύστασης: 88 (95% CI, 82 - 94)

- Κολχικίνη p.os και / ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι παράγοντες πρώτης γραμμής για τη συστηματική θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Ελλείψει των αντενδείξεων ένα NSAID είναι καλά αποδεκτή επιλογή.
- Δύναμη της σύστασης: 94 (95% CI, 91 - 98)
- Υψηλές δόσεις κολχικίνης οδηγούν σε παρενέργειες, και χαμηλές δόσεις (για παράδειγμα 0,5 mg τρεις φορές ημερησίως) μπορεί να είναι επαρκείς για ορισμένους ασθενείς με οξεία ουρική αρθρίτιδα. Δύναμη της σύστασης: 83 (95% CI, 74 - 92)
- Ενδο-αρθρική αναρρόφηση και έγχυση ενός μακράς δράσης στεροειδούς είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για την οξεία φάση.
- Δύναμη της σύστασης: 80 (95% CI, 73-87)

- Θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες οξείες προσβολές, αρθροπάθεια, τόφους ή ακτινογραφικές αλλαγές της ουρικής αρθρίτιδας.
- Δύναμη της σύστασης: 97 (95% CI, 95 - 99)
- Ο θεραπευτικός στόχος της είναι η διάλυση του κρυστάλλου και να εμποδίσει το σχηματισμό νέων κρυστάλλων. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διατήρηση του ουρικού οξέος στον ορό κάτω από το σημείο κορεσμού του ουρικού μονονατρίου ($\leq 360 \mu\text{mol} / \text{l}$ ή $\leq 6 \text{ mg} / \text{dl}$).
- Δύναμη της σύστασης: 91 (95% CI, 86 - 96)

2012 Οδηγίες ACR(κρίση)

- Η επιλογή του φαρμακολογικού παράγοντα εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κρίσης
- Μονοθεραπεία για ήπια / μέτρια επίθεση
- Η συνδυασμένη θεραπεία για τη σοβαρή προσβολή ή σε ανθεκτική σε μονοθεραπεία
 - Θεραπευτικές προσεγγίσεις με αποδεκτό συνδυασμό περιλαμβάνουν:
 - Colchicine and NSAIDS
 - Oral steroids and colchicine
 - Intra-articular steroids with all other modalities
- Συνεχιζόμενη θεραπεία κατά τη διάρκεια της κρίσης
- Επιμόρφωση του ασθενούς για αναγνώριση των κρίσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Στόχος είναι sUA <6, με ταυτόχρονη προφύλαξη
- Δόσεις αλλοπουρινόλης (σε σχέση με την CrCl), είναι αποτελεσματικές με ελάχιστες δυσμενείς επιπτώσεις
- Η φεμπουξοστάτη είναι μια εξαιρετική εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
- Υπάρχουν και άλλες εναλλακτικές θεραπείες, Παρακαλούμε ανατρέξτε στο ρευματολόγο σας για τις δύσκολες περιπτώσεις!

ΕΟΦ

Πρωτόκολλα ιατρικών πράξεων και φαρμάκων

ΟΞΕΙΑ ΟΥΡΙΚΗ ΑΘΡΟΙΤΙΔΑ

- ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
- Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα
- 1ης επιλογής
- Κολχικίνη ή ΜΣΑΦ (αν δεν αντενδείκνυνται) ή
- Ενδομυϊκή χορήγηση 40mg κορτικοστεροειδούς βραδείας αποδέσμευσης (αν δεν αντενδείκνυται)
- Ή ACTH
- 2ης επιλογής
- Ενδοαρθρική έγχυση βραδείας δράσης κορτικοειδών
Αντενδείκνυνται σε υποψία σηπτικής αρθρίτιδας

ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- α) Θεραπεία υπερουριχαιμίας (επίτευξη και διατήρηση επιπέδων ουρικού οξέος <6mg/dL)
- 1ης επιλογής
- **Αλλοπουρινόλη** (Τροποποίηση δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας)
Προσοχή στην συνχορήγηση με αζαθειοπρίνη.
- Επι δυσανεξίας λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην αλλοπουρινόλη **Febuxostat**
- 2ης επιλογής
- Ουρικοαπεκκριτικά:
 - i. φυσιολογική νεφρική λειτουργία → **προβενεσίδη**, **σουλφινοπυραζόνη** (αντένδειξη σε ουρολιθίαση) ii. νεφρική ανεπάρκεια (ήπια ή μέτρια) → παράγωγα βενσοφουράνης
- β) Σε βαριά ανθεκτική μορφή τοφώδους ουρικής αρθρίτιδας συνιστάται υποδόρια χορήγηση **Anakinra** για 3 ημέρες
- ****

ILARIS(Canakinumab)

- 150mg εφάπαξ ΥΔ
- Εφόσον έχουν προηγηθεί τουλάχιστον 3 επεισόδια ανθεκτικών κρίσεων το προηγούμενο έτος. Δυνατή η επανάληψη 12 εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία δεν επαναλαμβάνεται η χορήγηση.
- Η χορήγηση του Canakinumab λόγω μεγάλου κόστους πρέπει να γίνεται μόνον εφόσον δεν υπάρχει δυνατότητα αντιμετώπισης μετά πλήρη εφαρμογή των συμβατικών θεραπευτικών μέσων.

ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ(ΕΟΦ)

- 3) Προφύλαξη κρίσης ουρικής αρθρίτιδας σε υποτροπιάζουσα ουρική αρθρίτιδα
- Κολχικίνη 0,5-1mg/ημέρα (μακροχρόνια χορήγηση) + Θεραπεία υπερουριχαιμίας
- • Ουρική αρθρίτιδα σχετιζόμενη με διουρητικά
- Διακοπή διουρητικών-αν είναι δυνατόν
- • Συνυπάρχουσα υπέρταση
- Λοσαρτάνη (μέτρια ουρικοθεραπευτική δράση)
- • Συνυπάρχουσα υπερλιπιδαιμία
- Φενοφιβράτη (μέτρια ουρικοθεραπευτική δράση)



Γιατί οι άνθρωποι υποφέρουν από την ουρική αρθρίτιδα;

- Ξέρουμε πολύ καλά την παθοφυσιολογία της νόσου.
- Μπορούμε να τη διαγνώσουμε εύκολα και σίγουρα.
- Έχουμε πάρα πολύ αποτελεσματικές θεραπείες.

Ανεπάρκεια της αλλοπουρινόλης σε δόση 300 mg/day

- Ann Rheum Disease (1998)
 - 47%
- J Rheumatol (2001)
 - 66%
- N Engl J Med (2014)
 - 61-79%

Αποτυχία Θεραπείας

- Φτωχή συνταγογράφηση
- Φτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία.

Τιμές

- ZYLORIC :2,36
- ZYLAPOUR :3,40(1,20)
- SOLURIC:3,40(1,20)
- ADENURIC:35,03
- ANAKINRA:753,51
- ILARIS:10487,27
- FASTURTEC(7,5 mg):251,36 N.T.
- FASTURTEC(1,5 mg):140,56 N.T.



BY ROYAL AUTHORITY.

London: Sold by Hatchell, Broom, & Co. Strand.

A New Way of mounting your Horse in spite of the COURT!! Dedicated to all fashionable Equestrians afflicted with that Malady!—





Establish Diagnosis of Gout

Evidence Grades for Recommendations
Level A: supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analysis
Level B: derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies
Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care

Baseline Recommendations for Patients with Diagnosis of Gout

C[#] For all

- Patient education, with initiation of diet, lifestyle recommendations *See Figure 4*
- Consider secondary causes of hyperuricemia ("Co-morbidity Checklist") *See Table 1*
- Consider elimination of non-essential prescription medications that induce hyperuricemia*
- Clinically evaluate gout disease burden (palpable tophi, frequency and severity of acute and chronic symptoms and signs)

Indications for Pharmacologic ULT

Any patient with established diagnosis of gouty arthritis and

- Tophus or tophi by clinical exam or imaging study A
- Frequent attacks of acute gouty arthritis (≥2 attacks/yr) A
- CKD stage 2 or worse C
- Past urolithiasis C

↓ If Pharmacologic ULT is indicated

TREAT TO SERUM URATE TARGET defined for individual patient

- The minimum serum urate target is <6mg/dL
- Serum urate lowering below 5mg/dL may be needed to improve gout signs and symptoms

Select First Line ULT agent *See Table 2, Figure 5*

Xanthine Oxidase Inhibitor (XOI): A

Allopurinol

OR

Febuxostat

↓ If at least one XOI is contra-indicated or not tolerated

Alternative First Line ULT:

Probenecid^h

B

Acute Gout Prophylaxis

Initiate concomitant
pharmacologic
anti-inflammatory gout
attack prophylaxis

See Part II of the Guidelines

TREAT TO TARGET
Serum urate target
achieved?

No

Increase intensity of ULT
Re-evaluate serum urate
See Figure 5, Table 3

Yes

Long-Term Management of Gout:

- Continuing gout attack prophylaxis if there are ongoing gout symptoms and/or signs (≥ 1 tophus on physical exam) – *See Part II of the Guidelines* C
- Continue to regularly monitor serum urate C and Monitor for ULT side effects C
- After palpable tophi and all acute and chronic gouty arthritis gout symptoms have resolved, continue all measures (including pharmacologic ULT) needed to maintain serum urate <6 mg/dL indefinitely C
- Gout case scenarios, where referral to a specialist is considered, include: (i) Unclear etiology of hyperuricemia; (ii) Refractory signs or symptoms of gout; (iii) Difficulty in reaching target serum urate, particularly with renal impairment and a trial of XOI treatment; (iv) Multiple and/or serious adverse events from pharmacologic ULT C

* Examples of serum urate-elevating drugs that may not be essential in a given patient:

• Thiazide and loop diuretics not essential for optimal management of hypertension in an individual patient. However, in discussion, and without a specific veto, the TPP acknowledged the value of thiazide treatment to hypertension, and cautioned against independent cessation of thiazide treatment to lessen hyperuricemia at the cost of worsened control of blood pressure in difficult to control hypertension.

• Niacin not essential for optimal management of hyperlipidemia in an individual patient.

• Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) not essential for immune suppression, such as in a major organ transplant patient.

^h Probenecid is not recommended as a first line or alternative first line ULT agent if the CrCl is <15 (Evidence C)