

Kontrowersje wokół leczenia dny moczanowej i hiperurykემii

Bożena Targońska-Stępniak

Katedra i Klinika Reumatologii

i Układowych Chorób Tkanki Łącznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Dna moczanowa (DM)

- Choroba depozytowa kryształów moczanu jednosodowego (MSU), rozwijająca się w warunkach przewlekłej hiperurykემii (HU), gdy stężenie kwasu moczowego (KM) >6 mg/dl (360 μ mol/l)
- Najczęstsza postać zapalenia stawów u ludzi dorosłych na całym świecie, ok. 1-2% populacji w krajach rozwiniętych (Francja 0,9%, Niemcy 1,4%, USA 3,9%, Maorysi w Nowej Zelandii 6,1%), tendencja wzrostowa
 - sposób odżywiania (ok. 1/3 KM powstaje z puryn diety)
 - alkohol, fruktoza; np. u Maorysów genetycznie predysponowanych, epidemia DM po wprowadzeniu diety z małą ilością nabiału, dużą ilością tłustego mięsa i węglowodanów
 - leki (małe dawki ASA, moczopędne pętlowe i tiazydy)
- DM i HU związane są z występowaniem
 - nadciśnienia tętniczego (NT)
 - chorób układu sercowo-naczyniowego (USN)
 - cukrzycy
 - zespołu metabolicznego
 - przewlekłej choroby nerek (PChN)
 - zwiększonego ryzyka śmierci ze wszystkich przyczyn oraz chorób SN

Postępowanie w DM

- Ustalenie prawidłowego rozpoznania
- W razie ostrego napadu natychmiastowe leczenie w celu przerwania ataku
- Terapia obniżająca stężenie KM (urate-lowering therapy, ULT) w celu osiągnięcia i długotrwałego utrzymania docelowego (T2T) stężenia KM (<6 mg/dl, w ciężkiej postaci <5 mg/dl)
 - zapobiega nawrotom napadów
 - zapobiega uszkodzeniu stawów
 - umożliwia rozpuszczenie kryształów, ustąpienie złogów
- DM jest chorobą potencjalnie uleczalną, jeśli przewlekłe utrzymuje się T2T stężenie KM
- Postępowanie w HU bezobjawowej

ROZPOZNANIE DM

2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

Neogi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789–1798.

- **Kryterium wstępnym**, aby rozważać rozpoznanie DM
≥1 epizod obrzęku, bólu lub wrażliwości na ucisk w stawie obwodowym lub kaletce maziowej
- **Kryterium wystarczającym** do rozpoznania DM: obecność kryształów MSU w objawowym stawie/kaletce (płyn) lub guzku dnawym w badaniu mikroskopowym
- Gdy brak „złotego standardu” stosuje się system przyznawania punktów (*scoring*) w zakresie 8 domen
 - 4 kliniczne
 - 2 laboratoryjne
 - 2 obrazowe
- **≥8 pkt** daje podstawę do rozpoznania DM

2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

Neogi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1789–1798.

- **Domeny kliniczne** charakterystyczne:
 - zapalenie pojedynczego lub kilku stawów (jako *monoarthritis* lub *oligoarthritis*) MTP I, skokowego, śródstopia; wielostawowe zapalenie nietypowe, często w innych zapaleniach np. RZS
 - typowe objawy napadu (niemożliwe obciążanie i ucisk/dotknięcie zajętego stawu, rumień ponad stawem)
 - typowy przebieg napadu (rozwój maksymalnego bólu do 24 godz, objawy ustępują ≤ 14 dni, bez pozostawienia uszkodzeń)
- **Domeny laboratoryjne** najwyższe stężenie KM, bez ULT
 - idealnie oznaczenie KM gdy chory bez ULT i >4 tyg po napadzie (ewentualnie ponowne oznaczenie w tych warunkach)
 - *ujemne* punkty za $KM < 4$ mg/dl (-4), brak MSU w płynie (-2)
- **Domeny obrazowe**
 - złogi w USG, DECT w objawowym stawie/kaletce
 - ≥ 1 nadżerka w RTG stóp/rąk

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.

- Kluczowa jest **edukacja pacjenta** co do zasad leczenia ostrego napadu, eliminacji kryształów MSU, schorzeń towarzyszących
 - < 1/2 chorych na DM otrzymuje ULT, a jeśli otrzymuje to niewystarczające dawki dla efektywnej terapii
- Zalecenia dotyczące **stylu życia**
 - normalizacja ciężaru ciała redukuje stężenie KM
 - regularna aktywność fizyczna
 - unikanie nadmiaru mięsa, alkoholu (piwo, mocne), napoje słodzone, bogate w fruktozę, sok pomarańczowy, jabłkowy
 - korzystna kawa, wiśnie, niskotłuszczowy nabiał (urykozurycznie)
- Konieczna kontrola pod kątem **schorzeń towarzyszących** i czynników ryzyka SN jako integralna część terapii DM (NT, ChNS, udar, cukrzyca, otyłość, dyslipidemia, PCHN- ocena eGFR)

LECZENIE OSTREGO NAPADU DM

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.

- Ostry napad DM należy leczyć **jak najszybciej**, zalecane samodzielne rozpoczęcie terapii („*tabletką w kieszeni*”)
 - wybór opcji terapeutycznej zależy od p/wskazań, efektów wcześniejszej terapii, czasu, liczby i rodzaju stawów zajętych
 - kolchicina skuteczna, gdy zastosowana <12 godz od początku
- **Kolchicina**
 - dawka nasycająca 1 mg, po 1 godz 0,5 mg (1. dzień), następnie (po ≥12 godz) w razie potrzeby 0,5-1 mg/d, aż do ustąpienia napadu
 - mała dawka (1,8 mg/d) zastosowana <12 godz tak skuteczna jak duża (4,8 mg/d), przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo
 - p/wskazana gdy eGFR <30
 - ostrożnie z inhibitorami P-glikoproteiny i CYP3A4 (↑stężenie), też sok grejpfrutowy; ryzyko miopatii w skojarzeniu ze statynami
- **NLPZ** (jeśli potrzeba z IPP) pełna dawka do ustąpienia napadu
- **Glukokortykosteroidy (GKS)**
 - prednizon 30-35 mg/d przez 3-5 dni lub dostawowo (*monoarthritis*)
- **Terapia skojarzona** (kolchicina+NLPZ, kolchicina+GKS) w razie ciężkiego napadu, wielostawowego

TERAPIA OBNIŻAJĄCA STĘŻENIE KM (ULT)

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.

- ULT należy rozważać i **przedyskutować** już przy pierwszych objawach, z każdym chorym z pewnym rozpoznaniem DM
 - możliwe rozpoczęcie ULT tuż po 1. napadzie; odwlekание związane z większą pulą MSU, niekorzystnym wpływem HU na USN, nerki
 - nie rozstrzygnięto czy rozpoczynać ULT w trakcie napadu (jak ACR), czy tradycyjnie odczekać 2 tygodnie od zakończenia napadu; w 2 małych badaniach ULT włączone podczas napadu nie wydłużyło ani nie nasiliło ciężkości napadu DM
- Wskazane u **chorych z nawracającymi napadami** (≥ 2 /rok), guzkami dnawymi, artropatią moczanową, kamicą nerkową
- Zalecane szybko po rozpoznaniu DM u chorych młodych (< 40 rż), z wysokim KM (> 8 mg/dl), z chorobami towarzyszącymi (PChN, NT, ChNS, niewydolność serca)
- Na pierwsze 6 mscy ULT wskazana profilaktyka p/napadom
 - kolchicina 0,5-1 mg/d lub
 - NLPZ w małych dawkach

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

Richette P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.

- Podczas ULT kontrolować stężenie **KM utrzymywać <6 mg/dl**, u chorych z ciężką postacią DM (guzki dnawe, przewlekła artropatia, częste napady) **<5 mg/dl**
- Nie zaleca się długotrwałego obniżenia KM <3 mg/dl (prawdopodobny wpływ neuroprotekcyny KM)
- ULT <6 mg/dl powinien być utrzymywany do końca życia
- ULT wprowadza się **od małych dawek 100 mg/d allopurinol** (ALP), co 2-4 tyg zwiększać dawkę do uzyskania T2T (<6 mg/dl); dawka zależna od eGFR
- ALP 600-800 mg/d w 75-80% wywołuje redukcję KM <6 mg/dl
- W razie braku efektu lub nietolerancji EULAR zaleca zmianę na febuksostat (FBX)- przeważały względy ekonomiczne
- ACR zaleca ALP i FBX jako 1. linię leczenia (do wyboru)

Różnice rekomendacji ACR 2012 vs EULAR 2016

- Możliwość **rozpoczęcia ULT podczas napadu DM**, gdy tylko zostanie wdrożone skuteczne postępowanie przeciwzapalne
- **Małe dawki GKS** (prednizon <10 mg/d) w **profilaktyce** napadów DM, w razie p/wskazań do kolchicyny i NLPZ
- W **pierwszej linii ULT do wyboru ALP i FBX**
- Przed rozpoczęciem ULT oznaczenie **HLA-B*5801** ze względu na duże ryzyko zespołu nadwrażliwości na ALP (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Steevens-Johnsona, eozynofilia, objawy ogólne)
 - Koreańscy z PChN stadium 3
 - wszyscy chorzy pochodzenia chińskiego i tajskiego (częstość 6-12%)

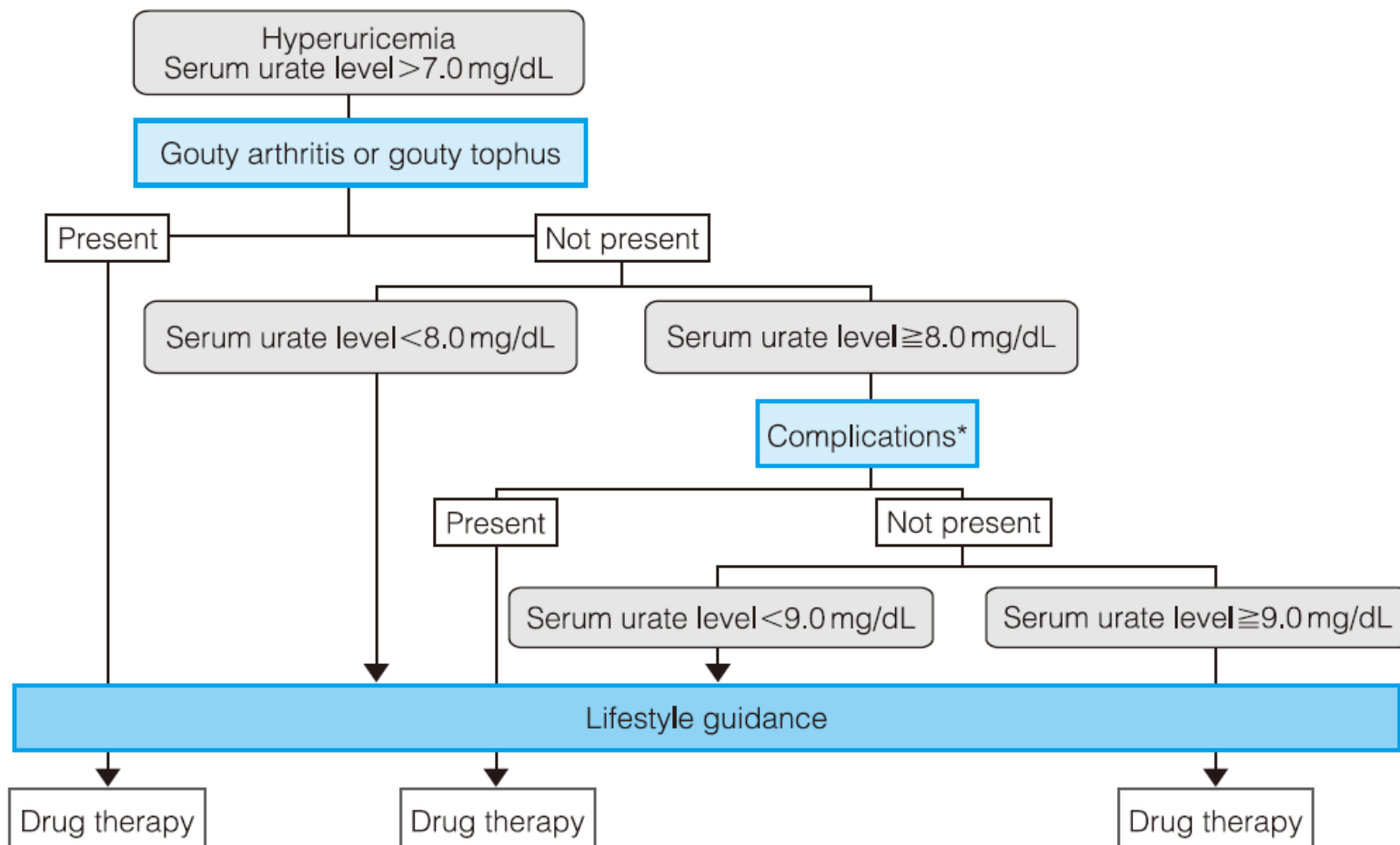
LECZENIE HU BEZOBJAWOWEJ

Treat-to-target (T2T) recommendations for gout

Kiltz U, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:632–638.

- Po dyskusji na temat bezobjawowej HU zdecydowano, aby **nie wydawać rekomendacji** dotyczących leczenia HU przy braku objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, z powodu niewystarczających obecnie dostępnych dowodów naukowych
- Należy określić cele leczenia HU bezobjawowej
- Konieczne są dalsze badania i dyskusja wspólnie z innymi specjalistami- kardiologami i nefrologami

Rekomendacje postępowania w HU i DM wg: Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism



*Renal damage, urinary lithiasis, hypertension, ischemic heart disease, diabetes, metabolic syndrome, etc. (for conditions other than renal damage and urinary lithiasis, no intervention trials considering lowering serum urate levels and reducing events have been implemented.)

Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Krystyna Widecka¹, Filip M. Szymański², Krzysztof J. Filipiak², Jacek Imiela³,
Beata Woźakowska-Kapłon⁴, Eugeniusz J. Kucharz⁵, Artur Mamcarz⁶, Jacek Manitius⁷, Andrzej Tykarski⁸
Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 1, pages: 1–9

- **Leczenie HU w praktyce klinicznej jest koniecznością**
- Kiedy rozpocząć terapię?
- Badanie - skonstruowano model matematyczny, symulowano hipotetyczną kohortę 50-letnich mężczyzn z KM 6-6,9 mg/dl; obserwacja 20-letnia (*J Rheumatol 2014; 41: 739-48*)
 - leczono allopurynolem bez względu na objawy DM
 - zmniejszenie śr. liczby incydentów SN o 30% i zgonów o 39% w porównaniu z leczeniem grupy chorych z objawami DM
- Model najbardziej skuteczny w zapobieganiu incydentom SN, jeśli KM na początku leczenia u **M >7,0 mg/dl (416 μmol/l)** i **K > 5,0 mg/dl (297 μmol/l)**
- Decyzja o umieszczeniu oznaczeń stężenia KM na liście badań rutynowych w zaleceniach PTNT (2011,2015) oraz European Society of Cardiology, European Society of Hypertension (ESC/ESH) 2013

Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 1, pages: 1–9

Wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy [mg/dl]	Przykładowa dawka allopurynolu w przypadku mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego* [mg/d.]	Przykładowa dawka allopurynolu w przypadku kobiet** z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [mg/d.]
4–4,9	Leczenie nefarmakologiczne	Leczenie nefarmakologiczne
5–5,9	Leczenie nefarmakologiczne lub 100	100
6–6,9	100 lub 200	200
7–7,9	300	300
8–8,9	400	400
9–9,9	500	500
10–10,9	600	600
11–11,9	700	700
12–12,9	800	800
13 i powyżej	900	900

*za pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dla potrzeb powyższej tabeli uznaje się osoby z: nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą lub zespołem metabolicznym lub rozpoznaną chorobą miażdżycową dowolnego łożyska naczyniowego (w tym pacjentów z chorobą wieńcową lub miażdżycową chorobą naczyń mózgowych)

**dostępne dane sugerują, że decyzje terapeutyczne o zastosowaniu allopurynolu powinny być podejmowane przy mniejszych stężeniach kwasu moczowego u kobiet niż u mężczyzn

Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 1, pages: 1–9

- W leczeniu hipotensyjnym u chorych na DM **zaleca się** stosowanie **sartanów, ACEi oraz antagonistów wapnia**; niewskazane leki zwiększających stężenie KM (diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki); słabe i niepotwierdzone dowodami EBM są dowody na unikatowe działanie urykozuryczne losartanu
- W wytycznych **PTNT 2015: ALP** jako lek pierwszego wyboru **w leczeniu pozahipotensyjnym u chorych z NT i bezobjawową HU**:
„Stosowany w długotrwałym leczeniu dny moczanowej ALP można również rozważyć u pacjentów z bezobjawową HU w przebiegu NT, szczególnie z powikłaniami SN z uwagi na wykazany korzystny wpływ na poprawę funkcji śródbłonna i podatności aorty”
- Ekspertki **sugerują szersze** niż dotychczas obserwowane w Polsce, **podejmowanie terapii zmniejszającej stężenie KM** oraz dobór dawki leczenia w zależności od ryzyka pacjentów i wyjściowego stężenia KM

Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Russell P. Harris, MD, MPH; and Mary Ann Forciea, MD; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*

Ann Intern Med. 2017;166:58-68.

- ACP zaleca w leczeniu **napadu DM**
 - **GKS** (prednizolon 30-40 mg/d lub metylprednizolon 0,5-2 mg/kg 1xiv),
 - **NLPZ w pełnych dawkach** (ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometacyna, COX-2 inhibitory)
 - **kolchicyna**
- Stosowanie **małych dawek kolchicyny** do terapii napadu DM; małe dawki (1,2 mg i po 1 godz. 0,6 mg) są tak skuteczne jak większe dawki (1,2 mg, a następnie 0,6 mg/godz. przez 6 godz)
- ACP nie rekomenduje rozpoczynania długotrwałego ULT u większości chorych po 1. napadzie DM lub z rzadkimi napadami (<2/rok)
- ACP zaleca lekarzom przedyskutowanie z chorymi, przed ULT, korzyści, szkodliwości, kosztów i preferencji, biorąc pod uwagę też profilaktykę
 - niewystarczające dane aby przewidzieć u kogo wystąpią napady (większe ryzyko gdy $KM > 8$ mg/dl); ↓ryzyka po 1 roku, ale nie po ½ roku
 - działania niepożądane leków (ALP rumień skóry, ból brzucha; FBX ból mięśniowo-szkieletowy)
- ACP rekomenduje jako cel leczenia nie T2T, ale „takie leczenie, aby nie występowały objawy”, bez monitorowania stężenia KM w surowicy
- Brak zaleceń dietetycznych (nie ma dowodów naukowych)

Podsumowanie

- Ostatnio renesans zainteresowania KM jako czynnikiem przyczynowym i prognostycznym ChUSN , PChN oraz możliwością korzyści z wczesnego leczenia ULT
- **HU** powinna być postrzegana przez klinicystów jako **marker złego rokowania** u chorych z patologią nerek, USN i mózgu oraz jako „czerwona flaga” zaburzeń metabolicznych (insulinooporność, otyłość, ↑ TG)
- **DM jest efektem końcowym wieloletnich zaburzeń**

Konferencja Naukowo-Szkoleniowa

Jubileuszowe Spotkania Reumatologiczne w Lublinie

UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

Lublin, 15 - 17 marca 2018

www.LSR2018.skolamed.pl



Dziękuję za uwagę